

WDS

LIBRO

FISIOPATOLOGIA I

MEDICINA HUMANA

2° SEMESTRE

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

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

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

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

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

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera

Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el Corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y Educativos de los diferentes Campus, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

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

MISIÓN

Formar a médicos con capacidades resolutorias de índole humana, ambiental, social y ética, con base en criterios de calidad y excelencia establecidos tanto en su proceso de enseñanza como en sus programas académicos, con amplio espíritu de servicio y con necesidad de actualización continua de sus conocimientos.

VISIÓN

Ser una de las mejores instituciones de educación en salud en la región y en cada uno de los lugares donde se posea, reconocida por sus procesos de calidad y gestión contribuyendo en la asistencia, docencia e investigación a favor de la sociedad.

VALORES

- Ética
- Humanismo
- Justicia
- Autonomía
- Profesionalismo

ESCUDO

El escudo de la UDS, está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

ESLOGAN

“Mi Universidad”

ALBORES

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

FISIOPATOLOGIA I

OBJETIVO DE LA MATERIA: Conocer los conceptos generales y las diferentes características que confieren a la fisiopatología y su desarrollo

INDICE

UNIDAD I	11
I.- CONCEPTOS GENERALES	11
I.2 FISIOPATOLOGIA	11
I.3 CONCEPTO DE SALUD	11
I.4 ENFERMEDAD	12
I.5 ADAPTACIÓN CELULAR	12
I.5.1 ATROFIA	13
I.5.2 HIPERTROFIA.....	13
I.5.3 HIPERPLASIA	14
I.5.4 METAPLASIA	14
I.5.5 DISPLASIA	15
I.5.6 ACUMULACIONES INTRACELULARES.....	15
I.5.7 CALCIFICACIONES PATOLÓGICAS.....	16
I.6 LESIÓN Y MUERTE CELULAR	16
I.6.1 CAUSAS DE LESIÓN CELULAR	17
I.6.2 MECANISMOS DE LESIÓN CELULAR	19
I.7 RESPUESTA INMUNITARIA	22
I.7.1 CITOCINAS Y SU PAPEL EN LA INMUNIDAD	23
I.7.2 INMUNIDAD INNATA.....	24
I.7.3 INMUNIDAD ADAPTATIVA	28
I.8 INFLAMACIÓN.	34
I.8.1 INFLAMACIÓN.....	34
I.8.2 INFLAMACIÓN AGUDA	34
I.8.3 INFLAMACIÓN CRÓNICA.....	37
I.8.4 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE LA INFLAMACIÓN.....	38
I.9 FIEBRE	39
2.0 DOLOR	39

2.1 Teorías del dolor	40
2.2 Mecanismos y vías del dolor	40
2.2.1 Receptores y mediadores del dolor	41
2.2.2 Circuito y vías de la médula espinal	42
2.2.3 Centros cerebrales y percepción del dolor	42
2.3 TIPOS DE DOLOR	42
3.0 REPARACIÓN TISULAR.....	43
3.1 Regeneración tisular	43
3.2 Reparación con tejido fibroso	43
3.3 Regulación del proceso de cicatrización.....	44
4.0 CICATRIZACION DE HERIDAS	44
4.1 Cicatrización por primera y segunda intención	45
4.2 Fases de la cicatrización de las heridas	45
UNIDAD 2.....	45
5.0 FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA INMUNE	45
5.1 TRASTORNOS POR HIPERSENSIBILIDAD	45
5.2 TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA.....	46
5.3 TASTORNOS POR AUTOINMUNIDAD	48
6.0 FISIOPATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR SERES VIVOS.....	49
6.1 TERMINOLOGIA.....	49
6.2 AGENTES QUE CAUSAN ENFERMEDAD INFECCIOSA	50
6.3 PORTAL DE ENTRADA.....	50
6.3.1 Penetración	50
6.3.2 Contacto directo.....	50
6.3.3 Ingestión	50
6.3.4 Inhalación.....	51
6.4 FUENTE	51
6.5 SINTOMATOLOGÍA	52
6.6 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	52
6.7 SITIO DE LA INFECCIÓN	52
6.8 FACTORES DE VIRULENCIA	53
6.9 DIAGNÓSTICO	53
7.0 TRATAMIENTO	53
8.0 FISIOPATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS	54

8.1 TRASTORNOS DE UN SOLO GEN	54
8.1.1 Trastornos autosómicos dominantes	54
8.1.2 Trastornos autosómicos recesivos	55
8.1.3 Trastornos recesivos ligados al cromosoma X	55
8.1.4 Síndrome de cromosoma X frágil.....	55
8.2 TRASTORNOS DE HERENCIA MULTIFACTORIAL	55
8.4 TRASTORNOS DE GENES MITOCONDRIALES	56
9.0 NEOPLASIAS	57
9.1 CICLO CELULAR	57
9.2 PROLIFERACIÓN CELULAR	57
9.3 DIFERENCIACIÓN CELULAR	58
9.4 CARACTERÍSTICAS DE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS	58
9.4.1 Terminología.....	58
9.4.2 Neoplasias Benignas.....	59
9.4.3 Neoplasias malignas	59
9.4.4 Características de las células cancerosas	60
9.5 ETIOLOGI ADEL CANCER	61
9.5.1 Bases genéticas y moleculares del cáncer	61
9.5.2 Factores ambientales y del huésped.....	63
9.6 MANIFESTACIONES CLINICAS	63
9.6.1 Integridad Tisular.....	63
9.6.2 Manifestaciones sistémicas	64
9.6.3 Síndromes paraneoplásicos	65
UNIDAD 3.....	65
10. TRASTORNO DEL EQUILIBRIO DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS.....	65
10.1 DIFUSIÓN Y ÓSMOSIS	66
10.2 DISTRIBUCIÓN COMPARTIMENTAL DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES	67
10.2.1 Volumen de líquido intracelular	68
10.2.2 Volumen de líquido extracelular.....	68
10.2.3 Intercambio de líquidos capilar-intersticial.....	68
10.2.4 Edema	69
10.2.5 Acumulación en el tercer espacio	70
10.3 EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA.....	71
10.3.1 Equilibrio del sodio	71

10.3.2 Trastornos del equilibrio del sodio y el agua.....	74
10.3.2.1 Déficit del volumen de líquido isotónico.....	74
10.3.2.2 Exceso del volumen de líquido isotónico.....	75
10.3.2.3 Hiponatremia.....	76
10.3.2.4 Hipernatremia.....	79
10.4 EQUILIBRIO DEL POTASIO	80
10.4.1 Trastornos del equilibrio del potasio	81
10.4.1.1 HIPOCALEMIA.....	82
10.4.1.2 HIPERCALEMIA.....	83
11.- TRASTONRO DEL EQUILIBIRO ACIDOBÁSICO.....	84
11.1 Regulación del pH	86
11.1.2 Sistemas amortiguadores químicos.....	86
11.1.3 Mecanismo de control respiratorio.....	87
11.1.4 Mecanismos de control renales.....	87
11.2 TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO.....	87
11.2.1 TRASTORNO ACIDOBÁSICO METABOLICOS O RESPIRATORIOS	87
11.3 ACIDOSIS METABÓLICA	88
11.5 ACIDOSIS RESPIRATORIA.....	91
11.6 ALCALOSIS RESPIRATORIA.....	92
UNIDAD 4.....	94
12.- FISIOPATOLOGIA DE LA FUNCIÓN SOMATOSENSORIAL Y CEFALEA.....	94
12.1 Alteraciones de la sensibilidad al dolor	94
12.1.1 Tipos especiales de dolor:.....	95
12.2 CEFALEA.....	96
12.2.2 CEFALEA POR MIGRAÑA.....	97
12.2.3 Cefalea en racimo	99
12.2.4 Cefalea tensional	100
12.2.4 Cefalea diaria crónica.....	101
13. TRASTORNOS DE LA FUNCION MOTORA	102
13.1 TRASTONROS DEL MUSCULO ESQUELETICO	102
13.1.1 Atrofia Muscular.....	102
13.1.2 Distrofia muscular.....	102
13.2 TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR.....	104
13.2.1 Trastornos inducidos por fármacos y toxinas.....	104

13.3 TRASTORNOS DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.....	106
13.3.1 Lesión y reparación de los nervios periféricos.....	106
14. TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN CEREBRAL.....	108
14.1 MANIFESTACIONES Y MECANISMO DE LA LESIÓN CEREBRAL	108
14.1.1 Manifestaciones de la lesión cerebral	108
14.1.2 Mecanismo de Lesión Cerebral	111
15. LESION CEREBRAL TRAUMATICA.....	115
15.1 LESIONES CEREBRALES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS	115
15.2 HEMATOMAS.....	116
15.2.1 Hematoma epidural	116
15.2.2 Hematoma subdural	117
15.2.3 Hematomas intracerebrales traumáticos.....	118
16. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.....	118
16.1 Accidente cerebrovascular (ataque cerebral).....	118
16.1.1 Accidente cerebrovascular isquémico.....	119
16.1.2 Accidente cerebrovascular hemorrágico.....	121
17. INFECCIONES DEL SNC.....	125
17.1 Meningitis	125
17.1.1 Meningitis Bacteriana.....	125
17.1.2 Meningitis viral.....	127
17.1.3 Encefalitis.....	127
18. Tumores Cerebrales.....	128
18.1 Tipos de tumores	128
18.1.1 Tumores de la neuroglia.....	129
18.1.2 Ependimomas.....	129
18.1.3 Meningiomas.....	129
18.1.4 Linfomas primarios del sistema nervioso central.....	130
18.2 Manifestaciones clínicas de los tumores del SNC	130
18.3 Diagnóstico y Tratamiento de los tumores del SNC.....	131
BIBLIOGRAFIA.....	132

UNIDAD I

I.- CONCEPTOS GENERALES

I.2 FISIOPATOLOGIA

El término fisiopatología, que constituye el eje de este libro, se define como la fisiología de la salud alterada. El término combina las palabras fisiología y patología. La patología (del griego pathos, que significa «enfermedad») se ocupa del estudio de los cambios estructurales y funcionales en las células, tejidos y órganos del cuerpo que causan o son causados por una enfermedad. La fisiología se ocupa de las funciones del cuerpo humano. Por lo tanto, la fisiopatología estudia no sólo los cambios de los órganos que ocurren con la enfermedad, sino también los efectos que estos cambios tienen sobre la función corporal total. Ejemplos como la atrofia cerebral y la hipertrofia del miocardio ilustran los cambios fisiopatológicos por un accidente cerebrovascular debido a hipertensión de larga duración no tratada y la forma en que esto impacta al miocardio. La fisiopatología se enfoca también en los mecanismos de la enfermedad subyacente y proporciona información para ayudar a planificar las medidas tanto preventivas como terapéuticas y prácticas; por ejemplo, seguir una dieta saludable, hacer ejercicio y cumplir con los medicamentos prescritos. Este capítulo tiene por objeto orientar al lector acerca de los conceptos de salud y enfermedad, diversos términos que se utilizan a lo largo del libro, las fuentes de datos y lo que significan; así como los aspectos más amplios de la fisiopatología en términos de salud y bienestar de la población.

I.3 CONCEPTO DE SALUD

En 1948, el preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la salud como «un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad», definición que no se ha cambiado desde entonces¹. Aunque es el ideal para muchas personas, ésta es una meta poco realista. El Department of Health and Human Services de Estados Unidos describe en Healthy People 2020 los determinantes de la salud como: 1. Lograr vidas libres de enfermedad prevenible, discapacidad, lesión y muerte súbita. 2. Lograr la equidad en la salud y eliminar las disparidades. 3. Promover la buena salud para todos. 4. Promover conductas saludables durante toda la vida². Cada 10 años, en su informe, el Department of Health and Human Services de Estados Unidos encabeza iniciativas para facilitar los objetivos de la nueva década como el actual Healthy

People 2020. Estos informes de consenso se desarrollan de manera específica para ayudar en la prevención de algunos problemas de salud y ofrecer consejo para promover la salud como la define la OMS.

I.4 ENFERMEDAD

Una enfermedad se considera como un padecimiento agudo o crónico que se adquiere o con el que se nace, el cual causa disfunción fisiológica en uno o más sistemas corporales. Por lo general, cada enfermedad tiene signos y síntomas específicos que caracterizan su patología y etiología identificable. Los aspectos del proceso patológico incluyen etiología, patogénesis, cambios morfológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico y curso clínico.

LECTURA RECOMENDADA: FISIOPATOLOGIA PORTH 10 EDICION PAG 3 – 6 (Definiciones de etiología, patogénesis, cambios morfológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico y curso clínico)

I.5 ADAPTACIÓN CELULAR

Cuando la célula confronta agresiones que ponen en peligro su estructura y función normales, sufre cambios de adaptación que le permiten sobrevivir y mantener su función. Es sólo cuando la agresión es sobrecogedora o la adaptación es inefectiva que ocurre la lesión y muerte celular.

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

- Atrofia.
- Hipertrofia.
- Hiperplasia.
- Metaplasia.
- Displasia.

Las respuestas de adaptación celular incluyen también acumulaciones intracelulares y almacenamiento de productos en cantidades anómalas. Existen numerosos mecanismos moleculares que median la adaptación celular, que incluyen factores producidos por otras células o por ellas mismas. Estos mecanismos dependen en gran medida de señales transmitidas mediante mensajeros químicos que ejercen sus efectos alterando la función de los genes. En general, los genes que se expresan en todas las células caen dentro de 2 categorías: • Genes operantes que son necesarios para el funcionamiento normal de la

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

1.5.1 ATROFIA

Cuando confrontan una disminución de las demandas de trabajo o condiciones ambientales adversas, la mayoría de las células es capaz de revertirse a un tamaño menor y a un nivel de funcionamiento más bajo y más eficiente que es compatible con la supervivencia. Esta disminución en el tamaño celular se denomina atrofia. Las células atrofiadas reducen su consumo de oxígeno y otras funciones celulares mediante la disminución del número y tamaño de sus organelos y otras estructuras. Tienen menos mitocondrias, miofilamentos y estructuras del retículo endoplásmico. Cuando un número suficiente de células está afectado, el tejido o músculo completo se atrofia

Las causas generales de la atrofia se agrupan en 5 categorías: 1. Desuso. 2. Denervación. 3. Pérdida de la estimulación endocrina. 4. Nutrición inadecuada. 5. Isquemia o disminución del flujo sanguíneo

1.5.2 HIPERTROFIA

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

La hipertrofia implica un aumento en los componentes funcionales de la célula que permite lograr un equilibrio entre la demanda y la capacidad funcional. Por ejemplo, conforme se hipertrofian las células musculares, se sintetizan filamentos adicionales de actina y miosina, enzimas celulares y trifosfato de adenosina (ATP). La hipertrofia ocurre como resultado de

condiciones fisiológicas normales o patológicas anómalas. El aumento en la masa muscular relacionado con el ejercicio es un ejemplo de hipertrofia fisiológica. La hipertrofia patológica ocurre como resultado de padecimientos y es de adaptación o de compensación. Ejemplos de hipertrofia de adaptación son el engrosamiento de la vejiga urinaria por obstrucción prolongada del flujo de salida urinario y la hipertrofia del miocardio, que es provocada por cardiopatía valvular o hipertensión. La hipertrofia compensatoria es el crecimiento del remanente de un órgano o tejido después de que se ha extirpado quirúrgicamente una porción o se ha desactivado. Por ejemplo, si se extirpa un riñón, el que queda crece para compensar la pérdida.

I.5.3 HIPERPLASIA

La hiperplasia se refiere a un aumento en el número de células en un órgano o tejido. Ocurre en los tejidos con células que son capaces de división mitótica, como la epidermis, el epitelio intestinal y el tejido glandular. Ciertas células, como las neuronas, rara vez se dividen y, por lo tanto, tienen poca capacidad de crecimiento hiperplásico. Existen pruebas de que la hiperplasia implica la activación de genes que controlan la proliferación celular y la presencia de mensajeros intracelulares que controlan la replicación y crecimiento celular. Al igual que con otras respuestas de adaptación normales, la hiperplasia es un proceso controlado que ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa después de que el estímulo desaparece. Los estímulos que inducen hiperplasia son fisiológicos o no fisiológicos. Existen 2 tipos de hiperplasia fisiológica: la hormonal y la compensadora. El crecimiento de mamas y útero durante el embarazo son ejemplos de una hiperplasia fisiológica provocada por estimulación estrogénica. La regeneración del hígado que ocurre después de hepatectomía parcial (es decir, la extirpación parcial del hígado) es un ejemplo de hiperplasia compensadora. La hiperplasia es también una respuesta importante del tejido conectivo en la cicatrización de heridas, durante la cual la proliferación de fibroblastos y vasos sanguíneos contribuye a la reparación de la herida. Aunque la hipertrofia y la hiperplasia son 2 procesos distintos, en ocasiones ocurren juntos y a menudo los desencadena el mismo mecanismo.

I.5.4 METAPLASIA

La metaplasia representa un cambio reversible en el que una célula de tipo adulto (epitelial o mesenquimatosa) es reemplazada por otra célula de tipo adulto. Se cree que la metaplasia implica la reprogramación de células troncales indiferenciadas que están presentes en el tejido que sufre los cambios metaplásicos. La metaplasia suele ocurrir en respuesta a una

irritación e inflamación crónicas y permite la sustitución de células que son mejores para sobrevivir bajo circunstancias en las que un tipo de célula más frágil tal vez sucumba. Sin embargo, la conversión de los tipos de células nunca sobrepasa los límites del tipo de tejido primario (p. ej., un tipo de célula epitelial tal vez se convierta en otro tipo de célula epitelial, pero no en una célula de tejido conectivo). Un ejemplo de metaplasia es la sustitución adaptativa de células epiteliales pavimentosas estratificadas por células epiteliales columnares ciliadas en la tráquea y las vías respiratorias grandes en el fumador habitual. El esófago de Barret es un padecimiento premaligno que ocurre en el esófago de personas con enfermedad por reflujo gastroesofágico crónico (RGEC).

1.5.5 DISPLASIA

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

1.5.6 ACUMULACIONES INTRACELULARES

Las acumulaciones intracelulares representan la acumulación de sustancias que las células no pueden utilizar o eliminar de inmediato. Las sustancias se acumulan en el citoplasma (con frecuencia en los lisosomas) o en el núcleo. En algunos casos, la acumulación es de una sustancia anómala que la célula ha producido y en otros casos la célula almacena materiales exógenos o productos de procesos patológicos que ocurren en otro sitio del cuerpo. Un ejemplo sería la acumulación de fragmentos de β -amiloides, los cuales progresan hasta un trastorno del músculo esquelético denominado miositis I I. Estas sustancias se acumulan de forma transitoria o permanente y es posible que sean inocuas o, en algunos casos, tóxicas. Estas sustancias se agrupan en 3 categorías:

1. Sustancias corporales normales, como lípidos, proteínas, carbohidratos, melanina y bilirrubina, que están presentes en cantidades extrañamente grandes.
2. Productos endógenos anómalos, como los que son resultado de errores ingénitos del metabolismo.

3. Productos exógenos, como agentes ambientales y pigmentos, que la célula no puede desintegrar

1.5.7 CALCIFICACIONES PATOLÓGICAS

La calcificación patológica implica un depósito anómalo de sales de calcio en el tejido, junto con cantidades más pequeñas de hierro, magnesio y otros minerales. Se conoce como calcificación distrófica cuando ocurre en tejido muerto o moribundo, y como calcificación metastásica cuando ocurre en tejido normal

Calcificación distrófica: La calcificación distrófica representa el depósito macroscópico de sales de calcio en tejido lesionado. A menudo es visible a simple vista como depósitos que van desde granos arenosos hasta material duro como roca. La patogénesis de la calcificación distrófica implica la formación de fosfato de calcio cristalino intracelular o extracelular. Los componentes de los depósitos de calcio se derivan de los cuerpos de células muertas o moribundas, así como de la circulación y el líquido intersticial. La calcificación distrófica se observa con frecuencia en las lesiones ateromatosas de la aterosclerosis avanzada, áreas de lesión en la aorta y en grandes vasos, y válvulas cardíacas dañadas.

Calcificación metastásica: En contraste con la calcificación distrófica, la cual ocurre en tejidos lesionados, la calcificación metastásica ocurre en tejidos normales como resultado del aumento de las concentraciones séricas de calcio (hipercalcemia). Casi cualquier enfermedad que aumente la concentración del calcio sérico conduce a calcificación en sitios inadecuados como los pulmones, túbulos renales y vasos sanguíneos.

1.6 LESION Y MUERTE CELULAR

Las células se lesionan de muchas maneras. El grado al cual el agente nocivo causa lesión y muerte celular depende en gran medida de la intensidad y duración de la lesión, y el tipo de célula afectada. La lesión celular suele ser reversible hasta cierto punto, después del cual ocurre lesión irreversible y muerte celular. Que una agresión específica cause lesión celular irreversible o reversible depende de la intensidad de la agresión y de variables como el riego sanguíneo, estado nutricional y capacidad de regeneración. La lesión y muerte celular son procesos constantes, y en el estado de salud están equilibradas con la renovación celular.

1.6.1 CAUSAS DE LESIÓN CELULAR

El daño celular ocurre de muchas maneras. Con propósitos de análisis, las formas por las cuales las células se lesionan se han agrupado en 5 categorías: 1. Lesión por agentes físicos. 2. Lesión por radiación. 3. Lesión química. 4. Lesión por agentes biológicos. 5. Lesión por desequilibrios nutricionales.

Lesión por agentes físicos

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

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

Temperaturas extremas. El calor y el frío extremos causan daño a la célula, sus organelos y sus sistemas de enzimas. La exposición a calor de baja intensidad (43 °C a 46 °C), como ocurre con las quemaduras de grosor parcial y golpe de calor grave, causa lesión celular al inducir lesión vascular, lo que acelera el metabolismo celular, desactiva las enzimas termosensibles y afecta la membrana celular. Con calor más intenso, ocurre la coagulación de los vasos sanguíneos y las proteínas tisulares. La exposición al frío aumenta la viscosidad de la sangre e induce vasoconstricción mediante acción directa sobre los vasos sanguíneos y a través de la actividad refleja del sistema nervioso simpático.

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

Lesión por radiación.

La radiación electromagnética comprende un amplio espectro de energía propagada en ondas, que va desde los rayos y ionizantes hasta las ondas de radiofrecuencia. Un fotón es

una partícula de energía de radiación. La energía de radiación por arriba del rango ultravioleta (UV) se denomina radiación ionizante porque los fotones tienen suficiente energía para desprender electrones de los átomos y moléculas. La radiación no ionizante se refiere a la energía de radiación en frecuencias menores que las de la luz visible. La radiación UV representa la porción del espectro de radiación electromagnética justo por arriba del rango visible. Contiene rayos energéticos con suficiente poder para interrumpir las uniones intracelulares y causar quemaduras por sol.

Lesión por químicos

A todo nuestro alrededor hay químicos capaces de dañar las células. La contaminación del aire y el agua que contiene químicos son capaces de lesión tisular, como el humo del tabaco y algunos alimentos procesados o en conserva. En nuestro ambiente existen algunos de los químicos más dañinos, que incluyen gases como el monóxido de carbono, insecticidas y metales pesados como el plomo. Los agentes químicos lesionan la membrana celular y otras estructuras celulares, bloquean vías enzimáticas, coagulan las proteínas celulares, y trastornan el equilibrio osmótico e iónico de la célula. Las sustancias corrosivas como los ácidos y bases fuertes destruyen las células cuando entran en contacto con el cuerpo. Otros químicos lesionan células en el proceso de metabolismo o eliminación.

Lesión por agentes biológicos

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

Lesión por desequilibrios nutricionales

Los excesos nutricionales y las insuficiencias nutricionales predisponen a las células a sufrir lesión. Se piensa que obesidad y las dietas con alto contenido de grasas saturadas predisponen a las personas a aterosclerosis. El cuerpo requiere de más de 60 sustancias orgánicas e inorgánicas en cantidades que van desde microgramos hasta gramos. Estos nutrientes incluyen minerales, vitaminas, ciertos ácidos grasos y aminoácidos específicos.

Las insuficiencias en la dieta ocurren en forma de inanición, en la cual existe una insuficiencia de todos los nutrientes y vitaminas, o debido a insuficiencia selectiva de un nutriente o vitamina.

1.6.2 MECANISMOS DE LESIÓN CELULAR

Los mecanismos por los cuales agentes nocivos causan lesión y muerte celular son complejos. Algunos agentes, como el calor, producen lesión celular directa. Otros factores, como los trastornos genéticos, producen sus efectos de manera indirecta a través de trastornos metabólicos y respuestas inmunitarias alteradas. Parece que existen 3 mecanismos principales por los que la mayoría de los agentes nocivos ejercen sus efectos:

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

Lesión por radicales libres

Muchos agentes nocivos ejercen sus efectos dañinos a través de especies químicas reactivas conocidos como radicales libres. Los radicales libres son especies químicas altamente reactivas con un electrón libre en su última órbita (valencia) de la molécula.

Las especies de oxígeno reactivo (EOR) son moléculas que contienen oxígeno que incluye radicales libres, como el superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (OH^\bullet), y no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Estas moléculas se producen en forma endógena mediante procesos metabólicos o actividades celulares, como el estallido metabólico que acompaña la fagocitosis. Sin embargo, las causas exógenas, que incluyen la radiación ionizante y la UV, causan producción de EOR en el cuerpo. El estrés oxidativo es un estado que ocurre cuando la generación de EOR supera la capacidad del cuerpo de neutralizar y eliminar EOR. El estrés oxidativo conduce a la oxidación de los componentes celulares, la activación de las vías de transducción de señales y los cambios en la expresión de gen y proteína. Aunque EOR y estrés oxidativo están claramente relacionados con el daño celular y tisular, la evidencia muestra que las EOR no siempre actúan de una manera aleatoria y nociva.

Lesión celular por hipoxia

La hipoxia priva a la célula de oxígeno e interrumpe el metabolismo oxidativo y la generación de ATP. El tiempo real necesario para producir daño celular irreversible depende del grado de privación de oxígeno y los requerimientos metabólicos de la célula. Algunas células, como las del corazón, cerebro y riñones, requieren de grandes cantidades de oxígeno para proporcionar energía para realizar sus funciones. Las células cerebrales, por ejemplo, empiezan a sufrir daño permanente después de 4 min a 6 min de privación de oxígeno. Existe un delgado margen entre el tiempo implicado en daño celular reversible e irreversible. Durante los estados hipóxicos, los factores inducibles por hipoxia (FIH) causan la expresión de genes que estimulan la formación de eritrocitos, producen ATP en ausencia de oxígeno y aumentan la angiogénesis²⁹ (es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos). La hipoxia es el resultado de una cantidad inadecuada de oxígeno en el aire, enfermedad respiratoria, isquemia (es decir, disminución del flujo sanguíneo por vasoconstricción u obstrucción vascular), anemia, edema o incapacidad de las células de utilizar el oxígeno. La isquemia se caracteriza por el deterioro del transporte de oxígeno y de la eliminación de los productos metabólicos como el ácido láctico.

Deterioro de la homeostasis del calcio

El calcio funciona como un segundo mensajero importante y como señal citosólica para muchas respuestas celulares. Diversas proteínas que se fijan al calcio, como la troponina y la calmodulina, actúan como transductores para la señal citosólica del calcio. Las cinasas dependientes de calcio/calmodulina median en forma indirecta los efectos del calcio sobre las respuestas tales como a la contracción del músculo liso y el desdoblamiento del glucógeno. Normalmente, las concentraciones del ion calcio intracelular se mantienen muy bajas en comparación con las concentraciones extracelulares. Las bajas concentraciones de calcio intracelular se mantienen mediante los sistemas de intercambio de calcio/magnesios relacionados con la membrana [(Ca²⁺/Mg²⁺)-ATPasa]. La isquemia y ciertas toxinas llevan al aumento del calcio citosólico provocado por aumento del influjo a través de la membrana celular y la liberación de calcio proveniente de las reservas intracelulares. El aumento en la concentración de calcio activa de manera inadecuada a varias de las enzimas con efectos potencialmente dañinos.

1.6.2 LESION CELULAR REVERSIBEL Y MUERTE CELULAR

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

- Apoptosis, que está diseñada para eliminar células lesionadas o desgastadas.
- Muerte celular o necrosis, que ocurre en las células dañadas en forma irreversible

Lesión celular reversible

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

Muerte celular programada

En la mayoría de las células normales no tumorales, el número de células en los tejidos está regulado mediante un equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular. La muerte celular ocurre mediante necrosis o una forma de muerte celular programadas denominada apoptosis. La apoptosis es un proceso altamente selectivo que elimina las células lesionadas y envejecidas, con lo que se controla la regeneración tisular. Las células que sufren apoptosis tienen características morfológicas especiales, así como cambios bioquímicos.

Se cree que la apoptosis es responsable de varios procesos fisiológicos normales, que incluyen la destrucción programada de células durante el desarrollo embrionario, la involución de tejidos dependientes de hormonas, la muerte de células inmunitarias, la muerte celular mediante células T citotóxicas y la muerte celular de poblaciones celulares en proliferación.

Necrosis

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

eliminar células para que células nuevas las reemplacen, la necrosis a menudo interfiere con el reemplazo celular y la regeneración del tejido.

Con la muerte celular necrótica, existen cambios importantes en el aspecto del contenido citoplásmico y el núcleo. A menudo, estos cambios no son visibles, incluso mediante microscopio, durante horas después de la muerte celular. La disolución de la célula o tejido necróticos sigue varios caminos. La célula en ocasiones sufre licuefacción (es decir, necrosis por licuefacción); otras veces se transforma en una masa dura de color gris (es decir, necrosis por coagulación); o es posible que se convierta en un material caseoso mediante la infiltración de sustancias semejantes a grasas (es decir, necrosis caseosa).

1.7 RESPUESTA INMUNITARIA

El cuerpo humano se encuentra expuesto de manera constante a microorganismos con potencial dañino y a sustancias extrañas. Por ende, ha desarrollado un sistema completo compuesto por mecanismos complementarios e interrelacionados para defenderse contra la invasión por bacterias, virus y otras sustancias extrañas. Mediante el reconocimiento de patrones moleculares, el sistema inmunitario puede distinguir al organismo de estas sustancias extrañas y es capaz de discriminar entre los agentes potencialmente dañinos de aquellos que no lo son. Además, puede defenderse de células y moléculas anómalas que se desarrollan de manera periódica. La piel y sus capas epiteliales, junto con los procesos inflamatorios normales del organismo, constituyen la primera línea de defensa del cuerpo y le confieren una inmunidad innata o natural al hospedero. Una vez que estas barreras protectoras son rebasadas, el organismo depende de una segunda línea de defensa para erradicar la infección que generan los organismos invasores, conocida como respuesta inmunitaria adaptativa.

La inmunidad se define como la capacidad del organismo para defenderse contra patógenos específicos, sustancias extrañas o ambos, al iniciarse algún proceso de enfermedad. La inmunidad innata y la inmunidad adaptativa son procesos complementarios que actúan para proteger al organismo. La inmunidad innata, la primera línea de defensa del cuerpo, se activa en forma temprana y con más rapidez, en respuesta a las sustancias extrañas, mientras que la inmunidad adaptativa suele activarse en forma tardía, a menos que el hospedero haya tenido una exposición previa.

1.7.1 CITOCINAS Y SU PAPEL EN LA INMUNIDAD

La capacidad de las células del sistema inmunitario innato y del sistema inmunitario adaptativo para comunicarse información esencial por efecto del contacto directo entre ellas y desencadenar respuestas efectoras terminales depende de la secreción de moléculas solubles, con actividad biológica y acción corta, y se denominan citocinas. Éstas, son un componente esencial de los mecanismos de defensa del hospedero y el medio principal por el que interactúan las células de la inmunidad innata y la adaptativa. Las quimiocinas son un subgrupo de citocinas constituidas por moléculas proteicas pequeñas que participan tanto en las respuestas inmunitarias como en las inflamatorias. Son responsables de dirigir la migración leucocitaria hacia regiones de lesión y sitios en los que dan inicio las respuestas inmunitarias primarias, como los ganglios linfáticos, el bazo, las placas de Peyer y las amígdalas

Las citocinas son proteínas de peso molecular bajo con funciones reguladoras y actividad proinflamatoria o anti-inflamatoria, a las que sintetizan células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y que median muchas acciones de esas células. La mayoría de las citocinas con relevancia funcional la constituyen las interleucinas (IL), los interferones (IFN) y el factor de necrosis tumoral α (FNT- α). Las citocinas generan sus respuestas al unirse a receptores específicos en sus células blanco y activan receptores acoplados a proteínas G.

No obstante, las variadas funciones de las citocinas, todas comparten ciertas propiedades importantes. Todas se secretan por períodos breves y autolimitados. Rara vez se almacenan como moléculas preformadas, y más bien se sintetizan por medio de la transcripción, como consecuencia de la activación celular. Las acciones de las citocinas son muchas veces pleiotrópicas, lo que significa que tienen capacidad para permitir que una sola citocina actúe sobre distintos tipos de células. Por ejemplo, la IL-17 se sintetiza en las células T cooperadoras tipo 17 (T17H) y actúa sobre distintos tipos de células, entre otros, leucocitos, células epiteliales, células mesoteliales, células del endotelio vascular y fibroblastos. Como consecuencia, las células T17H desempeñan un papel fundamental en la defensa del hospedero contra los patógenos que infiltran la barrera mucosa.

Quimiocinas

Son moléculas proteicas pequeñas (70 a 130 aminoácidos) que participan en las respuestas celulares inmunitarias e inflamatorias, y que durante la respuesta inmunitaria actúan para controlar la migración de los leucocitos hasta su sitio de acción principal 6. Existen 4 clases

distintas de quimiocinas: (C, CC, CXC y CX3C), que se designan según el número y la ubicación de los residuos de cisteína en el aminoácido terminal de la proteína.

Factores estimuladores de colonias

Los factores estimuladores de colonias (CMH) incluyen a un subgrupo de citocinas que participa en la hematopoyesis al estimular a las células troncales pluripotenciales de la médula ósea y a las células progenitoras o precursoras para producir grandes números de plaquetas maduras, eritrocitos, linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y células dendríticas (CDN).

I.7.2 INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata (también llamada inmunidad natural) está constituida por defensas celulares y bioquímicas que ya existen antes de que tenga lugar un encuentro con un agente infeccioso, y aportan protección rápida contra la infección. Los principales componentes efectores de la inmunidad innata incluyen a las células epiteliales, que bloquean el ingreso de los agentes infecciosos y secretan enzimas, proteínas y péptidos con actividad antimicrobiana; a los neutrófilos fagocíticos y macrófagos, que endocitan y digieren a los microbios; a las células asesinas naturales (natural killer, NK, por sus siglas en inglés), que eliminan a los microbios intracelulares y a los agentes extraños; y al sistema del complemento, que amplifica la respuesta inflamatoria y utiliza la respuesta de ataque a la membrana para lisar a los macrófagos. Las células del sistema inmunitario innato también sintetizan mensajeros químicos que estimulan e influyen sobre la respuesta inmunitaria adaptativa

Barreras epiteliales

En todos los portales comunes de entrada al organismo se encuentran barreras físicas, mecánicas y bioquímicas contra la invasión microbiana, lo que incluye a la piel y a las vías respiratorias, gastrointestinales y urogenitales. Debido a su diseño, la piel íntegra es por mucho la barrera física más formidable de que se dispone contra la infección. Está compuesta por células con disposición estrecha, que se organizan en capas múltiples y se desprenden de manera continua. Además, la piel está cubierta por una capa protectora de proteína, conocida como queratina, y cuenta con químicos simples que generan un ambiente inespecífico, salado y ácido, así como proteínas antibacterianas, como la enzima lisozima, que impiden la colonización por microorganismos y facilitan su destrucción.

Células de la inmunidad innata

Las células de la respuesta inmunitaria innata son capaces de reconocer microbios que comparten características comunes en sus receptores de superficie, y en respuesta dan inicio a una gran diversidad de acciones que tienen como blanco a los microorganismos invasores. Las células clave de la inmunidad innata incluyen a neutrófilos, macrófagos, CDN, células NK y linfocitos intraepiteliales.

Neutrófilos y Macrófagos

Los neutrófilos, denominados de esa manera por sus gránulos con tinción neutral, son los granulocitos más abundantes en el organismo y constituyen alrededor del 55% de todas las células blancas de la sangre. También se conocen como neutrófilos polimorfonucleares (NPM). Son células fagocíticas capaces de tener movimiento ameboide. Actúan como células de respuesta temprana en la inmunidad innata. Son raras en los tejidos y en las cavidades corporales, y permanecen de manera predominante en estado de latencia en la sangre y la médula ósea hasta que se les requiere en la respuesta inmunitaria.

Los agranulocitos vinculados con la inmunidad innata forman parte del sistema fagocítico mononuclear, e incluyen a monocitos y macrófagos. Los monocitos son las células blancas de la sangre de mayor dimensión, pero sólo constituyen entre el 3% y el 7% del conteo leucocitario total. Se liberan a partir de la médula ósea hacia el torrente sanguíneo, a partir del cual emigran hacia los tejidos, y maduran para convertirse en macrófagos y CDN, para participar en la respuesta inflamatoria y fagocitar las sustancias extrañas y los detritos celulares. Los macrófagos tienen un período de vida prolongado, residen en los tejidos y actúan como el primer fagocito que encuentran los organismos invasores al ingresar al hospedero¹³. Los neutrófilos y los macrófagos trabajan de manera concertada, y son vitales para la defensa del hospedero contra todos los patógenos intracelulares y extracelulares.

Células dendríticas

Las CDN son leucocitos especializados derivados de la médula ósea que se encuentran en el tejido linfóide y constituyen el puente entre los sistemas de inmunidad innata y adaptativa. Las CDN derivan su nombre de las dendritas que se ubican en el sistema nervioso central, puesto que cuentan con proyecciones de superficie que les determinan un aspecto similar. Las CDN son células más bien raras que se localizan sobre todo en los tejidos expuestos a ambientes externos, como los sistemas respiratorio y gastrointestinal.

Células asesinas naturales y linfocitos intraepiteliales

Las células NK y las células intraepiteliales son otras variedades celulares involucradas en la respuesta inmunitaria innata. Las células asesinas naturales se denominan así debido a su capacidad para eliminar de modo espontáneo a microorganismos blanco. Los 2 tipos de células dependen del reconocimiento de PMAP específicos relacionados con el tipo celular del microorganismo. Las células NK son una población heterogénea de linfocitos de la inmunidad innata que median la toxicidad espontánea contra las células infectadas¹⁶. Se asemejan a linfocitos granulocitos grandes y son capaces de eliminar a ciertos tipos de células tumorales o infectadas sin exposición previa a antígenos de superficie.

Reconocimiento de Patógenos

La respuesta inmunitaria innata desempeña un papel vital en la respuesta proinflamatoria ante la infección, y depende de la capacidad de las defensas del hospedero para diferenciar lo propio de lo ajeno, de tal forma que sólo se enfrenta a los organismos invasores. Los leucocitos involucrados en esta respuesta reconocen ciertos patrones que se conservaron a lo largo de la evolución y se ubican en la superficie de los patógenos, y en respuesta a ello se unen a la membrana y destruyen al organismo invasor mediante un proceso de fagocitosis

Patrón de reconocimiento

Los patógenos invasores contienen estructuras conservadas en sus membranas celulares denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), que son reconocidos por las células del sistema inmunitario innato, puesto que poseen un número limitado de receptores de reconocimiento de patrones (RRP) codificados en su línea germinal. Una vez que se reconoce un PMAP, los RRP entran en contacto con la superficie celular, y envían señales intracelulares al hospedero, lo que desencadena respuestas proinflamatorias y antimicrobianas que incluyen la síntesis y la liberación de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular.

Receptores tipo Toll

Los RRP más estudiados vinculados con la respuesta inmunitaria innata son los receptores tipo Toll (RTT), cuyo nombre deriva del estudio de la proteína Toll de la *Drosophila melanogaster*, responsable de la resistencia de esa mosca a las infecciones bacterianas y micóticas^{3, 4}. Desde la perspectiva estructural, los RTT son glucoproteínas integrales que poseen un sitio de unión al ligando extracelular o luminal que contiene repeticiones ricas

en leucina y un dominio citoplásmico de señalización Toll/interleucina 1 (IL-1) 17. La unión de un PMAP a un RTT induce un cambio de conformación en el receptor, que de manera subsecuente desencadena la transducción de señales intracelulares y la activación de procesos celulares, como la inducción de factores de transcripción como el factor nuclear $\kappa\beta$ (FN- $\kappa\beta$). El FN- $\kappa\beta$ regula la síntesis de distintas proteínas que son componentes importantes de la inmunidad innata. Los RTT pueden encontrarse en casi todas las células de la médula ósea, lo que incluye a macrófagos, CDN, neutrófilos, células T y células B, y células que no pertenecen a la médula ósea, entre otras, las epiteliales y los fibrocitos. En el humano se han identificado 11 RTT distintos; cada uno reconoce diferentes PMAP derivados de varios microorganismos, como bacterias, virus, hongos y protozoarios.

Mediadores solubles de la inmunidad Innata

Si bien las células blancas del sistema inmunitario innato comunican información vital sobre los microorganismos invasores y el reconocimiento de estructuras ajenas por medio de contacto directo entre células, los mediadores solubles también son esenciales para muchos otros aspectos de la respuesta inmunitaria innata. El desarrollo de esta respuesta depende en gran medida de la secreción de moléculas solubles, como opsoninas, citocinas y proteínas de la fase aguda.

Opsoninas

Son moléculas que recubren a las partículas con carga negativa ubicadas en las membranas celulares y que, en consecuencia, facilitan el reconocimiento y la unión de las células fagocíticas a los microorganismos. El proceso por el cual se recubren las partículas celulares de los microbios se denomina opsonización. Una vez que la opsonina se une al microbio es capaz de activar al fagocito tras su unión a un RRP en la célula fagocítica.

Citocinas inflamatorias

Las citocinas son proteínas con peso molecular bajo que funcionan como mensajeros químicos solubles y median la interacción entre las células inmunitarias y tisulares. Forman parte de una red de señales integrada con funciones amplias, tanto en las defensas inmunitarias innatas (inespecíficas) como en las adaptativas. Las citocinas involucradas en la inmunidad innata incluyen al FNT- α y a la linfotóxina, a interferones (IFN- γ , IFN- α , IFN- β), interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-12) y quimiocinas (tabla 13-2). Estas sustancias modulan la inmunidad innata al estimular el desarrollo de células que participan tanto en este tipo de inmunidad como

en la adaptativa, al inducir la quimiotaxis de los leucocitos, estimular la síntesis de proteínas de la fase aguda e inhibir la multiplicación viral.

Proteínas de fase aguda

Dos proteínas de la fase aguda que tienen que ver con la defensa contra las infecciones son el ligando de unión a la manosa (mannose-binding ligand, MBL por sus siglas en inglés) y la proteína C reactiva (PCR). El MBL y la PCR se sintetizan en el hígado en respuesta a la activación de citocinas proinflamatorias. El MBL se une de manera específica a los residuos de manosa, en tanto que la PCR liga tanto a fosfolípidos como a azúcares que se encuentran en la superficie de los microbios. Estas sustancias actúan como opsoninas «coestimuladoras» y favorecen la unión de las células fagocíticas a los microorganismos invasores que muestran opsonización por debajo de lo óptimo²⁵. También actúan como activadores de la vía alterna del complemento.

Sistema del complemento

Es un poderoso mecanismo efector, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, que permite al organismo localizar la infección y destruir a los microorganismos invasores. Está compuesto por un grupo de proteínas que se encuentran en la circulación y en distintos fluidos extracelulares. De manera habitual, las proteínas del sistema del complemento circulan como precursores inactivos. Al activarse dan inicio a una serie de interacciones proteolíticas y entre proteínas, que al final culmina en la opsonización de los patógenos invasores, la migración de los leucocitos hasta el sitio de la invasión, el inicio de una reacción inflamatoria localizada y la lisis definitiva del patógeno

1.7.3 INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad adaptativa (también denominada inmunidad adquirida) alude a aquélla que se desarrolla a partir de la exposición previa a agentes infecciosos o extraños de otros tipos. Una característica definitoria de la inmunidad adaptativa es su capacidad de distinguir no sólo lo propio de lo ajeno, sino de reconocer y destruir agentes extraños específicos, con base en sus propiedades antigénicas distintas. Los componentes del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos T y B y sus productos. Existen 2 tipos de respuesta inmunitaria adaptativa, la inmunidad humoral y la mediada por células, que actúan para eliminar a los distintos tipos de microbios.

Antígenos

Los antígenos, o inmunógenos, son sustancias o moléculas extrañas al organismo, pero que cuando se introducen desencadenan la producción de anticuerpos en los linfocitos B, lo que origina la destrucción final del invasor. Suelen ser macromoléculas grandes (>10 000 Da), como proteínas, polisacáridos, lípidos y ácidos nucleicos libres. Los antígenos son reconocidos por receptores específicos existentes en la superficie de los linfocitos, y por los anticuerpos o inmunoglobulinas que se secretan en respuesta al antígeno. Pueden tomar la forma de cualquier sustancia extraña, entre otras, bacterias, hongos, virus, protozoarios, parásitos y agentes distintos a los microbios, como pólenes, veneno de insectos y órganos trasplantados.

Desde la perspectiva inmunológica, los antígenos poseen sitios activos denominados determinantes antigénicos, o epítopes. Se trata de componentes más pequeños y discretos del antígeno, que tienen una configuración molecular única, a la que puede reconocer y unirse un receptor de Ig específico ubicado en la superficie del linfocito o el sitio de unión a antígenos de un anticuerpo secretado

Células de la inmunidad adaptativa

Linfocitos

Constituyen alrededor del 36% del conteo leucocitario total y son las células primordiales de la respuesta inmunitaria adaptativa. Derivan de la línea de células troncales linfoides en la médula ósea; se diferencian en 2 tipos celulares distintos, pero interrelacionados: los linfocitos B y los linfocitos T. Los primeros son responsables de la síntesis de los anticuerpos que proveen la inmunidad humoral, en tanto que los linfocitos T se encargan de la inmunidad mediada por células. Los linfocitos T y B son únicos, en el sentido de que son las únicas células del organismo capaces de reconocer antígenos específicos presentes en las superficies de los agentes microbianos y otros patógenos. En consecuencia, los procesos inmunitarios adaptativos son específicos contra el microorganismo y poseen la capacidad de tener memoria.

Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

Para que la respuesta inmunitaria adaptativa funcione de manera apropiada, debe ser capaz de discriminar entre las moléculas que son nativas del organismo y las que son extrañas o dañinas. Los linfocitos T están diseñados para responder contra un número ilimitado de

antígenos, pero al mismo tiempo deben ser capaces de ignorar a los antígenos propios expresados en los tejidos. Las moléculas del CMH permiten a los linfocitos hacer justo esto. El CMH es un cúmulo grande de genes ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. El complejo ocupa alrededor de 4 millones de pares de bases y contiene 128 genes diferentes, de los cuales sólo algunos desempeñan algún papel en la respuesta inmunitaria. Los genes del CMH se dividen en 3 clases: I, II y III, de acuerdo con su función subyacente.

Células presentadoras de antígeno

Durante la respuesta inmunitaria adaptativa, la activación de los linfocitos T requiere el reconocimiento de un péptido extraño (antígeno) unido a una molécula propia del CMH. Este proceso necesita que se emitan señales estimuladoras en forma simultánea al linfocito T a partir de otra célula especializada, conocida como célula presentadora de antígeno (CPA). Los macrófagos actúan como una CPA importante. Son células clave del sistema fagocítico mononuclear, y endocitan y digieren a los microbios y a otras sustancias extrañas que logran acceder al cuerpo. Dado que los macrófagos derivan de los monocitos en la sangre, pueden desplazarse con libertad por todo el organismo hasta un sitio de acción apropiado. Los macrófagos tisulares se encuentran diseminados en el tejido conectivo o se acumulan en órganos como los pulmones (es decir, macrófagos alveolares), el hígado (es decir, células de Kupffer), el bazo, los ganglios linfáticos, el peritoneo, el sistema nervioso central (es decir, células de la microglía) y en otras áreas.

Linfocitos B e inmunidad Humoral

La respuesta inmunitaria humoral es mediada por anticuerpos sintetizados por los linfocitos B. Las funciones principales de éstos son la eliminación de microbios extracelulares y toxinas, y la «memoria» subsecuente para lograr una respuesta más intensa en los encuentros posteriores. En la defensa contra los microbios con cápsulas ricas en polisacáridos y toxinas lipídicas la inmunidad humoral es más importante que la celular, ya que sólo los linfocitos B pueden responder y sintetizar anticuerpos específicos contra muchos de estos tipos de moléculas. Las células T, mediadoras de la inmunidad celular, responden sobre todo a los antígenos proteicos de superficie.

Inmunoglobulinas

Los anticuerpos son moléculas proteicas que también se conocen como inmunoglobulinas. Con base en el papel que desempeñan en los mecanismos de defensa humoral, las Ig se

clasifican en 5 categorías distintas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (tabla 13-4). La estructura clásica de las Ig está conformada por 4 cadenas polipeptídicas con por lo menos 2 sitios de unión al antígeno idénticos (figura 13-9). Cada Ig se compone de 2 cadenas ligeras (L) idénticas y 2 cadenas pesadas (P) idénticas, que constituyen una molécula característica en forma de «Y». Los extremos en «Y» de la molécula de Ig alojan los sitios de unión para el antígeno y se denominan fragmentos de unión a antígeno (FUA). La cola de la molécula, que se conoce como fragmento Fc, determina las características biológicas y funcionales de la clase de Ig.

Linfocitos T e inmunidad celular

Los linfocitos T tienen muchas funciones en el sistema inmunitario, como la activación de otras células T y células B, el control de las infecciones virales intracelulares, el rechazo del injerto de tejido ajeno, la activación de los procesos autoinmunitarios y la activación de las reacciones de hipersensibilidad tardía. Estos procesos constituyen la inmunidad celular o mediada por células del organismo. Los linfocitos T y los macrófagos llevan a cabo la fase efectora de la inmunidad mediada por células

Células T cooperadoras y citocinas en la inmunidad adaptativa

La activación de las células T cooperadoras es el suceso central para que dé inicio la respuesta inmunitaria humoral y mediada por células. Las células T cooperadoras CD4+ (TH) funcionan como reguladoras maestras para el sistema inmunitario. Se activan cuando sus RPCT interactúan con antígenos que forman complejos con las moléculas CMH de clase II en la superficie de las CPA. Una vez que se activan las células CD4+, las citocinas que secretan en respuesta influyen sobre la función de casi todas las demás células del sistema inmunitario. Según la citocina específica que libera la célula T CD4+, se activa la respuesta inmunológica subsecuente. Estas citocinas son capaces de activar y regular las células B, los linfocitos T citotóxicos, las células NK, los macrófagos y otras células inmunitarias. La primera citocina que se produce en las células T CD4+ después de su activación es la IL-2, necesaria para la proliferación y la función de las células T cooperadoras, las células T citotóxicas, las células B y las células NK. La IL-2 interactúa con los linfocitos T al unirse a receptores de membrana específicos que existen en las células T activadas pero no en las células T en reposo.

Células T reguladoras

Las células T reguladoras (TR) son un subgrupo de linfocitos T que actúan para controlar las respuestas del sistema inmunitario. Se han identificado distintas poblaciones de células TR en el timo, lo que incluye a las que expresan CD4 y CD25 en su superficie. Estas células representan a un subgrupo de células CD4+, que actúan como «reguladoras negativas» del proceso inmunitario³⁴. Suprimen las respuestas inmunitarias al inhibir la proliferación de otros linfocitos autorreactivos con potencial lesivo. La producción de células T reguladoras depende en gran medida de la presencia de antígeno, la activación de un RPCT por la acción de un antígeno, y la liberación de la citocina IL-10 y el factor de crecimiento transformador β (TGF- β , por sus siglas en inglés)³⁴. Estas citocinas inhiben la proliferación y la activación de los linfocitos y los macrófagos.

Células T citotóxicas

La función principal de las células T citotóxicas (CD8+) es vigilar la actividad de todas las células del organismo y destruir a cualquiera que amenace su integridad. Las células T CD8+ reconocen antígenos que se presentan en la superficie celular por medio de las moléculas derivadas del CMH clase I, que toman muestras de péptidos producidos a partir de la degradación de proteínas que se da al interior de las células infectadas por virus o transformadas por el cáncer

Inmunidad mediada por células

A fin de que la respuesta inmunitaria mediada por células realice su función, se requieren linfocitos T saludables CD4+ y CD8+. Las células T cooperadoras CD4+ activadas liberan distintas citocinas (p. ej., IFN- γ), que reclutan y activan otras células T citotóxicas CD8+, macrófagos y células inflamatorias. Las citocinas (p. ej., quimiocinas) estimulan la migración de distintos tipos de células inflamatorias, como macrófagos, neutrófilos y basófilos, lo que potencia aún más las funciones fagocíticas, metabólicas y enzimáticas de la respuesta inmunitaria mediada por células. Lo anterior tiene como consecuencia una destrucción más rápida y eficiente de las células infectadas.

Órganos linfoides

Los órganos linfoides centrales y periféricos son responsables de la producción, maduración y almacenamiento de un gran número de células sistémicas inmunitarias, entre otras, linfocitos B y T. Estos órganos y tejidos tienen distribución amplia en todo el organismo y

cumplen funciones distintas, pero con frecuencia sobrepuestas. Los órganos linfoides centrales son la médula ósea y el timo, responsables de la producción de células inmunitarias y su maduración. Los tejidos y las células del sistema linfóide periférico almacenan las células del sistema inmunitario, donde actúan para concentrar y procesar antígenos, y para dar soporte a los procesos celulares necesarios para el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas con funcionalidad completa. Los tejidos linfoides periféricos incluyen a los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, el apéndice, las placas de Peyer en el intestino, y los tejidos linfoides relacionados con la mucosa en los sistemas respiratorio, gastrointestinal y reproductor. Redes de canales linfáticos, vasos sanguíneos y capilares conectan a los órganos linfáticos y transportan a células inmunitarias, antígenos y detritos celulares por todo el organismo.

Timo

Es una estructura elongada, bilobulada, que se ubica en el mediastino, por encima del corazón, y sirve como un órgano sistémico inmunitario especializado. Cada lóbulo está circundado por una cápsula de tejido conectivo y se divide en lobulillos; éstos pueden dividirse en una corteza externa y una médula central, que desempeñan papeles distintos en el proceso de la maduración de los linfocitos T. La corteza externa contiene una población densa de linfocitos T inmaduros (timocitos). La médula interna es un área menos densa de tejido que contiene un menor número de linfocitos, pero con una histología más madura. La médula está conformada por corpúsculos de Hassall, pero también alberga CDN y macrófagos.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son cúmulos pequeños de tejido linfóide ubicados a lo largo de los vasos linfáticos en todo el cuerpo. Los vasos linfáticos llevan linfa, un líquido claro, en ocasiones con coloración amarillenta, que contiene distintos leucocitos (linfocitos en forma predominante) y transporta detritos celulares y organismos hacia los ganglios linfáticos, para eliminarlos del organismo. Cada ganglio linfático procesa la linfa que proviene de un sitio anatómico limitado y adyacente. Los ganglios linfáticos se congregan en las axilas y la región inguinal, y a lo largo de los grandes vasos del cuello, tórax y abdomen. Reciben la linfa de los conductos colectores, que por último drenan en el conducto torácico ubicado en el lado izquierdo del tórax a la altura de la vena subclavia. Los ganglios linfáticos tienen 2

funciones: eliminar el material extraño de la linfa antes de que ingrese al torrente sanguíneo, y fungir como centros para la proliferación y la respuesta de las células inmunitarias.

Bazo

Es un órgano linfoide secundario grande y ovoide; se ubica en la parte alta del cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal, entre el diafragma y el estómago. Filtra los antígenos de la sangre y juega un papel importante en la respuesta a las infecciones sistémicas. Se divide en 2 sistemas: la pulpa blanca y la pulpa roja. Esta última tiene una provisión abundante de arterias y sinusoides venosos; es el área en que se eliminan los eritrocitos senescentes y lesionados. La pulpa blanca contiene nódulos linfáticos y tejido linfoide difuso, donde existen áreas de concentración de linfocitos B y T permeadas por macrófagos y CDN.

1.8 INFLAMACIÓN.

1.8.1 INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta que busca eliminar la causa inicial de la lesión celular, eliminar el tejido dañado y generar tejido nuevo. Lo logra mediante la destrucción, la digestión enzimática, la formación de paredes o la neutralización por otros medios de los agentes lesivos, como toxinas, agentes extraños u organismos infectantes. Estos procesos definen el escenario para los acontecimientos que, con el tiempo, permiten que el tejido dañado sane. Así, la inflamación se encuentra entretrejida de forma íntima con el proceso de reparación que reemplaza el tejido dañado o rellena los defectos residuales con tejido cicatricial fibroso.

1.8.2 INFLAMACIÓN AGUDA

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

Células inflamatorias

La inflamación aguda incluye 2 componentes principales: las fases vascular y celular. Muchos tejidos y células participan en estas reacciones, como las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, los leucocitos circulantes, las células del tejido conectivo (células cebadas, fibroblastos, macrófagos tisulares y linfocitos) y componentes de la matriz extracelular (MEC).

Fase vascular

La fase vascular de la inflamación aguda se caracteriza por cambios en los vasos sanguíneos pequeños en el sitio de la lesión. Comienza con una vasoconstricción momentánea, a la que sigue con rapidez la vasodilatación. La vasodilatación afecta a las arteriolas y a las vénulas con un incremento secundario del flujo sanguíneo capilar, que genera calor y eritema, 2 de los signos cardinales de la inflamación. Éstos se acompañan de un aumento de la permeabilidad vascular, con escape de fluido rico en proteínas (exudado) hacia los espacios extravasculares. La pérdida de proteínas reduce la presión osmótica capilar e incrementa la presión osmótica intersticial. Esto, aunado al incremento de la presión capilar, genera un flujo de salida intenso del fluido y su acumulación en los espacios tisulares, lo que produce tumefacción, dolor y anomalías de la función que corresponden a los otros signos cardinales de la inflamación aguda. Al tiempo que el fluido se desplaza hacia fuera de los vasos sanguíneos, se presentan la estasis del flujo sanguíneo y la coagulación. Lo anterior ayuda a limitar la diseminación de los microorganismos infectantes.

Fase celular.

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

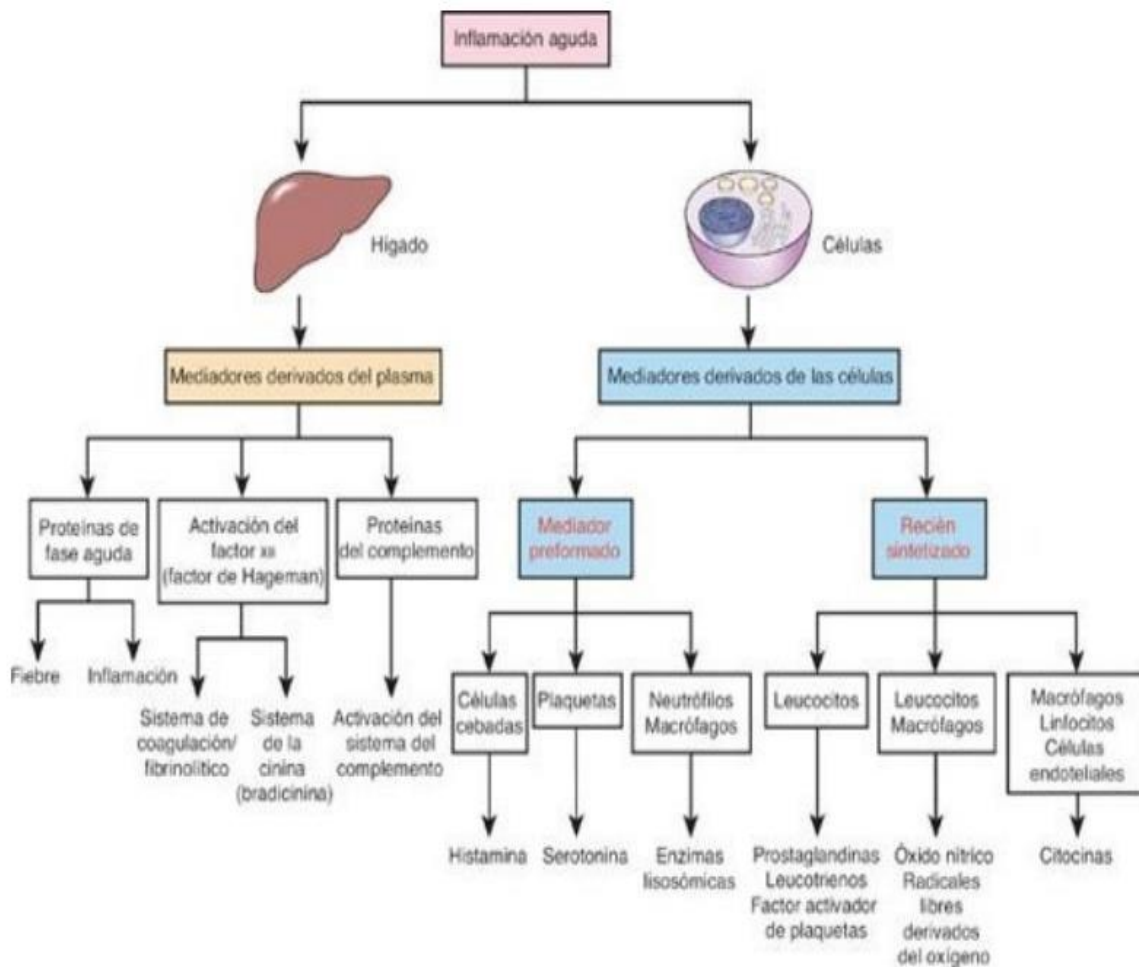
leucocitos migran por los tejidos hasta el sitio de la lesión mediante quimiotaxis o locomoción orientada, siguiendo un gradiente químico.

Activación leucocitaria y fagocitosis

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

Mediadores inflamatorios

Si bien la infección y la lesión precipitan la inflamación, sus signos y síntomas derivan de mediadores químicos. Los mediadores pueden originarse ya sea en el plasma o en las células. Los mediadores que derivan del plasma, que se sintetizan en el hígado, incluyen los factores de la coagulación y las proteínas del complemento. Estos mediadores se encuentran en el plasma en forma de precursores, que deben activarse por medio de una serie de procesos proteolíticos para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de células, por lo general, se encuentran secuestrados en gránulos intracelulares que necesitan segregarse (p. ej., la histamina de las células cebadas) o que se sintetizan en el momento (p. ej., citocinas) en respuesta a un estímulo. Aunque las fuentes principales de estos mediadores son las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos/macrófagos y las células cebadas, las células endoteliales, las células del músculo liso, los fibroblastos y la mayoría de las células epiteliales pueden ser inducidas para sintetizar algunos de los mediadores.



1.8.3 INFLAMACIÓN CRÓNICA

En contraste con la inflamación aguda, que suele ser autolimitada y de corta duración, la inflamación crónica se autoperpetúa y puede durar semanas, meses o incluso años. Puede desarrollarse como consecuencia de un proceso inflamatorio agudo recurrente o progresivo, o por respuestas súbitas y de bajo grado incapaces de evocar una respuesta aguda. La característica de la inflamación crónica es la infiltración por células mononucleares (macrófagos) y linfocitos en vez del flujo de llegada de neutrófilos que es común observar en la inflamación aguda. La inflamación crónica también implica la proliferación de fibroblastos en vez de la formación de exudados. Como consecuencia, el riesgo de cicatrización y deformidad suele ser mayor que en la inflamación aguda. Los agentes que provocan la inflamación crónica en forma característica son infecciones persistentes de bajo grado o irritantes incapaces de penetrar a profundidad o diseminarse con rapidez. Entre las causas de la inflamación crónica se encuentran los cuerpos extraños, como talco, sílice, asbesto y los materiales quirúrgicos para sutura.

I.8.4 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE LA INFLAMACIÓN

En condiciones óptimas, la respuesta inflamatoria se mantiene confinada a una zona localizada. Sin embargo, en algunos casos la lesión local puede generar manifestaciones sistémicas prominentes, al tiempo que los mediadores inflamatorios se liberan hacia la circulación. Las manifestaciones sistémicas más importantes de la inflamación incluyen la respuesta de fase aguda, anomalías del conteo leucocitario y fiebre

Respuesta de fase aguda

A la par de las respuestas celulares que forman parte de la respuesta inflamatoria, tiene lugar una constelación de efectos sistémicos denominada respuesta de fase aguda. Ésta, suele comenzar en el transcurso de horas o días desde el inicio de la inflamación o la infección, e incluye cambios en la concentración de las proteínas plasmáticas (es decir, proteínas de la fase aguda), catabolismo del músculo esquelético, balance nitrogenado negativo, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) e incremento del número de leucocitos. Estas respuestas se generan por la liberación de citocinas, en particular IL-1, IL-6 y FNT- α .

Respuesta leucocitaria

La leucocitosis, o incremento del número de células blancas de la sangre, es un signo frecuente de una respuesta inflamatoria, en particular la que deriva de la infección bacteriana. Con frecuencia, el conteo leucocitario se incrementa de un valor normal de 4 000 células/ μ l a 10 000 células/ μ l a 15 000 células/ μ l a 20 000 células/ μ l en condiciones de inflamación aguda. Después de su liberación de la médula ósea, los neutrófilos circulantes tienen un período de vida de tan sólo 10 h y, por ende, deben ser sustituidos de manera constante para que su cantidad sea apropiada. Ante la demanda excesiva de fagocitos, las formas inmaduras de los neutrófilos (bandas) se liberan a partir de la médula ósea.

Linfadenitis

La inflamación aguda y crónica puede conducir al desarrollo de una reacción en los ganglios linfáticos que drenan el área afectada. Se trata de una respuesta inespecífica a los mediadores que libera el tejido lesionado o de una respuesta inmunológica contra un antígeno específico. La mayoría de las veces, las adenomegalias dolorosas se relacionan con procesos inflamatorios, en tanto que las adenomegalias indoloras son más características de las neoplasias.

1.9 FIEBRE

La fiebre, o pirexia, describe la elevación de la temperatura corporal que se debe a un desplazamiento del punto de referencia térmico del centro termorregulador del hipotálamo hacia valores superiores. La modificación de la temperatura es una de las respuestas fisiológicas más frecuentes que deben vigilarse durante la enfermedad.

Mecanismos

Muchas proteínas, productos de degradación de proteínas y ciertas sustancias distintas liberadas de las membranas celulares de las bacterias pueden ocasionar un cambio en el valor de referencia térmico y elevarlo.

Los pirógenos son sustancias exógenas o endógenas que causan fiebre. Los pirógenos exógenos provienen del exterior del organismo e incluyen sustancias como productos bacterianos, toxinas bacterianas o microorganismos completos. Los pirógenos exógenos inducen a las células del hospedero a producir mediadores generadores de fiebre, que se conocen como pirógenos endógenos. Cuando las bacterias o los productos de su degradación se encuentran en la sangre o los tejidos, las células fagocíticas del sistema inmunitario las ingieren. Estas células fagocíticas digieren los productos bacterianos y luego liberan citocinas pirógenas, en particular interleucina-1 (IL-1), interleucina -6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (FNT- α), hacia la sangre para transportarlas hacia el hipotálamo, donde ejercen su acción³. Estas citocinas inducen la prostaglandina E2 (PGE2 del ácido araquidónico (un ácido graso de la membrana). Existe la), que es un metabolito hipótesis de que cuando la interleucina (IL-1B) interactúa con las células endoteliales de la barrera hematoencefálica en los capilares del órgano vasculoso de la lámina terminal, que se ubica en el tercer ventrículo por arriba del quiasma óptico, se libera PGE2 en el interior del hipotálamo I. En este punto, la PGE2 se une a los receptores en el hipotálamo para inducir una elevación del valor de referencia termostático mediante la acción del segundo mensajero monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). En respuesta al incremento del valor de referencia termostático, el hipotálamo inicia el estremecimiento y la vasoconstricción que aumentan la temperatura corporal central hasta alcanzar un valor de referencia nuevo, y la fiebre se establece.

2.0 DOLOR

La International Association for the Study of Pain define al dolor como una «experiencia sensitiva y emocional molesta relacionada con daño real o potencial a los tejidos»⁶. El dolor

es cuando una persona reacciona ante estímulos al eliminar el factor desencadenante que provoca la estimulación nociva. Por lo general, se sabe que el concepto de percepción de dolor y de la reacción ante el dolor se pueden separar. La respuesta ante el dolor está altamente influenciada por la reacción ante el dolor más que por la intensidad real del mismo. La ansiedad, la cultura, el sexo, las experiencias anteriores y las expectativas en cuanto al alivio del dolor pueden influenciar la reacción de la persona ante el dolor. El dolor incluye estructuras anatómicas y conductas fisiológicas, así como factores psicológicos, sociales, culturales y conductuales.

Tanto el dolor agudo como el crónico pueden ser problemas de salud mayores. El dolor es el síntoma más frecuente por el cual la gente busca atención médica. El dolor agudo a menudo es resultado de lesiones, operaciones o procedimientos médicos que implican penetración corporal. También puede ser un síntoma de presentación de algunas infecciones (p. ej., faringitis, apendicitis y otitis media). El dolor crónico puede ser síntoma de una amplia variedad de problemas de salud (p. ej., artritis, lesión dorsal y cáncer).

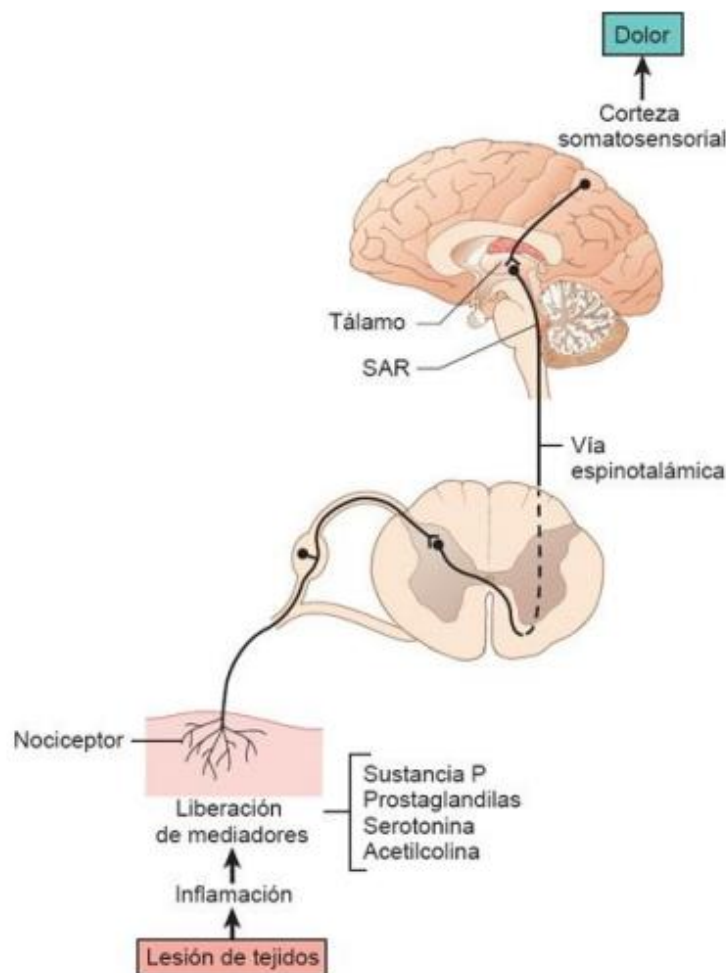
2.1 Teorías del dolor

Tradicionalmente, hay 2 teorías para explicar las bases fisiológicas para la experiencia dolorosa: la teoría de la especificidad y la teoría del patrón. *La teoría de la especificidad* considera al dolor como una modalidad sensitiva independiente evocada por la actividad de receptores específicos que transmiten información a los centros o regiones del dolor en el prosencéfalo en donde se experimenta el dolor. *La teoría del patrón* está compuesta por un grupo de teorías. Propone que los receptores del dolor comparten terminaciones o vías con otras modalidades sensitivas pero que se pueden utilizar diferentes patrones de actividad (p. ej., espacial o temporal) de las mismas neuronas para señalar estímulos dolorosos y no dolorosos.

2.2 Mecanismos y vías del dolor

Por lo general, el dolor se considera en el contexto de lesión tisular. El término nocicepción significa «sensación de dolor», tomado del latín nocere «lesionar». Los estímulos nociceptivos se definen objetivamente como estímulos de tal intensidad que provocan (o casi provocan) daño tisular. El reflejo de retirada (es decir, retirar en forma refleja una parte del cuerpo del estímulo que daña los tejidos) se emplea para determinar cuándo un estímulo es nociceptivo. Los estímulos utilizados incluyen presión con un objeto puntiagudo, corriente eléctrica potente en la piel o aplicación de calor o frío en la piel. A bajos niveles de intensidad, estos estímulos nocivos activan a los nociceptores (receptores de dolor)

pero sólo se perciben como dolorosos cuando la intensidad alcanza un nivel en el cual hay daño tisular o cuando este es inminente. Los mecanismos del dolor son múltiples y complejos. Al igual que otras formas de somatosensación, las vías están compuestas por neuronas de primero, segundo y tercer orden. Las neuronas de primer orden y sus terminaciones receptoras detectan estímulos que amenazan la integridad de los tejidos inervados. Las neuronas de segundo orden están localizadas en la médula espinal y procesan información nociceptiva. Las neuronas de tercer orden proyectan información dolorosa al cerebro. El tálamo y la corteza somatosensorial integran y modulan el dolor, así como la reacción subjetiva de la persona ante la experiencia dolorosa.



2.2.1 Receptores y mediadores del dolor

Los nociceptores o receptores del dolor, son receptores sensitivos que se activan por estímulos nocivos a los tejidos periféricos. Desde el punto de vista estructural, estas

terminaciones receptoras de las fibras periféricas del dolor son terminaciones nerviosas libres. Estas terminaciones receptoras, que están ampliamente distribuidas en la piel, la pulpa dental, el periostio, las meninges y algunos órganos internos, traducen el estímulo nocivo en potenciales de acción que se transmiten por un ganglio de la raíz dorsal hacia la asta posterior de la médula espinal.

2.2.2 Circuito y vías de la médula espinal

Al entrar a la médula espinal por medio de las raíces dorsales, las fibras de dolor se bifurcan y ascienden o descienden 1 o 2 segmentos antes de hacer sinapsis con neuronas de asociación en el asta posterior. Desde el asta posterior, los axones de las neuronas de proyección de asociación se cruzan a través de la comisura anterior hasta el lado opuesto y después ascienden en las vías neoespinotalámica y paleoespinotalámica descritas anteriormente. Las fibras de conducción más rápida en el tracto neoespinotalámico se asocian principalmente con la transmisión de información de dolor agudo-rápido al tálamo en donde se hacen sinapsis y la vía continúa hacia el área somatosensorial parietal contralateral para dar la ubicación precisa del dolor. El área paleoespinotalámica es un tacto multisináptico de conducción lenta encargada de sensaciones difusas, sordas y molestas que por lo general se relacionan con el dolor crónico y visceral.

2.2.3 Centros cerebrales y percepción del dolor

La información proveniente de la lesión tisular se envía de la médula espinal a los centros cerebrales en el tálamo en donde se presenta la sensibilidad básica de dolor (figura 18-9). En el sistema neoespinotalámico, las interconexiones entre el tálamo lateral y la corteza somatosensorial son necesarias para dar precisión, discriminación y significado a la sensación dolorosa. El sistema paleoespinotalámico se proyecta en forma difusa desde los núcleos intralaminares del tálamo hasta áreas amplias de la corteza límbica. Estas conexiones quizá estén relacionadas con la molestia y la alteración del estado de ánimo y efecto de disminución de la atención, propias del dolor.

2.3 TIPOS DE DOLOR

El dolor se puede clasificar según la duración (agudo o crónico). Ubicación (cutáneo o profundo y visceral) y sitio de referencia. La clasificación basada en el diagnóstico médico relacionado (p. ej., operación, traumatismo, cáncer, drepanocitosis y fibromialgia) es también muy útil para planificar la mejor acción para intervenciones terapéuticas.

3.0 REPARACIÓN TISULAR

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

3.1 Regeneración tisular

La regeneración tisular implica la restitución del tejido lesionado con células del mismo tipo, lo que deja escasa o nula evidencia de lesión previa. La capacidad de regeneración varía según el tejido y el tipo celular. Las células corporales se dividen en 3 tipos, de acuerdo con su capacidad para regenerarse: lábiles, estables o permanentes²⁸. Las células lábiles son aquellas que siguen dividiéndose y multiplicándose durante toda la vida, a fin de restituir a las células que se destruyen de manera continua. Incluyen las células de la superficie epitelial de la piel, la cavidad oral, la vagina y el cuello uterino; el epitelio cilíndrico del tubo gastrointestinal, el útero y las trompas de Falopio; el epitelio transicional de las vías urinarias, y las células de la médula ósea. Las células estables son aquellas en las que es normal dejar de dividirse cuando termina el crecimiento.

3.2 Reparación con tejido fibroso

La lesión intensa o persistente con daño tanto a las células parenquimatosas como a la MEC determina una situación en la que la reparación no puede lograrse tan solo con regeneración. En estas condiciones, la reparación se da mediante la restitución con tejido conectivo, un proceso que implica la generación de tejido de granulación y la formación de cicatriz. El tejido de granulación es un tejido conectivo húmedo de color rojo brillante que contiene capilares de formación reciente, fibroblastos en proliferación y células inflamatorias residuales. El desarrollo del tejido de granulación implica el crecimiento de capilares nuevos (angiogénesis), fibrogénesis e involución hacia la formación de tejido cicatricial.

La fibrogénesis supone la llegada de fibroblastos activados, que secretan componentes de la MEC, como fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno. La fibronectina y el ácido hialurónico son los primeros que se depositan en la herida en cicatrización; los proteoglicanos aparecen después.

3.3 Regulación del proceso de cicatrización

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

Mediadores químicos y factores de crecimiento.

Un número considerable de investigaciones ha contribuido al conocimiento sobre los mediadores químicos y los factores de crecimiento que orquestan el proceso de cicatrización. Éstos se liberan de manera ordenada a partir de muchas de las células que participan en la regeneración tisular y el proceso de cicatrización. Los mediadores químicos incluyen interleucinas, interferones, FNT- α y derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) que participan en la respuesta inflamatoria.

Matriz extracelular

El conocimiento sobre la regeneración y la reparación tisulares se amplió en las últimas décadas para incluir al ambiente complejo de la MEC. La MEC se secreta en el sitio y se constituye en una red de espacios que circundan a las células tisulares. Existen 3 componentes básicos en la MEC: proteínas fibrosas estructurales (p. ej., fibras de colágeno y de elastina), geles hidratados (p. ej., proteoglicanos y ácido hialurónico) que permiten la resiliencia y la lubricación, y glucoproteínas adhesivas (p. ej., fibronectina y laminina) que conectan a los elementos de la matriz entre sí y con las células. La MEC existe en 2 formas básicas: (1) la membrana basal que circunda a las células epiteliales, endoteliales y del músculo liso, y (2) la matriz intersticial, que se encuentra en los espacios entre las células en el tejido conectivo y entre el epitelio y las células de soporte de los vasos sanguíneos

4.0 CICATRIZACION DE HERIDAS

Los tejidos lesionados se reparan a partir de la regeneración de las células del parénquima o mediante reparación con tejido conectivo en la que el tejido cicatricial sustituye a las células parenquimatosas del tejido lesionado. El objetivo principal del proceso de cicatrización es llenar la brecha generada por la destrucción tisular y restaurar la continuidad estructural de la parte lesionada. Cuando la regeneración no es posible, la cicatrización mediante sustitución con una cicatriz de tejido conectivo constituye un medio para mantener esta continuidad.

4.1 Cicatrización por primera y segunda intención

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

4.2 Fases de la cicatrización de las heridas

La cicatrización de las heridas a menudo se divide en 3 fases: (1) inflamatoria, (2) proliferativa y (3) de maduración o remodelación. La duración de las fases es bastante predecible en las heridas que cierran por primera intención. En las que cicatrizan por segunda intención, el proceso depende de la extensión de la lesión y del ambiente para la cicatrización.

UNIDAD 2

5.0 FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmunitario humano es un sistema complejo y multidimensional diseñado para proteger al hospedero contra la invasión de sustancias extrañas, microorganismos y toxinas. Además, ayuda a proteger contra la proliferación de células neoplásicas y desempeña un papel fundamental en el proceso de la inflamación y la cicatrización de heridas. Desafortunadamente, bajo ciertas circunstancias el sistema inmunitario puede volverse ineficiente o hiperactivo, lo que genera el desarrollo de trastornos debilitantes o potencialmente mortales. Estos procesos de enfermedad pueden manifestarse como trastornos por inmunodeficiencia, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, rechazo de trasplante y alteraciones autoinmunitarias.

5.1 TRASTORNOS POR HIPERSENSIBILIDAD

En condiciones normales, la activación del sistema inmunitario genera la movilización y coordinación de la actividad de las células T y B, a fin de proteger al cuerpo humano de los microorganismos invasores y las sustancias tóxicas. Desafortunadamente, este mismo sistema es capaz de producir daño grave cuando no funciona según se pretende. La

hipersensibilidad se define como una respuesta anómala y excesiva del sistema inmunitario activado, que ocasiona lesión y daño a los tejidos del hospedero. En conjunto, los trastornos producidos por respuestas inmunitarias se denominan reacciones de hipersensibilidad; se clasifican en 1 de 4 tipos:

- Tipo I, trastornos mediados por IgE
- Tipo II, trastornos mediados por anticuerpos
- Tipo III, trastornos inmunitarios mediados por el complemento
- Tipo IV, trastornos mediados por células T

5.2 TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA

La inmunodeficiencia se define como una anomalía en uno o más de los componentes del sistema inmunitario que se traduce en un aumento en la susceptibilidad a los estados patológicos que en circunstancias normales se erradican gracias a una respuesta inmunitaria con función apropiada, lo que incluye la infección por microorganismos invasores o el desarrollo de síndromes neoplásicos. Los síndromes por inmunodeficiencia pueden clasificarse en primarios o secundarios (que se desarrollan en una fase posterior de la vida). Los trastornos por inmunodeficiencia primaria pueden ser congénitos o heredarse como un rasgo relacionado con el sexo, autosómico dominante o autosómico recesivo. Los trastornos por inmunodeficiencia secundaria se desarrollan en una fase posterior de la vida a causa de otros estados fisiopatológicos, como desnutrición, cánceres diseminados, infección de las células del sistema inmunitario—en especial el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)—, y por el tratamiento con fármacos inmunosupresores, como agentes quimioterapéuticos, corticoesteroides o medicamentos contra el rechazo del trasplante. Las manifestaciones clínicas y el impacto sobre el desempeño cotidiano del paciente dependen del trastorno por inmunodeficiencia específico y el grado de disfunción del sistema inmunitario. En el recuadro 15-1 se resumen las distintas categorías de los trastornos por inmunodeficiencia.

RECUADRO 15-1**ESTADOS DE INMUNODEFICIENCIA****Inmunodeficiencia humoral (células B)***Primaria*

- Hipogammaglobulinemia ligada al x.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Deficiencia selectiva de IgG, IgA e IgM.

Secundaria

- Aumento en las pérdidas de inmunoglobulina (síndrome nefrótico).

Inmunodeficiencia celular (células T)*Primaria*

- Aplasia congénita del timo (síndrome de DiGeorge).
- Síndrome de hipergammaglobulinemia M.

Secundaria

- Enfermedad maligna (enfermedad de Hodgkin y otras).
- Supresión transitoria de la producción y la función de las células T secundaria a infección viral aguda.
- VIH/sida.

Inmunodeficiencia combinada de células B y T*Primaria*

- Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al x.
- Autosómica recesiva (insuficiencia de DAA, insuficiencia de Jak3).
- Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Ataxia-telangiectasia.
- Síndrome de inmunodeficiencia combinada.

Secundaria

- Radiación.
- Supresión inmunitaria y fármacos citotóxicos.

Trastornos del sistema del complemento*Primaria*

- Insuficiencia hereditaria de proteínas del complemento.
- Insuficiencia hereditaria del inhibidor C1 (edema angioneurótico).

Secundaria

- Trastornos adquiridos con consumo de factores del complemento.

Trastornos de la fagocitosis*Primaria*

- Enfermedad granulomatosa crónica.
- Síndrome de Chédiak-Higashi.

Secundaria

- Inducidos por fármacos (corticoesteroides y tratamiento inmunosupresor).
- Diabetes mellitus.

5.3 TASTORNOS POR AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de trastornos que se presentan cuando el sistema inmunitario del organismo no puede diferenciar lo «propio» de lo «ajeno», e integra una respuesta inmunitaria contra los tejidos del hospedero. Las enfermedades autoinmunitarias pueden afectar a casi cualquier tipo de célula, tejido o sistema orgánico. Algunas alteraciones autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, son específicas de un tejido. Otras, como el LES, son de tipo sistémico y afectan a múltiples órganos y sistemas. El recuadro 15-2 enumera algunos de los trastornos autoinmunitarios más frecuentes.

RECUADRO 15-2	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS PROBABLES*
<p>Sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad mixta del tejido conectivo. Polimiositis-dermatomiositis. Artritis reumatoide. Escleroderma. Síndrome de Sjögren. Lupus eritematoso sistémico. 	
<p>Hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Anemia hemolítica autoinmunitaria. Neutropenia y linfopenia autoinmunitarias. Púrpura trombocitopénica idiopática. 	
<p>Otros órganos</p> <ul style="list-style-type: none"> Polineuritis idiopática aguda. Gastritis atrófica y anemia perniciosa. Adrenalitis autoinmunitaria. Síndrome de Goodpasture. Tiroiditis de Hashimoto. Diabetes mellitus tipo 1. Miastenia grave. 	
<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia gonadal prematura (ovárica). Cirrosis biliar primaria. Oftalmía simpática. Arteritis temporal. Tirotoxicosis (enfermedad de Graves). Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa. 	
<p><i>*Los ejemplos no constituyen un listado completo.</i></p>	

6.0 FISIOPATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR SERES VIVOS

6.1 TERMINOLOGIA

Cualquier organismo capaz de dar respaldo a los requerimientos nutricionales y de crecimiento físico de otro se denomina hospedero. En ocasiones, los términos infección y colonización se emplean de manera intercambiable. Sin embargo, el término infección describe la presencia y multiplicación de otro organismo viviente en un hospedero, con una lesión subsecuente a este último, mientras que colonización describe el acto de establecerse de un microorganismo, un paso necesario en el proceso multifacético de la infección.

Las superficies interna y externa expuestas del cuerpo humano se encuentran en condiciones normales y sin presencia de daño habitadas por una multitud de bacterias, que de manera colectiva se denominan microflora normal. Si bien las bacterias colonizadoras adquieren sustancias nutricionales y albergue, el hospedero no se afecta de modo adverso por la relación. Una interacción como ésta se conoce como comensalismo y los microorganismos colonizadores en ocasiones se denominan flora comensal. El término mutualismo se aplica a una interacción en la que el microorganismo y el hospedero derivan beneficios de la interacción. Por ejemplo, ciertos habitantes del tracto intestinal del humano extraen nutrimentos del hospedero y secretan productos colaterales vitamínicos esenciales para el metabolismo (p. ej., vitamina K) que el hospedero absorbe y utiliza. Una relación parasitaria es aquella en la que sólo el organismo infeccioso se beneficia con la relación, en tanto que el hospedero no gana nada o sufre lesión por la interacción. Si el hospedero sufre lesión o daño patológico en respuesta a una infección parasitaria, el proceso se denomina enfermedad infecciosa. La gravedad de una enfermedad infecciosa puede variar desde leve hasta poner en riesgo la vida. La gravedad depende de muchas variables, incluidas la salud del hospedero en el momento de la infección y la virulencia (potencial de generación de enfermedad) del microorganismo. Un grupo selecto de microorganismos denominados patógenos son tan virulentos que rara vez se los encuentra en ausencia de enfermedad. Por fortuna, existen pocos patógenos humanos en el mundo microbiano. La mayor parte de los microorganismos la constituyen saprofitos inocuos, organismos de vida libre que obtienen los elementos para crecer del material orgánico muerto o en descomposición que se halla en el ambiente.

6.2 AGENTES QUE CAUSAN ENFERMEDAD INFECCIOSA

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

6.3 PORTAL DE ENTRADA

Portal de entrada se refiere al proceso por el que un patógeno ingresa al cuerpo, accede a los tejidos susceptibles y produce enfermedad. Entre las modalidades potenciales de transmisión se encuentran la penetración, el contacto directo, la ingestión y la inhalación.

El portal de entrada no determina el sitio de la infección. Los patógenos ingeridos pueden penetrar a través de la mucosa intestinal, diseminarse por el sistema circulatorio y causar enfermedades en otros órganos, como el pulmón o el hígado. Cualquiera que sea al mecanismo de entrada, la transmisión de agentes infecciosos guarda relación directa con el número de agentes que el hospedero absorbe.

6.3.1 Penetración

Cualquier pérdida de la integridad de la barrera superficial del cuerpo—piel o mucosas— es un sitio potencial para la invasión de microorganismos. La disrupción puede ser resultado de una lesión accidental que genera abrasiones, quemaduras o heridas penetrantes; de procedimientos médicos como una intervención quirúrgica o cateterismo; o de un proceso infeccioso primario que produce lesiones superficiales, como la varicela o el impétigo. La inoculación directa por el consumo de fármacos intravenosos o por mordedura de animales o artrópodos también es posible.

6.3.2 Contacto directo

Algunos patógenos se transmiten directamente desde el tejido infectado o las secreciones hacia las mucosas intactas expuestas. Esto es en particular válido para ciertas ETS, como gonorrea, sífilis, clamidiasis y herpes genital, en las que la exposición de las membranas no infectadas a los patógenos tiene lugar durante el contacto íntimo

6.3.3 Ingestión

El ingreso de microorganismos patógenos o sus productos tóxicos a través de la cavidad bucal y el tubo gastrointestinal constituye uno de los medios más eficientes de transmisión de enfermedad en el humano. Muchas infecciones bacterianas, virales y parasitarias, como cólera, fiebre tifoidea, disentería (amibiana y bacilar), intoxicación alimentaria, diarrea del viajero, criptosporidiosis y hepatitis A, comienzan con la ingestión de alimentos y agua contaminados. Este mecanismo de transmisión requiere que un agente infeccioso sobreviva

al pH bajo y la actividad enzimática de las secreciones gástricas, así como a la acción peristáltica de los intestinos, en número suficiente para establecer una infección, lo que determina la dosis infecciosa

6.3.4 Inhalación

Las vías respiratorias de las personas saludables están dotadas con un sistema de defensa de elementos múltiples para impedir que los patógenos potenciales ingresen a los pulmones. La superficie del árbol respiratorio está recubierta por una capa de moco que se desplaza de manera continua y se aleja de los pulmones para dirigirse hacia la boca mediante el movimiento batiente de las células epiteliales ciliadas. La humidificación del aire inspirado incrementa el tamaño de las partículas de aerosol, que son filtradas de manera efectiva por las membranas mucosas de la vía respiratoria superior. La tos también ayuda a eliminar la materia particulada de las vías respiratorias inferiores. Las secreciones respiratorias contienen anticuerpos y enzimas capaces de inactivar los agentes infecciosos. Las células fagocíticas eliminan la materia particulada y los microorganismos que logran llegar al pulmón. A pesar de esta disposición impresionante de mecanismos protectores, cierto número de patógenos puede invadir el cuerpo humano a través de las vías respiratorias, incluidos agentes que producen neumonía bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), meningitis (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) y tuberculosis, así como los virus que causan sarampión, parotiditis, varicela, influenza y resfriado común¹⁴. Los defectos de la función pulmonar o la depuración mucociliar ocasionados por procesos no infecciosos, como la fibrosis quística, el enfisema o el tabaquismo, pueden incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades adquiridas por inhalación.

6.4 FUENTE

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

infecciosas que se transmiten de otras especies animales al humano. Algunos ejemplos de zoonosis son la enfermedad por arañazo de gato, la rabia y la larva migratoria visceral o cutánea. Otra vía de diseminación de las enfermedades infecciosas es la mordedura de vectores artrópodos, como en la enfermedad de Lyme.

6.5 SINTOMATOLOGÍA

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

6.6 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La evolución de cualquier enfermedad infecciosa se divide en varias fases distinguibles después del momento en que el patógeno potencial ingresa al hospedero. Estas fases son el período de incubación, la fase prodrómica, la fase aguda, la fase de convalecencia y la fase de resolución (figura 12-6). Las fases dependen del avance e intensidad de los síntomas del hospedero en el tiempo. La duración de cada fase y el patrón de la enfermedad general pueden ser específicos para distintos patógenos, lo que contribuye al diagnóstico de un padecimiento infeccioso.

6.7 SITIO DE LA INFECCIÓN

La inflamación de un sitio anatómico suele designarse agregando el sufijo -itis al nombre del tejido afectado (p. ej., bronquitis, inflamación de los bronquios; encefalitis, inflamación cerebral; carditis, inflamación del corazón). Sin embargo, se trata de términos generales y se aplican por igual a la inflamación de origen infeccioso o no infeccioso. El sufijo -emia se utiliza para designar la presencia de alguna sustancia en la sangre (p. ej., bacteriemia, viremia

y fungemia describen la presencia de estos agentes infecciosos en el torrente sanguíneo). El término septicemia, o septicemia, hace referencia a la presencia de toxinas microbianas en la sangre.

6.8 FACTORES DE VIRULENCIA

Los factores de virulencia son sustancias o productos generados por los agentes infecciosos que potencian su capacidad para producir enfermedad. Si bien un gran número de productos microbianos se ajusta a esta descripción, por lo general pueden agruparse en 4 categorías: toxinas, factores de adhesión, factores de evasión y factores de invasión (tabla 12-3).

TABLA 12-3 EJEMPLOS DE FACTORES DE VIRULENCIA PRODUCIDOS POR MICROORGANISMOS PATÓGENOS

FACTOR	CATEGORÍA	MICROORGANISMO	EFFECTO SOBRE EL HOSPEDERO
Toxina del cólera	Exotoxina	<i>Vibrio cholerae</i> (bacteria)	Diarrea secretoria
Toxina diftérica	Exotoxina	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (bacteria)	Inhibe la síntesis de proteínas
Lípolisacárido	Endotoxina	Muchas bacterias gramnegativas	Fiebre, hipotensión, shock
Toxina del shock tóxico	Enterotoxina	<i>Staphylococcus aureus</i> (bacteria)	Exantema, diarrea, vómito, hepatitis
Hemaglutinina	Adherencia	Virus de la influenza	Establecimiento de la infección
Pilus	Adherencia	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (bacteria)	Establecimiento de la infección
Leucocidina	Evasiva	<i>S. aureus</i>	Eliminación de fagocitos
Proteasa IgA	Evasiva	<i>Haemophilus influenzae</i> (bacteria)	Inactivación de anticuerpos
Cápsula	Evasiva	<i>Cryptococcus neoformans</i> (levadura)	Impide la fagocitosis
Colagenasa	Invasiva	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (bacteria)	Penetración tisular
Proteasa	Invasiva	<i>Aspergillus</i> (moho)	Penetración tisular
Fosfolipasa	Invasiva	<i>Clostridium perfringens</i> (bacteria)	Penetración tisular
Tóxina botulínica	Exotoxina	<i>Clostridium botulinum</i> (bacteria)	Neuroparálisis, inhibe la liberación de acetilcolina
Neumolisina	Exotoxina	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (bacteria)	Inhibición de la función de las células ciliadas y fagocíticas

6.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una enfermedad infecciosa debe cubrir 2 criterios: la recuperación de un patógeno probable o la evidencia de su presencia a partir de los sitios infectados de un hospedero enfermo y la documentación precisa de los signos y síntomas clínicos compatibles con un proceso infeccioso. En el laboratorio, el diagnóstico de un agente infeccioso se establece mediante 3 técnicas básicas: cultivo, serología o detección de antígenos, secuencias genómicas o metabolitos característicos sintetizados por el patógeno

7.0 TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de una enfermedad infecciosa es la eliminación completa del patógeno del hospedero y la restauración de la fisiología normal en los tejidos dañados.

Casi todas las enfermedades infecciosas en el humano son autolimitadas, en el sentido de que requieren tratamiento médico escaso o nulo para su curación. Cuando un proceso infeccioso se pone a la cabeza y resulta esencial una intervención terapéutica, la opción puede ser médica mediante el empleo de fármacos antimicrobianos; inmunitaria con la aplicación de preparaciones de anticuerpos, vacunas o sustancias que estimulan y mejoran la función inmunitaria del hospedero; o quirúrgica, en la que se retiran los tejidos infectados. La decisión acerca de la modalidad o combinación terapéuticas que se utilicen se basa en la extensión, urgencia y localización del proceso patológico, el patógeno y la disponibilidad de fármacos antimicrobianos efectivos

8.0 FISIOPATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Los defectos congénitos, en ocasiones denominados defectos de nacimiento, son anomalías de estructura, función o metabolismo corporales que están presentes al nacer. Cada año afectan a más de 185 000 lactantes dados de alta hospitalaria en Estados Unidos y son la primera causa de muerte de ese grupo de edad¹. Los defectos de nacimiento son causados por factores genéticos (es decir, herencia de un solo gen o multifactorial, o aberraciones cromosómicas) o factores ambientales que están activos durante el desarrollo embrionario o fetal (p. ej., enfermedad materna, infecciones, fármacos o drogas que se tomaron durante el embarazo). Aunque los defectos congénitos están presentes al nacer, los trastornos genéticos en ocasiones se presentan más tarde a lo largo de la vida.

8.1 TRASTORNOS DE UN SOLO GEN

Los trastornos de un solo gen los causa un alelo defectuoso o mutante en un locus génico único y sigue patrones de herencia mendelianos. Los trastornos de un solo gen son principalmente del grupo de edad pediátrica. Menos del 10% se manifiesta después de la pubertad y sólo el 1% después de los años reproductivos³. Los trastornos de un solo gen se caracterizan por sus patrones de transmisión, que suelen obtenerse a través de una historia genética familiar. Los patrones de herencia dependen de si el fenotipo es dominante o recesivo, y si el gen se localiza en un cromosoma autosómico o sexual.

8.1.1 Trastornos autosómicos dominantes

En los trastornos autosómicos dominantes, un solo alelo mutante proveniente del progenitor afectado se transmite a un descendiente sin importar el sexo. El padre afectado tiene una probabilidad del 50% de transmitir el trastorno a cada descendiente. Los familiares no afectados del padre o hermanos no afectados de la descendencia no transmiten el

trastorno. En muchos padecimientos, la edad de inicio se retrasa y los signos y síntomas del trastorno no aparecen hasta más tarde a lo largo de la vida, como en la corea de Huntington.

8.1.2 Trastornos autosómicos recesivos

Los trastornos autosómicos recesivos se manifiestan sólo cuando ambos miembros del par de genes están afectados. En este caso, es posible que ambos progenitores no estén afectados, pero sean portadores del gen defectuoso. Los trastornos autosómicos recesivos afectan a ambos sexos. Los riesgos de ocurrencia en cada embarazo son de 1 hijo afectado de cada 4 hijos, 2 hijos portadores de cada 4 hijos y 1 hijo normal, homocigótico (no portador, no afectado). El apareamiento consanguíneo (la unión de 2 personas de la misma familia) o endogamia, aumenta la probabilidad de que 2 personas que se unan sean portadores de un trastorno autosómico recesivo

8.1.3 Trastornos recesivos ligados al cromosoma X

Los trastornos ligados al sexo están casi siempre relacionados con el cromosoma x, o femenino, y el patrón de herencia es predominantemente recesivo. Debido a la presencia de un gen normal pareado, las mujeres heterocigóticas rara vez presentan los efectos del gen defectuoso, mientras que todos los varones que reciben el gen suelen estar afectados. El patrón frecuente de herencia es uno en el cual una madre no afectada es portadora de un alelo normal y uno mutante en el cromosoma x. Esto significa que tiene una probabilidad del 50% de transmitir el gen defectuoso a sus hijos varones y sus hijas tienen una probabilidad del 50% de ser portadoras del gen mutante.

8.1.4 Síndrome de cromosoma X frágil

El síndrome de x frágil es un trastorno de un solo gen que causa discapacidad intelectual 4. La mutación ocurre en el xq27 en el sitio frágil y se caracteriza por amplificación de una repetición CGG4. El trastorno, que afecta a uno en 1 250 varones y una en 2 500 mujeres, es la forma más frecuente de discapacidad intelectual heredada4. Al igual que con los otros trastornos ligados al x, el síndrome de x frágil afecta a los varones más a menudo que a las mujeres.

8.2 TRASTORNOS DE HERENCIA MULTIFACTORIAL

Los trastornos de herencia multifactorial son causados por múltiples genes y, en muchos casos, por factores ambientales4. Se desconoce el número exacto de genes que contribuyen a los rasgos multifactoriales y estos rasgos no siguen el mismo patrón claro de la herencia como en los trastornos de un solo gen. Los trastornos de herencia multifactorial se expresan a lo largo de la vida fetal y están presentes al momento de nacer, o es posible que

se expresen más tarde durante la vida. Los trastornos congénitos que se piensa que surgen a través de herencia multifactorial incluyen labio y paladar hendido, pie equino, dislocación congénita de cadera, cardiopatía congénita, estenosis pilórica y malformación de vías urinarias. Se cree que los factores ambientales desempeñan un papel mayor en los trastornos de herencia multifactorial que se desarrollan a lo largo de la vida del adulto, como la enfermedad de arteria coronaria, diabetes mellitus, hipertensión y cáncer.

8.3 TRASTORNOS CROMOSÓMICOS

Los trastornos cromosómicos forman una categoría importante de enfermedades genéticas, ya que constituyen una gran proporción de desperdicio reproductivo (abortos gestacionales tempranos), malformaciones congénitas y discapacidad intelectual. Citogenética es el término dado a los trastornos cromosómicos y se clasifican usando la International System for Human Cytogenetic Nomenclature⁴. Durante la división celular en las células no germinales, los cromosomas se replican de manera que cada célula recibe un número diploide completo. En las células germinales, se lleva a cabo una forma diferente de división denominada meiosis. Durante la meiosis, los 2 conjuntos de 22 autosomas y 2 cromosomas sexuales (número diploide normal) se reducen a un conjunto único (número haploide) en cada gameto. Al momento de la concepción, el número haploide del óvulo y el del espermatozoide se unen y restablecen el número diploide de cromosomas. Las anomalías cromosómicas se describen con frecuencia según la descripción en clave del cariotipo. En este sistema, se da primero el número total de cromosomas, seguido del complemento de cromosomas sexuales y después la descripción de cualquier anomalía. Por ejemplo, un varón con trisomía 21 se designa 47,xy,+21.

8.4 TRASTORNOS DE GENES MITOCONDRIALES

Las mitocondrias contienen su propio ADN, el cual es distinto del ADN contenido en el núcleo de la célula. Existen múltiples reacomodos afectados por la enfermedad y mutaciones puntuales. El ADN mitocondrial (ADNmt) está empacado en un cromosoma circular bicatenario localizado dentro de las mitocondrias²⁹. El ADN mitocondrial contiene 37 genes: 2 genes de ARN ribosomal (ARNr), 22 genes de ARN de transferencia (ARNt) y 13 genes estructurales que codifican subunidades de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, los cuales participan en la fosforilación oxidativa y la generación de trifosfato de adenosina.

9.0 NEOPLASIAS

El cáncer es un trastorno de diferenciación y crecimiento celular alterados. El proceso resultante se denomina neoplasia, que significa «crecimiento nuevo». A diferencia de los cambios en el crecimiento tisular, que ocurren con la hipertrofia y la hiperplasia, el crecimiento de una neoplasia tiende a estar descoordinado y relativamente autónomo en cuanto a que carece de los controles normales que regulan el crecimiento y la división celular. La renovación y reparación del tejido normal comprende 2 componentes: proliferación y diferenciación celular.

9.1 CICLO CELULAR

El ciclo celular es una secuencia ordenada de sucesos que ocurre conforme la célula duplica su contenido y se divide. Durante el ciclo celular, la información genética se duplica y los cromosomas duplicados se alinean en forma adecuada para distribuirse entre 2 células hijas genéticamente idénticas. El ciclo celular se divide en 4 fases, denominadas G1, S, G2 y M. La fase G1 (gap 1) ocurre después de la fase posmitosis cuando se detiene la síntesis de ADN y se lleva a cabo la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas, y la célula crece². Durante la fase S ocurre la síntesis del ADN, lo que causa que se desarrollen 2 conjuntos separados de cromosomas, uno para cada célula hija. La fase G2 (gap 2) es la fase premitótica y es similar a la G en que se detiene la síntesis del ADN, pero continúa la síntesis de ARN y proteínas. Las fases G1, S y G2 se denominan interfase. La fase M es la fase de la división nuclear o mitosis y la división citoplásmica. Cuando las condiciones ambientales son adversas, como cuando no se dispone de nutrientes o de factor de crecimiento, o cuando las células son altamente especializadas, éstas abandonan el ciclo celular y se vuelven mitóticamente quiescentes y permanecen en un estado de reposo conocido como G0. Las células en G0 en ocasiones vuelven a entrar al ciclo celular en respuesta a nutrientes extracelulares, factores de crecimiento, hormonas y otras señales como hemorragia o lesión tisular que desencadenan el crecimiento celular³. Las células altamente especializadas y terminalmente diferenciadas, como las neuronas, permanecen en G.

9.2 PROLIFERACIÓN CELULAR

La proliferación celular es el proceso de aumento en el número de células mediante división mitótica de la célula. En el tejido normal, la proliferación celular está regulada de manera que el número de células que se dividen en forma activa sea equivalente al número de células que mueren o se eliminan. En los humanos existen 2 principales categorías de células:

gametos y células somáticas. Los gametos (óvulos y espermatozoides) son haploides, es decir, tienen un conjunto de cromosomas proveniente de un padre y están diseñados específicamente para la fusión sexual. Después de la fusión, se forma una célula diploide que contiene ambos conjuntos de cromosomas. Esta célula es la célula somática que va a formar el resto del cuerpo.

9.3 DIFERENCIACIÓN CELULAR

La diferenciación celular es el proceso por medio del cual las células en proliferación se convierten progresivamente en tipos celulares más especializados. Este proceso da como resultado una célula adulta completamente diferenciada, que tiene un conjunto de características específicas estructurales, funcionales y de esperanza de vida. Por ejemplo, el eritrocito es una célula terminalmente diferenciada que está programada para desarrollarse en un disco cóncavo que funciona como un vehículo para el transporte de oxígeno y vive cerca de 3 meses.

9.4 CARACTERÍSTICAS DE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

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

9.4.1 Terminología

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

El término carcinoma se utiliza para designar un tumor maligno originado en el tejido epitelial. En el caso de un tumor maligno de tejido epitelial glandular se utiliza el término adenocarcinoma. Los tumores malignos de origen mesenquimatoso se denominan sarcomas (p. ej., osteosarcoma). Los papilomas son prolongaciones microscópicas o macroscópicas, semejantes a dedos, benignas, que crecen en cualquier superficie. Un pólipo es un crecimiento que se proyecta desde la superficie de una mucosa, como la del intestino. Aunque el término suele implicar una neoplasia benigna, algunos tumores malignos tienen aspecto de pólipo.

9.4.2 Neoplasias Benignas

Los tumores benignos se componen de células bien diferenciadas que se asemejan a las células de los tejidos de origen y se caracterizan por una tasa de crecimiento lenta, progresiva y que en ocasiones se detiene o involuciona¹². Por razones desconocidas, los tumores benignos han perdido la capacidad de suprimir el programa genético de proliferación celular, pero han retenido el programa de diferenciación celular normal. Crecen mediante expansión y permanecen localizados en su sitio de origen, carecen de la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar sitios distantes. Debido a que se expanden con lentitud, desarrollan un borde de tejido conectivo comprimido que los rodea denominado cápsula fibrosa². La cápsula es la responsable de la demarcación definida entre el tumor benigno y los tejidos adyacentes, un factor que facilita la extirpación quirúrgica. Los tumores benignos suelen ser una amenaza mucho menor para la salud y bienestar que los tumores malignos, y no suelen causar la muerte a menos que interfieran con las funciones vitales debido a su localización anatómica.

9.4.3 Neoplasias malignas

Las neoplasias malignas, que invaden y destruyen los tejidos circundantes y se dispersan a otras partes del cuerpo, tienden a crecer con rapidez y diseminarse ampliamente, y tienen el potencial de causar la muerte. Debido a su rápida tasa de crecimiento, los tumores malignos llegan a comprimir los vasos sanguíneos y superan su riego sanguíneo, con lo que causan isquemia y lesión tisular. Algunas neoplasias malignas secretan hormonas y citocinas, liberan enzimas y toxinas, o inducen una respuesta inflamatoria que lesiona el tejido normal así como el tumor mismo. Varias neoplasias malignas secretan factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), el cual alimenta el suministro de sangre al tumor y facilita un crecimiento rápido.

Existen 2 categorías de neoplasias malignas: los tumores sólidos y los cánceres hematológicos. Los tumores sólidos en un principio están confinados a un tejido u órgano específico. Conforme progresa el crecimiento del tumor sólido primario, se desprenden células de la masa tumoral original, invaden los tejidos circundantes y entran en el sistema sanguíneo y linfático para diseminarse a sitios distantes en un proceso denominado metástasis. Los cánceres hematológicos afectan las células que se encuentran normalmente en la sangre y la linfa, con lo que son enfermedades diseminadas desde el principio.

9.4.4 Características de las células cancerosas

Las células cancerosas se identifican por 2 principales características: proliferación anómala y rápida, y pérdida de la diferenciación. La pérdida de la diferenciación significa que no presentan las características y propiedades normales de las células diferenciadas y, por ello, son más similares a las células embrionarias. El término anaplasia describe la pérdida de diferenciación celular en el tejido canceroso². Las células cancerosas indiferenciadas están marcadas por varios cambios morfológicos. Tanto las células como los núcleos muestran variaciones en tamaño y forma, un estado denominado pleomorfismo. Sus núcleos varían en tamaño y tienen una forma extraña, su cromatina es gruesa y forma grumos, y sus nucleolos a menudo son considerablemente mayores de lo normal. Las células cancerosas altamente anaplásicas, cualquiera que sea su tejido de origen, empiezan a parecerse a células indiferenciadas o embrionarias más que a su tejido de origen. Algunos cánceres presentan sólo una ligera anaplasia, mientras que otros muestran una anaplasia marcada. La determinación del grado citológico/histológico de los tumores se basa en el grado de diferenciación y el número de células en proliferación. Entre más se parecen las células tumorales a los tejidos normales comparables, tanto morfológicamente como funcionalmente, menor el grado. Según esto, en una escala que va del grado I al IV, las neoplasias del grado I están bien diferenciadas y las del grado iv están mal diferenciadas y muestran una anaplasia marcada.

Las características de proliferación y diferenciación alteradas están relacionadas con otros diversos cambios en las características y función de la célula que distinguen las células cancerosas de sus contrapartes normalmente diferenciadas. Estos cambios se enumeran en la tabla 8-3.

TABLA 8-3 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS NORMALES CON LAS DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

CARACTERÍSTICAS	CÉLULAS NORMALES	CÉLULAS CANCEROSAS
Crecimiento	Regulado	No regulado
Diferenciación	Alta	Baja
Estabilidad genética	Estable	Inestable
Dependencia del factor de crecimiento	Dependiente	Independiente
Dependencia de la densidad	Alta	Baja inhibición
Adhesión de una célula a otra	Alta	Baja
Dependencia del anclaje	Alta	Baja
Comunicación entre una célula y otra	Alta	Baja
Expectativa de vida de las células	Limitada	Ilimitada
Expresión antigénica	Ausente	Es posible que esté presente
Producción de sustancias (p. ej., proteasas, hormonas)	Normal	Anómalo
Composición y arreglo citoesquelético	Normal	Anómalo

9.5 ETIOLOGI ADEL CANCER

Las causas de los cánceres son muy diversas y complejas. Es útil analizar las causas en términos de:

1. Los mecanismos genéticos y moleculares que participan y que caracterizan la transformación de las células normales en células cancerosas.
2. Los factores externos y más contextuales como edad, herencia y agentes ambientales que contribuyen al desarrollo y progresión del cáncer.

Juntos, ambos mecanismos contribuyen a una red causal multidimensional por medio de la cual los cánceres se desarrollan y progresan con el tiempo.

9.5.1 Bases genéticas y moleculares del cáncer

Se cree que la patogénesis molecular de la mayoría de los cánceres se origina con una mutación o daño genético con los cambios resultantes en la fisiología celular que transforman una célula que funciona con normalidad en una célula cancerosa. Es posible también que en la patogénesis molecular del cáncer participen factores epigénicos implicados en el silenciamiento de uno o varios genes. En años recientes, se identificó un papel importante de las células troncales del cáncer en su patogénesis y continúa estudiándose. Por último, el microambiente celular, que comprende

múltiples tipos celulares, el complejo medio de citocinas y factores de crecimiento y la matriz extracelular, ahora se reconoce como un contribuyente importante para el desarrollo, crecimiento y progresión del cáncer.

9.5.1.1 Genes relacionados con el cáncer

La mayoría de los genes relacionados con el cáncer se clasifican en 2 amplias categorías según aumente el riesgo del cáncer una actividad excesiva o la actividad insuficiente del gen. La categoría relacionada con la actividad excesiva del gen comprende a los protooncogenes, los cuales son genes normales que se convierten en oncogenes causantes de cáncer si tienen alguna mutación. Los protooncogenes codifican las proteínas celulares normales como los factores de crecimiento, los receptores del factor de crecimiento, las moléculas de señalización del factor de crecimiento y los factores de transcripción que favorecen el crecimiento celular o aumentan la señalización dependiente del factor de crecimiento.

La categoría relacionada con la actividad insuficiente del gen comprende los genes supresores de tumor, los cuales, al ser menos activos crean un ambiente en el cual se promueve el cáncer. Los genes supresores de tumor incluyen el gen del retinoblastoma (RB), el cual normalmente evita la división celular y el gen TP53, el cual se activa en las células con ADN dañado para iniciar la apoptosis. La pérdida de la actividad del RB acelera el ciclo celular y conduce a un aumento en la proliferación celular, mientras que la inactividad del TP53 aumenta la supervivencia de las células con ADN dañado.

9.5.1.2 Vías moleculares y celulares

Existen numerosos mecanismos moleculares y celulares con un gran número de vías relacionadas y genes que se sabe o se sospecha que facilitan el desarrollo del cáncer. Los genes que aumentan la susceptibilidad al cáncer o facilitan el cáncer incluyen defectos en los mecanismos de reparación del ADN, defectos en las vías de señalización del factor de crecimiento, evasión de la apoptosis, evitar la senescencia celular, desarrollo de angiogénesis sostenida y metástasis e invasión. Además, las mutaciones génicas relacionadas permiten la invasión de y supervivencia en el tejido circundante, así como al evasión de la detección y el ataque inmunitarios

9.5.2 Factores ambientales y del huésped

Debido a que el cáncer no es una sola enfermedad, es razonable suponer que no tiene una sola causa. Lo más probable es que el cáncer ocurra debido a interacciones entre múltiples factores de riesgo o exposición repetida a un agente cancerígeno. Entre los factores de riesgo tradicionales que se han vinculado con el cáncer son herencia, factores hormonales, mecanismos inmunitarios y agentes ambientales como químicos, radiación y virus causantes de cáncer. En fechas más recientes, se ha presentado un interés en la obesidad como un factor de riesgo de cáncer, se ha informado de una relación fuerte y constante entre la obesidad y la mortalidad por todos los cánceres en varones y mujeres³¹. Las personas obesas tienden a producir una mayor cantidad de andrógenos, una porción de los cuales se convierte en la forma activa de estrógenos en el tejido adiposo, lo que causa un estado funcional de hiperestrogenismo. Debido a la relación de los estrógenos con el cáncer de mama posmenopáusico y el cáncer endometrial, la relación es más fuerte en las mujeres que en los varones.

9.6 MANIFESTACIONES CLINICAS

Es probable que no exista una sola función que no esté afectada por la presencia del cáncer. Debido a que las células tumorales reemplazan el tejido parenquimatoso normalmente funcional, las manifestaciones iniciales del cáncer suelen reflejar el sitio de compromiso primario. Por ejemplo, el cáncer pulmonar en un principio produce deterioro de la función respiratoria; conforme el tumor crece y metastatiza, se afectan otras estructuras del cuerpo. El cáncer produce también manifestaciones generalizadas como fatiga, anorexia y caquexia, anemia, disminución de la resistencia a las infecciones y síntomas no relacionados con el sitio del tumor (síndromes paraneoplásicos). Muchas de estas manifestaciones están compuestas por los efectos secundarios de los métodos utilizados para tratar la enfermedad. En sus etapas tardías, el cáncer a menudo causa dolor. El dolor es el aspecto más temido del cáncer y su manejo es una de las principales inquietudes con respecto al tratamiento para las personas con cánceres incurables.

9.6.1 Integridad Tisular

El cáncer destruye la integridad tisular. Conforme crece el cáncer, comprime y erosiona los vasos sanguíneos, y causa ulceración y necrosis junto con un sangrado franco y en ocasiones hemorragia. Una de las señales tempranas de advertencia del cáncer colorrectal es la sangre en las heces. Es posible que las células cancerosas produzcan enzimas y toxinas metabólicas que destruyen los tejidos circundantes. Por lo general, el tejido dañado por crecimiento

canceroso no cicatriza en forma normal. Más bien, el área dañada persiste y a menudo continúa creciendo; una úlcera que no cicatriza es otra señal de advertencia de cáncer. El cáncer no respeta los límites anatómicos normales; conforme crece, invade y comprime las estructuras adyacentes. El cáncer abdominal, por ejemplo, comprime las vísceras y causa obstrucción intestinal. A menudo, el signo de presentación de algunos tumores es el desarrollo de derrames o líquido en los espacios pleurales, pericárdico y peritoneal.

9.6.2 Manifestaciones sistémicas

Muchas de las manifestaciones clínicas del cáncer, que incluyen anorexia y caquexia, fatiga y trastornos del sueño, y anemia, no están relacionadas en forma directa con la presencia de una masa tumoral sino con las vías metabólicas alteradas la presencia de citocinas y otros mediadores circulantes. Aunque la investigación ha proporcionado conocimientos increíbles sobre las causas y las curas del cáncer, todavía se necesita mucho con respecto al manejo de los efectos secundarios relacionados con la enfermedad².

Anorexia y caquexia

Muchos cánceres están relacionados con adelgazamiento y consunción de la grasa corporal y el tejido muscular, acompañado de una debilidad profunda, anorexia y anemia. Este síndrome de consunción a menudo se denomina síndrome de caquexia-anorexia del cáncer⁴³. Es una manifestación frecuente de la mayoría de los tumores sólidos, con excepción del cáncer de mama. Se ha calculado que es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el 80% de las personas con cáncer avanzado y es responsable de la muerte de hasta el 20% de los casos⁴⁴. Este estado es más frecuente en niños y adultos mayores y se hace más pronunciado conforme la enfermedad progresa. Las personas con caquexia del cáncer además responden menos bien a la quimioterapia y tienen más propensión a los efectos secundarios tóxicos.

Fatiga y trastornos del sueño

La fatiga y los trastornos del sueño son 2 de los efectos secundarios más frecuentes que presentan las personas con cáncer. La fatiga relacionada con el cáncer se caracteriza por sensación de cansancio, debilidad y falta de energía y es distinta del cansancio normal que siente la persona sana en cuanto a que no se alivia con el reposo o el sueño. Ocurre tanto como una consecuencia del cáncer mismo o como un efecto secundario del tratamiento para el cáncer. La fatiga relacionada con el cáncer en ocasiones es un síntoma temprano de la enfermedad maligna y más de una tercera parte de las personas lo refiere al momento

del diagnóstico⁴⁶. Además, el síntoma a menudo permanece durante meses o incluso años después del tratamiento.

Anemia

La anemia es frecuente en las personas con diversos tipos de cánceres. Es posible que se relacione con hemorragia, hemólisis, deterioro de la producción de eritrocitos o efectos del tratamiento². Por ejemplo, los fármacos que se utilizan en el tratamiento son citotóxicos y disminuyen la producción de eritrocitos. Además, existen muchos mecanismos a través de los cuales se deteriora la producción de eritrocitos en personas con neoplasias malignas, que incluyen insuficiencias nutricionales, insuficiencia de médula ósea y una respuesta disminuida de la eritropoyetina a la hipoxia. Las citocinas inflamatorias generadas en la respuesta a los tumores disminuyen la producción de eritropoyetina, lo que provoca una disminución de la producción de eritrocitos.

9.6.3 Síndromes paraneoplásicos

Además de los signos y síntomas en los sitios de enfermedad primaria y metastásica, el cáncer en ocasiones produce manifestaciones en sitios que no están afectados en forma directa por la enfermedad. Tales manifestaciones se denominan colectivamente síndromes paraneoplásicos². Algunas de estas manifestaciones son causadas por la elaboración de hormonas en las células cancerosas y otras, por la producción de factores circulantes que producen síndromes hematopoyéticos, neurológicos y dermatológicos (tabla 8-4). Estos síndromes se relacionan con más frecuencia con las neoplasias malignas pulmonares, de mama y hematológicas

UNIDAD 3

10. TRASTORNO DEL EQUILIBRIO DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS

Los líquidos y los electrolitos están presentes en las células del organismo, en los espacios de los tejidos entre las células y en la sangre que llena el compartimento vascular. Los líquidos corporales transportan gases, nutrientes y desechos; ayudan a generar la actividad eléctrica necesaria para activar las funciones corporales; toman parte en la transformación de alimentos en energía y, en otras palabras, mantienen todas las funciones del cuerpo. Aunque el volumen y la composición de los líquidos se mantienen relativamente constantes en presencia de una amplia diversidad de cambios en la captación y la salida, condiciones

ambientales adversas y enfermedad, por ejemplo, deterioran la captación, aumentan las pérdidas e interfieren con los mecanismos que regulan el volumen, composición y distribución de los líquidos. 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. 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.

10.1 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.

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. 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. 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. 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.

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. 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

10.2 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 LEC.

10.2.1 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^+ .

10.2.2 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.

10.2.3 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 intersticiales.

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.

10.2.4 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 líquido. 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:

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.	

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.

10.2.5 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 grado.

10.3 EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

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.

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 jóvenes. El ACT tiende a disminuir al avanzar la edad debido a que hay más tejido adiposo y menos músculo. La obesidad origina un decremento mayor del ATC, porque el tejido adiposo sólo contiene alrededor del 10% de agua.

10.3.1 Equilibrio del sodio

El sodio es el catión más abundante en el cuerpo; el promedio aproximado es de 60 mEq/kg del peso corporal. 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. 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.

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 presión. 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. 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-aldosterona.

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

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.

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 reninaangiotensina contribuye a la sed no osmótica.

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 circulación

10.3.2 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.

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)

10.3.2.1 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.

El déficit del volumen de líquido isotónico resulta cuando se pierden agua y electrolitos en proporciones isotónicas. 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. 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).

TABLA 39-4 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE DÉFICIT DE VOLUMEN DE LÍQUIDO ISOTÓNICO	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
<p>Consumo insuficiente de líquidos Traumatismo bucal o incapacidad para tragar Incapacidad para obtener líquidos (p. ej., movilidad deficiente) No hay sensación de sed Retención terapéutica de líquidos Inconciencia o incapacidad para expresar sed</p> <p>Pérdidas excesivas de líquidos gastrointestinales Vómito Diarrea Succión gastrointestinal Fístula gastrointestinal de drenaje</p> <p>Pérdidas renales excesivas Tratamiento con diuréticos Diuresis osmótica (hiperglucemia) Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) Enfermedad del riñón que derrocha sal</p> <p>Pérdidas excesivas por la piel Fiebre Exposición a clima caliente Quemaduras y heridas que eliminan piel</p> <p>Pérdidas en el tercer espacio Obstrucción intestinal Edema Ascitis Quemaduras (primeros días)</p>	<p>Adelgazamiento agudo (% de peso corporal) Déficit leve de volumen de líquidos: 2% Déficit moderado de volumen de líquidos: del 2% al 5% Déficit grave de líquidos: 8% o más</p> <p>Incremento compensador en la hormona antidiurética Gasto urinario menor Osmolalidad y densidad relativa aumentada</p> <p>Osmolalidad sérica incrementada Sed Hematócrito y nitrógeno ureico en sangre altos</p> <p>Volumen vascular reducido Hipotensión por la postura Taquicardia, pulso débil y filiforme Llenado de venas reducido y mayor tiempo para rellenar las venas Hipotensión y <i>shock</i></p> <p>Volumen LEC reducido Fontanela deprimida en un lactante Ojos hundidos y globos oculares suaves</p> <p>Regulación de la temperatura insuficiente Temperatura corporal elevada</p>

10.3.2.2 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.

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).

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

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 peso

10.3.2.3 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.

Debido a los efectos de las partículas osmóticamente activas, como la glucosa, la hiponatremia se presenta como un estado hipotónico o hipertónico. 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. 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 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.

Las manifestaciones de hiponatremia hipotónica están muy relacionadas con la dilución de sodio (tabla 39-6). 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
<p>Hiponatremia hipotónica <i>Hipovolémica (menor sodio sérico y volumen reducido de LEC)</i> Utilización de fórmula para lactantes excesivamente diluida Administración de voluciones parenterales sin sodio Pérdidas gastrointestinales Vómito, diarrea Sudoración con reemplazo de líquidos sin sodio Riego repetido de cavidades corporales con soluciones sin sodio Irrigación de sondas gastrointestinales con agua destilada Enemas con agua de la llave Utilización de soluciones que no son electrolitos para irrigación durante operaciones en próstata Tercer espacio (fleo paralítico, pancreatitis) Utilización de diuréticos Insuficiencia de mineralocorticoides (enfermedad de Addison) Nefritis con desperdicio de sales <i>Euvolémica (sodio sérico bajo con volumen LEC normal)</i> Concentración incrementada de HAD Traumatismo, estrés, dolor SBHAD Consumo de medicamentos que aumentan HAD Utilización de diuréticos 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</p> <p>Hiponatremia hipertónica (desplazamiento osmótico de agua desde el compartimento de LIC al compartimento del LEC) Hiperglucemia</p>	<p>Valores de laboratorio Concentración de sodio sérico menor de 135 mEq/l (135 mmol/l) Hiponatremia hipotónica Osmolalidad sérica <280 mOsm/kg Dilución de los componentes de la sangre, incluidos hematocrito, nitrógeno ureico en sangre Hiponatremia hipertónica Osmolalidad sérica >280 mOsm/kg</p> <p>Signos relacionados con hipoosmolalidad de LEC y movimiento del agua en las células cerebrales y tejido neuromuscular Calambres musculares Debilidad Dolor de cabeza Depresión Angustia, sentimiento de fatalidad inminente Cambios de personalidad Letargo Estupor, coma</p> <p>Manifestaciones gastrointestinales Anorexia, náuseas, vómito Calambres abdominales, diarrea</p> <p>LIC incrementado Edema con fovea</p> <p>Manifestaciones muy relacionadas con hiperosmolalidad de los LEC</p>

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). El término intoxicación con agua se utiliza a menudo para describir los efectos neurológicos de la hiponatremia hipotónica.

10.3.2.4 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

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 mortalidad.

Las manifestaciones de hipernatremia causada por deshidratación son en gran medida las de pérdida de LEC y deshidratación celular. 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.

10.4

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

10.4 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). 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 corporal.

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.

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 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ 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.

10.4.1 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.

10.4.1.1 HIPOCALEMIA

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).

TABLA 39.8 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPOCALEMIA

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 transcompartimental	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

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.

10.4.1.2 HIPERCALEMIA

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 pseudohipercalemia 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 venipunción- La causa más común de hipercalemia es la función renal reducida. La hipercalemia 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 hipercalemia.

TABLA 39-9 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERCALEMIA	
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	

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 hipercalemia 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 hipercalemia 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. La frecuencia cardíaca puede ser lenta. La fibrilación ventricular y el paro cardíaco son sucesos terminales.

II.- TRASTONRO DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

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. 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.

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 H_2CO_3 y los otros ácidos no volátiles o fijos. La diferencia entre los 2 tipos de ácidos surge de que H_2CO_3 está en equilibrio con CO_2 ($H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$), que es no volátil y sale del organismo por los pulmones. Por lo tanto, los pulmones y su capacidad para exhalar CO_2 determinan la concentración de H_2CO_3 . 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 HCO_3^- , y luego eliminados por el riñón.

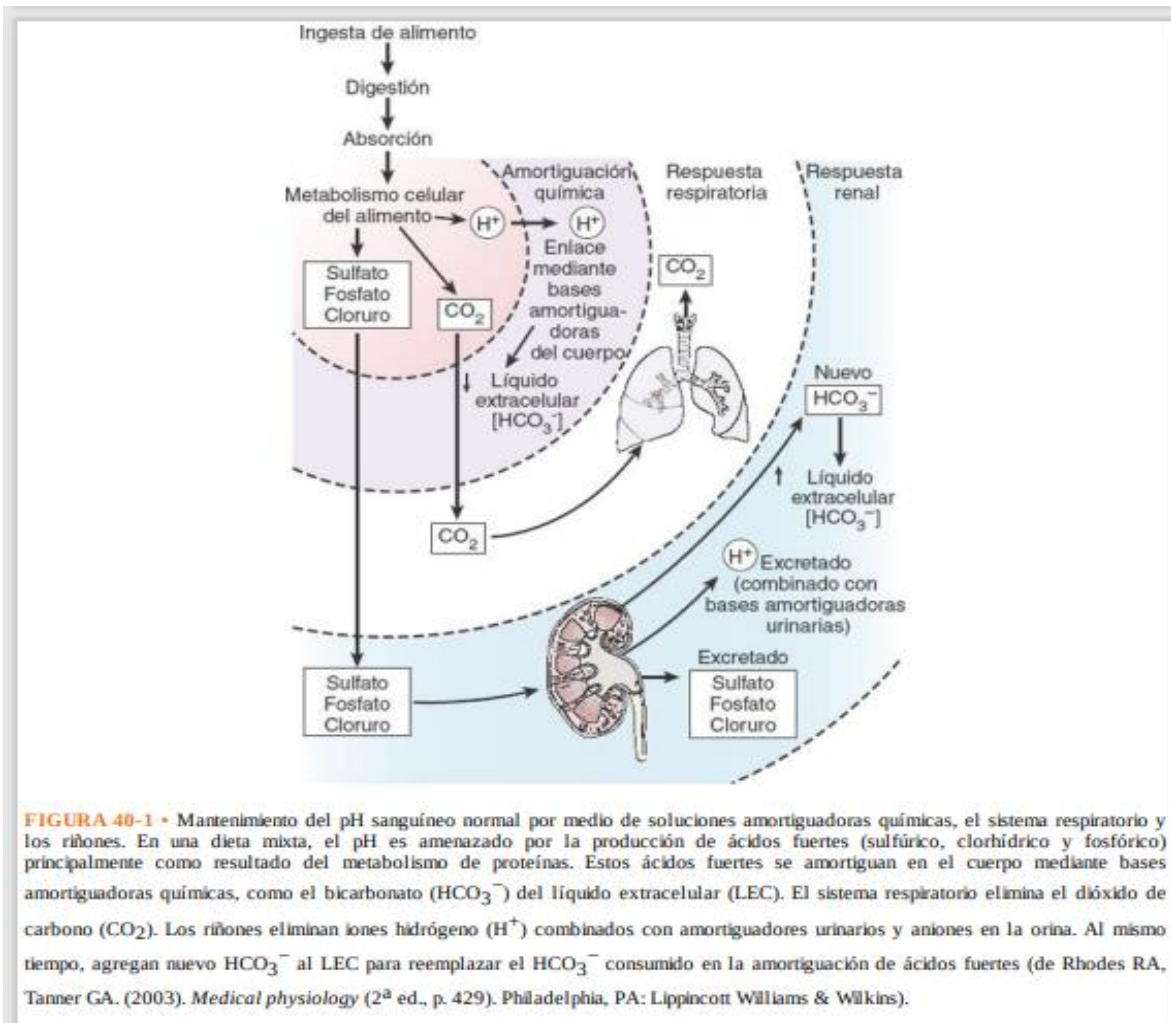


FIGURA 40-1 • Mantenimiento del pH sanguíneo normal por medio de soluciones amortiguadoras químicas, el sistema respiratorio y los riñones. En una dieta mixta, el pH es amenazado por la producción de ácidos fuertes (sulfúrico, clorhídrico y fosfórico) principalmente como resultado del metabolismo de 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»). 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). 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

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).

11.1 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^- .

11.1.2 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

11.1.3 Mecanismo de control respiratorio.

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%.

11.1.4 Mecanismos de control renales

Los riñones desempeñan 3 funciones principales en la regulación del equilibrio acidobásico. 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 HCO_3^- – 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 HCO_3^- – nuevo que se libera de nuevo hacia la sangre. 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.

11.2 TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

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 compensatoria.

11.2.1 TRASTORNO ACIDOBÁSICO 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 .

11.3 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^- , 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 cloruro (Cl^-). Las causas de la acidosis metabólica se resumen en la tabla 40-2.

La acidosis metabólica se caracteriza por la disminución del pH ($< 7,35$) y los niveles de HCO_3^- (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).

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., isoniacida, 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

11.4 ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica es un trastorno sistémico causado por un incremento del pH plasmático debido a un exceso primario de HCO_3^- , 15. Se informa como el segundo trastorno acidobásico más frecuente en adultos hospitalizados, que explica cerca del 32% de los trastornos acidobásicos.

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.

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.

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	

11.5 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.

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

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.

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

11.6 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 física. Es posible que la ventilación mecánica produzca alcalosis respiratoria si se establecen la frecuencia y el volumen corriente, de modo que la eliminación de CO_2 excede la producción de CO_2 . 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 CO_2 . 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 trimestre. 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.

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, palpitaciones, 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.

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
	Arritmias cardíacas

UNIDAD 4

12.- FISIOPATOLOGIA DE LA FUNCIÓN SOMATOSENSORIAL Y CEFALEA

12.1 Alteraciones de la sensibilidad al dolor

La sensibilidad y la percepción del dolor varían en las personas y en la misma persona bajo condiciones distintas y en diferentes partes del cuerpo. La irritación, la leve hipoxia y la compresión suave de un nervio periférico a menudo provocan hiperexcitabilidad de las fibras nerviosas sensitivas de los cuerpos celulares. Esto se aprecia como una hipersensibilidad molesta (es decir, hiperestesia) o aumento del dolor (es decir, hiperalgesia). La hiperalgesia primaria describe la sensibilidad al dolor que se presenta directamente en tejidos dañados. La hiperalgesia secundaria se presenta en el tejido no lesionado circundante. Las posibles causas de hiperalgesia incluyen aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos, disminución del umbral de nociceptores, aumento en el dolor producido por estímulos por arriba del umbral y el fenómeno de conclusión.

La hiperpatía es un síndrome en el cual se eleva el umbral sensitivo, pero cuando se alcanza, la estimulación continua, especialmente cuando se repite, provoca una experiencia prolongada y molesta. Este dolor puede ser explosivo y se irradia a través de la distribución del nervio periférico. Se relaciona con cambios patológicos en los nervios periféricos, como isquemia localizada. Las sensaciones espontáneas, molestas llamadas parestesias se presentan con irritación más intensa (p. ej., la sensación de agujas y alfileres que sigue a la compresión temporal de un nervio periférico). El término general disestesia se da a las distorsiones (por lo general molestas) de sensación somestésica que típicamente acompañan a la pérdida parcial de inervación sensitiva. Los procesos patológicos más graves pueden provocar reducción o pérdida del tacto (p. ej., hipoestesia y anestesia), temperatura (p. ej., hipotermia y atermia) y sensibilidad al dolor (p. ej., hipoalgesia). La analgesia es la ausencia de dolor ante un estímulo nocivo o el alivio del dolor sin pérdida de la conciencia. La incapacidad para sentir dolor puede provocar traumatismo, infección e incluso pérdida de una o más partes del cuerpo. La insensibilidad hereditaria al dolor puede tomar la forma de indiferencia congénita o insensibilidad congénita al dolor. La indiferencia congénita es cuando la transmisión de impulsos nerviosos parece normal, pero la apreciación de estímulos dolorosos a niveles más altos parece estar ausente. La insensibilidad congénita es cuando aparentemente hay un defecto en un nervio periférico de manera que la transmisión

de los impulsos dolorosos no dé pie a la percepción de dolor. Cualquiera que sea la causa, las personas que carecen de la capacidad para sentir dolor se encuentran en constante riesgo de daño tisular porque el dolor no desempeña su función protectora²⁰. La alodinia (del griego *allos*, «otro» y *odynia*, «doloroso») es el término que se utiliza para el fenómeno complejo de dolor que se presenta después de un estímulo no nocivo en la piel aparentemente normal. Este tipo de estímulo puede incluir el viento, el roce de las sábanas, y el baño. Este término intenta abarcar circunstancias en las cuales los tejidos por lo demás normales pueden tener una inervación anómala o pueden ser sitios de referencia para otras ubicaciones que provocan dolor con estímulos no nocivos. En ocasiones es resultado de una mayor respuesta dentro de la médula espinal (sensibilización central) o una reducción en el umbral para activación del nociceptor (sensibilización periférica). Un tipo de alodinia incluye puntos desencadenantes, que son puntos altamente localizados en la piel o mucosas que pueden producir dolor intenso inmediato en el sitio o en cualquier parte cuando se estimulan por una leve estimulación táctil. Los puntos desencadenantes miofasciales son sitios de dolor muy intenso que se encuentran en muchos músculos y que pueden ser responsables de dolor proyectado a sitios lejanos de los puntos sensibles. Los puntos desencadenantes están distribuidos en la parte posterior de la cabeza y el cuello y en las regiones lumbar y torácica. Estos puntos desencadenantes provocan síndromes de dolor miofasciales reproducibles en músculos específicos. Estos síndromes dolorosos son la principal fuente de dolor en personas que se encuentran en los centros de tratamiento de dolor crónico.

12.1.1 Tipos especiales de dolor: Dolor Neuropático

La sensibilidad y la percepción del dolor varían en las personas y en la misma persona bajo condiciones distintas y en diferentes partes del cuerpo. La irritación, la leve hipoxia y la compresión suave de un nervio periférico a menudo provocan hiperexcitabilidad de las fibras nerviosas sensitivas de los cuerpos celulares. Esto se aprecia como una hipersensibilidad molesta (es decir, hiperestesia) o aumento del dolor (es decir, hiperalgesia). La hiperalgesia primaria describe la sensibilidad al dolor que se presenta directamente en tejidos dañados. La hiperalgesia secundaria se presenta en el tejido no lesionado circundante. Las posibles causas de hiperalgesia incluyen aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos, disminución del umbral de nociceptores, aumento en el dolor producido por estímulos por arriba del umbral y el fenómeno de conclusión¹⁹. La

hiperpatía es un síndrome en el cual se eleva el umbral sensitivo, pero cuando se alcanza, la estimulación continua, especialmente cuando se repite, provoca una experiencia prolongada y molesta. Este dolor puede ser explosivo y se irradia a través de la distribución del nervio periférico. Se relaciona con cambios patológicos en los nervios periféricos, como isquemia localizada. Las sensaciones espontáneas, molestas llamadas parestesias se presentan con irritación más intensa (p. ej., la sensación de agujas y alfileres que sigue a la compresión temporal de un nervio periférico). El término general disestesia se da a las distorsiones (por lo general molestas) de sensación somestésica que típicamente acompañan a la pérdida parcial de inervación sensitiva.

Neuralgia

La neuralgia se caracteriza por ataques breves, intensos y a menudo repetitivos dolor fulgurante o pulsátil. Se presenta a lo largo de la distribución de un nervio raquídeo o craneal y por lo general se precipita por la estimulación de la región cutánea inervada por ese nervio.

Dolor de miembro fantasma

El dolor de miembro fantasma es un tipo de dolor neurológico que se presenta después de la amputación de una extremidad o una parte de una extremidad. El dolor puede empezar como hormigueo, presión o pesadez seguido de dolor ardoroso o fulgurante²¹. Puede desaparecer espontáneamente o persistir por muchos años. La evidencia sugiere que los soldados que sufrieron amputaciones en el campo de batalla y tuvieron anestesia limitada presentaron con menor frecuencia miembro fantasma que los que tuvieron anestesia general completa durante sus cirugías.

12.2 CEFALEA

La cefalea es un problema de salud muy frecuente. Cada año, más de 18 millones de estadounidenses visitan a su proveedor de atención a la salud por cefalea. Aunque el dolor de cabeza y cara tienen características que los distinguen de otros trastornos dolorosos, también comparten muchas de las mismas características. La cefalea es provocada por varias condiciones. Algunas cefaleas representan trastornos primarios y otras se presentan secundarias a otras enfermedades en las cuales el dolor de cabeza es un síntoma. Los tipos más frecuentes de cefaleas primarias o crónicas son la migraña, la cefalea tensional, la cefalea en racimo y la cefalea diaria crónica (CDC). Aunque casi todas las causas de cefalea secundaria son benignas, algunas son indicaciones de trastornos importantes como

meningitis, tumor cerebral o aneurisma cerebral. Otras veces una persona puede presentar cefalea postraumática. Por lo general la investigación sugiere que las personas con lesión cerebral traumática leve (LCT) tienen más problemas de cefalea que las que tienen LCT moderada a grave. El inicio súbito de cefalea intensa, intratable en una persona que por lo demás está sana se relaciona con más frecuencia con un trastorno intracraneal importante como hemorragia subaracnoidea o meningitis que un trastorno de cefalea crónica. Las cefaleas que alteran el sueño, las cefaleas por esfuerzo (es decir, las que se desencadenan por actividad física o sexual o por la maniobra de Valsalva) y las cefaleas que se acompañan de síntomas neurológicos como somnolencia, alteraciones visuales o de las extremidades, o alteración del estado mental también son sugestivas de lesiones intracraneales subyacentes u otros procesos patológicos. Otras señales importantes para la cefalea secundaria incluyen un cambio fundamental o progresión en el patrón del dolor o una nueva cefalea en personas mayores de 50 años de edad o en personas con cáncer, inmunosupresión o embarazo^{23, 24}. Los adultos mayores necesitan una valoración completa de cualquier cefalea si no habían tenido cefaleas antes de ser adultos mayores.

En 2004, la International Headache Society (IHS) publicó la segunda edición de The International Classification of Headache Disorders (ICHD-2)²⁴. El sistema de clasificación se divide en 3 secciones: (1) cefaleas primarias, (2) cefaleas secundarias a otras condiciones médicas, y (3) neuralgias craneales y dolor facial ^{23, 24}. Las cefaleas primarias, que incluyen la migraña, cefalea en racimo, cefalea tensional y otras cefalalgias autónomas trigeminales, se exponen más adelante. La CDC y el dolor facial provocado por dolor en la articulación temporomandibular (ATM) también se incluyen.

12.2.2 CEFALEA POR MIGRAÑA

La migraña afecta a una gran cantidad de personas y en especial a mujeres. Las migrañas tienden a presentarse en familias y se piensa que son hereditarias como un rasgo autosómico dominante con penetración incompleta.

Etiología y patogénesis

Los mecanismos fisiopatológicos del dolor relacionado con migrañas siguen sin comprenderse por completo. Aunque existen muchas teorías alternativas, está bien establecido que durante una migraña el nervio trigémino se activa²⁶. La estimulación de las fibras sensitivas trigeminales pueden provocar la liberación de neuropéptidos, provocando inflamación neurógena dolorosa dentro de la vasculatura meníngea²⁷. Otro posible

mecanismo implica la vasodilatación neurógena de los vasos sanguíneos meníngeos como un componente clave de los procesos inflamatorios que se presentan durante la migraña. Como respaldo de las bases neurógenas de la migraña está la presencia frecuente de síntomas premonitorios antes de que comience la cefalea; la presencia de alteraciones neurológicas focales, las cuales no se pueden explicar en términos de flujo sanguíneo cerebral²⁷. Las variaciones hormonales, en particular las concentraciones de estrógenos, tienen una participación importante en el patrón de los ataques de migraña. Para muchas mujeres, las migrañas coinciden con sus períodos menstruales. Las sustancias alimenticias, como el glutamato monosódico, el queso añejo y el chocolate, también pueden precipitar las cefaleas migrañosas. Los desencadenantes reales para la migraña son los químicos en los alimentos, no los alérgenos.

Manifestaciones clínicas

La ICHD-2 clasifica a las migrañas en 5 categorías principales, las 2 más importantes son la migraña sin aura, la cual representa aproximadamente el 85% de las migrañas, y la migraña con aura, la cual representa casi todo el resto de los casos²⁴. La migraña sin aura es una cefalea pulsátil, unilateral que por lo general dura 1 a 2 días y que se agrava por la actividad física rutinaria. La cefalea se acompaña de náuseas y vómito, que a veces es incapacitante, y sensibilidad a la luz y al sonido. Las alteraciones visuales se presentan con frecuencia y constan de alucinaciones visuales como estrellas, chispas y destellos de luz. La migraña con aura tiene síntomas similares, pero con la adición de síntomas visuales reversibles que incluyen características positivas (p. ej., luces parpadeantes, manchas o líneas) o características negativas (pérdida de la visión); síntomas sensoriales completamente reversibles que incluyen características positivas (sensación de agujas y alfileres) o características negativas (entumecimiento); y alteraciones del lenguaje completamente reversibles o síntomas neurológicos que preceden a la cefalea²⁴. El aura por lo general se presenta durante un período de 5 min a 20 min y dura de 5 min a 1 h.

Tratamiento

El tratamiento de la migraña incluye medidas preventivas y abortivas farmacológicas y no farmacológicas. El tratamiento no farmacológico incluye la evasión de los desencadenantes, como alimentos o aromas que precipitan el ataque. Muchas personas con migraña se benefician con el mantenimiento de alimentación regular y hábitos de sueño. Las medidas para controlar el estrés, que también puede precipitar un ataque, también son importantes.

Durante un ataque, muchas personas encuentran útil retirarse a un lugar tranquilo y oscuro hasta que los síntomas desaparecen. El tratamiento farmacológico incluye terapia abortiva para los ataques agudos y terapia preventiva. Se utiliza una amplia variedad de medicamentos para tratar los síntomas agudos de la migraña. Con base en estudios clínicos, los fármacos de primera línea incluyen ácido acetilsalicílico; combinaciones de paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína; los AINE (p. ej., naproxeno, ibuprofeno); agonistas del receptor de serotonina (5-HT₁) (p. ej., sumatriptán, naratriptán, rizatriptán y zolmitriptán); derivados de la ergotamina (p. ej., dihidroergotamina); y antieméticos (p. ej., ondansetrón, metoclopramida)

12.2.3 Cefalea en racimo

Las cefaleas en racimo son relativamente raras y se presentan con mayor frecuencia en varones y por lo general comienzan en la tercera década de la vida²⁸. Estas cefaleas tienden a presentarse en racimos durante semanas o meses, seguidas de un período de remisión prolongado sin cefalea. La cefalea en racimo es un tipo de cefalea neurovascular primaria que por lo general incluye dolor intenso, insoportable y unilateral.

Etiología y patogénesis

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de las cefaleas en racimo no se conocen por completo, aunque recientemente se ha notado que la herencia, por medio de un gen autosómico dominante, tiene un papel en la patogénesis de este tipo de cefalea. Los mecanismos fisiopatológicos más probables incluyen la interrelación de factores vasculares, neurogénicos, metabólicos y humorales. La activación del sistema trigeminovascular y de los reflejos parasimpáticos autónomos craneales explica el dolor y los síntomas autónomos. Se cree que el hipotálamo tiene una importante participación. La posible participación de los centros reguladores en el hipotálamo anterior está implicada por observaciones de cambios biológicos circadianos y alteraciones neuroendocrinas (p. ej., cambios en el cortisol, prolactina y testosterona) que se presentan en los períodos activos y durante la remisión clínica. La resonancia magnética ha demostrado dilatación de las arterias intracraneales en el lado dolorido. La pérdida de tono vascular es resultado de un defecto en la innervación perivascular simpática.

Manifestaciones clínicas

El dolor relacionado con la cefalea en racimo es de inicio rápido y alcanza un máximo en aproximadamente 10 min a 15 min y dura 15 min a 180 min. El dolor detrás del ojo se

irradia al nervio trigémino ipsilateral (p. ej., sien, mejillas encías). La cefalea con frecuencia se relaciona con uno o más síntomas como inquietud o agitación, enrojecimiento conjuntival, lagrimeo específicamente de un lado, congestión nasal, rinorrea, sudoración de la frente y de la cara, miosis, ptosis y edema de los párpados.

Tratamiento

Dada la relativamente corta duración y naturaleza autolimitada de la cefalea en racimo, las preparaciones orales por lo general tardan demasiado en alcanzar concentraciones terapéuticas. Los tratamientos más eficaces son los que actúan rápido. La inhalación de oxígeno podría estar indicada para consumo doméstico. Los medicamentos profilácticos para las cefaleas en racimo incluyen verapamilo, carbonato de litio, corticoesteroides y valproato de sodio.

12.2.4 Cefalea tensional

El tipo más frecuente de cefalea es la tensional. A diferencia de los 2 tipos anteriores, la cefalea tensional por lo general no es lo suficientemente grave para interferir con las actividades diarias.

Etiología y patogénesis

Los mecanismos exactos de la cefalea tensional no se conocen y las hipótesis de las causas son contradictorias. Una teoría popular es que la cefalea tensional es resultado de tensión sostenida de los músculos del cuero cabelludo y el cuello; no obstante, algunas investigaciones han encontrado que no hay correlación entre la contracción muscular y este tipo de cefalea. Se cree que la migraña se puede transformar gradualmente en cefalea tensional crónica. Las cefaleas tensionales también pueden ser provocadas por disfunción bucomandibular, estrés psicológico, ansiedad, depresión y estrés muscular. También pueden ser resultado de abuso de analgésicos o cafeína.

Manifestaciones clínicas

Las cefaleas tensionales por lo general se describen como dolor sordo y difuso que se presenta en una banda que rodea la cabeza y no se relacionan con náuseas y vómito, o se empeoran con la actividad. Pueden ser poco frecuentes, episódicas o crónicas.

Tratamiento

Este tipo de cefaleas a menudo responden más a técnicas no farmacológicas, como biorretroalimentación, masaje, acupuntura, relajación, imaginación y terapia física, que las otras cefaleas. Para personas con mala postura, puede ayudar una combinación de ejercicios de rango de movimiento, relajación y mejoría de la postura. Los fármacos de elección para el tratamiento agudo de las cefaleas tensionales son analgésicos, incluido ácido acetilsalicílico; paracetamol y AINE.

12.2.4 Cefalea diaria crónica

El término cefalea diaria crónica se utiliza para referirse a las cefaleas que se presentan 15 días o más al mes, por más de 3 meses²⁷. Poco se sabe acerca de la prevalencia e incidencia de la CDC. Los criterios diagnósticos para la CDC no se presentan en el sistema de clasificación de IHS.

Etiología y patogénesis

Se desconoce la causa de la CDC, aunque hay varias hipótesis. Incluyen la cefalea migrañosa transformada, cefalea tensional evolucionada, cefalea persistente diaria reciente y cefalea postraumática. Aunque el consumo excesivo de medicamentos sintomáticos se ha relacionado con CDC, existe un grupo de personas en las cuales la CDC no se relaciona con el consumo excesivo de estos fármacos.

Manifestaciones clínicas

En muchas personas, la CDC tienen ciertas características de la migraña, en tanto que en otros se parece a la cefalea tensional. La CDC se relaciona con la cefalea crónica y episódica tensional. La cefalea persistente diaria reciente puede tener un inicio rápido, sin antecedente de migraña, cefalea tensional traumatismo o estrés psicológico.

Tratamiento

Para las personas con CDC, puede ser necesaria una combinación de intervenciones farmacológicas y conductuales. Al igual que con las cefaleas tensionales, las técnicas no farmacológicas, como la biorretroalimentación, el masaje, la acupuntura, la relajación, la imaginación y la terapia física pueden ser útiles. Las medidas para reducir o eliminar el consumo excesivo de medicamentos, incluida la cafeína, pueden ser útiles.

13. TRASTORNOS DE LA FUNCION MOTORA

La mayoría de las enfermedades de la unidad motora provoca debilidad y atrofia de los músculos esqueléticos, las características distintivas de estas enfermedades varían dependiendo de cuáles de los componentes de la unidad motora se afectan principalmente; el cuerpo celular de la motoneurona, su axón, la unión neuromuscular o las fibras musculares^{6, 7}. Los trastornos que afectan el cuerpo celular nervioso a menudo se conocen como trastornos de la motoneurona inferior. Los que afectan el axón nervioso se conocen como neuropatías periféricas. Por último, los que afectan a las fibras nerviosas se conocen como miopatías.

13.1 TRASTORNOS DEL MUSCULO ESQUELETICO

13.1.1 Atrofia Muscular

El mantenimiento de la fuerza muscular requiere movimientos relativamente frecuentes contra resistencia. La reducción en su aplicación provoca atrofia muscular que se caracteriza por una reducción del diámetro de las fibras musculares por pérdida de los filamentos proteínicos⁷. Cuando un músculo normalmente inervado no se usa por períodos prolongados, las células musculares reducen su diámetro y, aunque las células no mueren, pierden gran parte de sus proteínas contráctiles y se debilitan. Esto se llama atrofia por desuso y se presenta en condiciones como la inmovilización o la enfermedad crónica. La evidencia sugiere que toda la atrofia del músculo esquelético no es exactamente igual por las diferentes vías de señalización que manejan el intercambio de proteínas del músculo esquelético. Si esto se comprueba, se pueden desarrollar tratamientos individualizados para cada tipo de atrofia por desuso para permitir una prevención más dirigida⁸. Los ejemplos más extremos de atrofia muscular se encuentran en personas con trastornos que privan al músculo de su inervación. Esto se conoce como atrofia de desnervación. Durante el desarrollo embrionario temprano, los nervios esqueléticos que quedan más chicos inervan parcialmente a las células musculares maduras. Si las células musculares en desarrollo no están inervadas, no maduran y, con el tiempo, mueren.

13.1.2 Distrofia muscular

Distrofia muscular es un término aplicado a varios trastornos genéticos que producen deterioro progresivo de los músculos esqueléticos por hipertrofia, atrofia y necrosis de células musculares. Son principalmente enfermedades del tejido muscular y probablemente no afecten al sistema nervioso. Conforme el músculo se necrosa, la grasa y el tejido

conectivo sustituyen a las fibras nerviosas, lo cual aumenta el tamaño muscular y provoca debilidad (figura 19-6). El aumento del tamaño muscular resultado de la infiltración de tejido conectivo se llama pseudohipertrofia. La debilidad muscular tiene un inicio insidioso, pero progresa continuamente, lo que varía con el tipo de trastorno.

La DMD es provocada por mutaciones en un gen ubicado en el brazo corto del cromosoma X que codifica una proteína llamada distrofina. La distrofina es una proteína citoplásmica grande localizada en la superficie interna del sarcolema o membrana de la fibra muscular. Las moléculas de distrofina están concentradas sobre las bandas Z del músculo en donde forman un lazo fuerte entre los filamentos de actina del aparato contráctil intracelular y la matriz de tejido conectivo extracelular

Los signos de debilidad muscular manifestados por caídas frecuentes por lo general se hacen evidentes al inicio, cuando el niño tiene 2 a 3 años de edad. Los músculos posturales de las caderas y los hombros por lo general son los primeros en resultar afectados. Más adelante se desarrolla pseudohipertrofia de los músculos de la pantorrilla. El desequilibrio entre los músculos agonistas y antagonistas provoca posturas anómalas y el desarrollo de contracturas e inmovilidad articular. La escoliosis es frecuente. La función de los músculos distales por lo general se conserva lo suficiente de manera que el niño puede seguir usando cubiertos para comer y el teclado de un ordenador. La función de los músculos extraoculares también se conserva, así como la función del músculo liso que controla la actividad vesical e intestinal. La incontinencia es un acontecimiento poco frecuente y tardío. La afectación de músculos respiratorios provoca que haya tos débil e ineficaz, infecciones respiratorias frecuentes y disminución de la reserva respiratoria. La DMD también afecta al músculo cardíaco y la miocardiopatía es una característica común de la enfermedad. La gravedad de la afectación cardíaca no necesariamente se correlaciona con la debilidad del músculo esquelético. Algunas personas mueren a una edad temprana por miocardiopatía grave mientras que otras mantienen una función cardíaca adecuada hasta las etapas terminales de la enfermedad. La muerte por afectación de los músculos respiratorios y cardíacos por lo general sucede en la edad adulta temprana.

Datos importantes para el diagnóstico de esta enfermedad incluyen la observación de los movimientos involuntarios del niño y los antecedentes familiares completos. Las concentraciones séricas de la enzima creatina cinasa, que se fuga del músculo dañado, puede ser un dato útil para el diagnóstico. El diagnóstico se establece por medio de la biopsia

muscular que presenta una mezcla de degeneración y regeneración de células musculares y revela sustitución por grasa y tejido cicatricial.

El manejo de la enfermedad se dirige a mantener la ambulación y evitar deformidades. El estiramiento pasivo, corregir o contrarrestar la postura y las férulas ayudan a prevenir deformidades. Se deben tener precauciones para evitar las infecciones respiratorias. A pesar de que hay avances excitantes en la identificación de los genes y productos genéticos involucrados en la DMD, todavía no hay una cura.

13.2 TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La unión neuromuscular funciona como una sinapsis entre la motoneurona y la fibra de músculo esquelético. Consta de terminales de axones de una motoneurona y una región especializada de membrana muscular llamada placa motora. La transmisión de impulsos en la unión neuromuscular es mediada por la liberación del neurotransmisor acetilcolina proveniente de las terminales axónicas. La acetilcolina se une a receptores específicos en la región de la placa motora de la superficie de la fibra muscular para provocar la contracción del músculo. La acetilcolina es activa en la unión neuromuscular sólo por el tiempo breve que tarda en generar un potencial de acción en las células muscular inervada. En el espacio sináptico hay grandes cantidades de la enzima acetilcolinesterasa, la cual destruye a la acetilcolina pocos milisegundos después de que se libera. La rápida activación de la acetilcolina permite contracciones musculares repetidas y gradaciones de la fuerza contráctil.

13.2.1 Trastornos inducidos por fármacos y toxinas

Varios medicamentos pueden alterar la unión neuromuscular al cambiar la liberación, inactivación o unión con el receptor de la acetilcolina. Un fármaco que actúan en la membrana posterior a la unión de la placa motora para evitar el efecto despolarizante del neurotransmisor es el curare. Para facilitar la relajación de la musculatura involucrada durante procedimientos quirúrgicos, los fármacos tipo curare se usan para bloquear la transmisión neuromuscular. Los fármacos como fisostigmina y neostigmina inhiben la acción de la acetilcolinesterasa y permiten que la acetilcolina liberada de la motoneurona se acumule y prolongue su acción. Estos medicamentos se usan en el tratamiento de la miastenia grave.

13.2.2 Miastenia grave

La miastenia grave es un trastorno de la transmisión en la unión neuromuscular por un ataque mediado por anticuerpos en la AChR nicotínica o en la tirosina cinasa específica muscular (MuSK, por sus siglas en inglés) que afecta la comunicación entre la motoneurona y el músculo inervado. Esta enfermedad autoinmune se presenta a cualquier edad, pero la mayor incidencia es en la edad adulta temprana. La enfermedad es aproximadamente 3 veces más frecuente en mujeres que en varones, se presenta un segundo pico más pequeño más adelante en la vida que afecta a más varones que a mujeres.

Como una enfermedad autoinmune, este trastorno es provocado por una pérdida mediada por anticuerpo de los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular.

En personas con miastenia grave que tienen un área de membrana postsináptica reducida y menos receptores de acetilcolina, cada liberación de acetilcolina desde la membrana presináptica provoca un potencial de la placa motora de menor amplitud. Esto provoca debilidad muscular y fatiga con el esfuerzo sostenido. Los más afectados son los músculos oculares y periorbitarios, con ptosis por debilidad del párpado o diplopia por debilidad de los músculos extraoculares como síntoma inicial. Es posible que la enfermedad progrese de debilidad de los músculos oculares a debilidad generalizada, incluyendo debilidad de los músculos respiratorios. La masticación y la deglución son difíciles, y la debilidad y el movimiento de las extremidades por lo general es más pronunciado en las partes proximales que en las distales de la extremidad, de manera que subir escaleras y levantar objetos es difícil. Conforme progresa la enfermedad, los músculos de la parte inferior de la cara resultan afectados, lo que provoca alteración del lenguaje. En muchas personas los síntomas son menos evidentes al levantarse por las mañanas, pero empeoran con el esfuerzo y conforme avanza el día.

El diagnóstico de la miastenia grave se basa en la historia clínica y la exploración física, la prueba de la anticolinesterasa, estudios de estimulación nerviosa y una prueba para anticuerpos receptores de acetilcolina. La prueba de anticolinesterasa usa una inyección de bromuro de neostigmina o edrofonio que inhiben la acetilcolinesterasa, la enzima que disminuye la degradación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Cuando la debilidad es provocada por miastenia grave, hay una mejoría transitoria importante en la función muscular.

Los métodos de tratamiento incluyen el consumo de fármacos; tratamiento inmunosupresor, incluidos corticoesteroides; manejo de las crisis miasténica; timectomía y plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa. Los medicamentos que pueden exacerbar la miastenia grave, como los aminoglucósidos, se deben evitar. El tratamiento farmacológico con anticolinesterásicos reversibles inhibe la degradación de acetilcolina en la unión neuromuscular por la acetilcolinesterasa. La piridostigmina y la neostigmina son los medicamentos de elección. Los corticoesteroides suprimen la respuesta inmune y se usan en casos de respuesta inadecuada a los anticolinesterásicos y a la timectomía. Los inmunosupresores (p. ej., azatioprina, ciclosporina) también se usan, a menudo en combinación con plasmaféresis. La plasmaféresis elimina anticuerpos de la circulación y da una mejoría clínica a corto plazo. Se usa principalmente para estabilizar la condición de personas con crisis miasténica o para el tratamiento a corto plazo en personas sometidas a timectomía. La inmunoglobulina intravenosa también produce mejoría en personas con miastenia grave.

13.3 TRASTORNOS DE LOS NERVIOS PERIFERICOS

El sistema nervioso periférico consta de ramificaciones motoras y sensitivas de los pares craneales y nervios raquídeos, las partes periféricas del sistema nervioso autónomo, y los ganglios periféricos. La neuropatía periférica es cualquier trastorno primario de los nervios periféricos. El resultado por lo general es debilidad muscular, con o sin atrofia y cambios sensitivos. A diferencia de los nervios en el SNC, los nervios periféricos son fuertes y resistentes. Contienen una serie de vainas de tejido conectivo que envuelve sus fibras nerviosas. Una capa fibrosa externa llamada epineuro rodea a los nervios de tamaño mediano. Dentro, una vaina llamada perineuro envuelve a cada fascículo de las fibras nerviosas. Además, dentro de cada fascículo, hay una vaina delicada de tejido conectivo conocida como endoneuro que rodea a cada fibra nerviosa. Dentro de la vaina endoneural están las células de Schwann que producen la vaina de mielina que rodea a los nervios periféricos. Cada célula de Schwann puede dar mielina a sólo un segmento de un solo axón: el único que cubre. Por lo tanto, la mielinización de un axón completo requiere la participación de una larga línea de células.

13.3.1 Lesión y reparación de los nervios periféricos

Hay 2 tipos principales de lesiones de nervios periféricos con base en el sitio dañado: desmielinización segmentaria que afecta a la célula de Schwann y degeneración axonal que afecta al cuerpo celular neuronal o su axón. Los trastornos de nervios periféricos pueden

afectar un nervio raquídeo o raíz nerviosa, un plexo nervioso, un tronco nervioso periférico (mononeuropatías) o múltiples nervios periféricos (polineuropatías).

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

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

Mononeuropatías Las mononeuropatías a menudo son provocadas por condiciones localizadas como traumatismo, compresión o infección que afectan a un solo nervio raquídeo, plexo o tronco nervioso periférico. Los huesos fracturados pueden lacerar o comprimir nervios. Los torniquetes excesivamente apretados pueden lesionar los nervios directamente o producir lesión isquémica. Además, las infecciones como la del herpes zóster afectan a una sola distribución de nervio aferente segmentario. La recuperación de la función nerviosa por lo general es completa después de las lesiones por compresión y es incompleta o ausente después de la transección nerviosa.

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

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

14. TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN CEREBRAL

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

14.1 MANIFESTACIONES Y MECANISMO DE LA LESIÓN CEREBRAL

14.1.1 Manifestaciones de la lesión cerebral

La lesión cerebral, ya sea por traumatismo, accidente cerebrovascular u otras patologías, se manifiesta por cambios en el nivel de conciencia y alteraciones en la función cognitiva, motora y sensitiva. Las lesiones cerebrales focales provocan déficits neurológicos que podrían o no alterar la conciencia. La lesión cerebral total casi siempre es resultado de niveles alterados de la conciencia que varían desde la falta de atención hasta el estupor y el coma. La lesión grave que altera de manera importante la función cerebral puede provocar lesión cerebral. Los hemisferios cerebrales son los más susceptibles al daño, y el signo más frecuente de disfunción cerebral es un nivel alterado de conciencia y del cambio de conducta. Conforme se lesionan estructuras cerebrales en el diencefalo, mesencefalo, puente de Varolio y médula espinal en forma secuencial, se presentan signos adicionales relacionados con los reflejos pupilares y de movimiento ocular, la función motora y la respiración (tabla 20-1). La inestabilidad hemodinámica y respiratoria son los últimos signos que se presentan porque sus centros reguladores se encuentran en la médula. Con el deterioro neurológico progresivo, las capacidades neurológicas de la persona se deterioran en forma escalonada. De manera similar, conforme la función neurológica retorna, parece haber un progreso secuencial hasta niveles superiores de conciencia. El deterioro de la función cerebral por lesiones supratentoriales tiende a seguir una progresión escalonada cefalocaudal, la cual se observa conforme el cerebro al principio compensa la lesión y después la descompensa con pérdida de la autorregulación y la perfusión cerebral. Las lesiones infratentoriales (tronco cerebral) provocan alteración temprana y, algunas veces,

abrupta de la conciencia sin una progresión cefalocaudal ordenada de los signos neurológicos.

Niveles alterados de la conciencia Todas las formas de lesión y enfermedad cerebral provocan niveles alterados de la conciencia. La conciencia es el estado de conocimiento de uno mismo y del entorno y de ser capaz de orientarse a nuevos estímulos. Se divide en 2 componentes:

1. Excitación y alerta.
2. Concentración y cognición².

La concentración y la cognición se determinan por el funcionamiento de la corteza cerebral. La excitación y la alerta requieren el funcionamiento concurrente de ambos hemisferios y un sistema de activación reticular (SAR) intacto en el tronco cerebral.

Niveles de conciencia. Los niveles de conciencia reflejan el conocimiento y respuesta al entorno. Una persona totalmente consciente tiene conocimiento total de sus alrededores y puede reaccionar ante estímulos ambientales. Los niveles de conciencia existen en un continuo que incluye la conciencia, con fusión, letargo, obnubilación, estupor y coma (tabla 20-2). Los primeros signos de disminución del nivel de conciencia son la falta de atención, confusión leve, desorientación y respuesta disminuida. Si hay mayor deterioro, la persona con delirio pierde la atención en forma evidente y puede estar letárgico o agitado. La persona progresa a obnubilación y responde sólo a estímulos vigorosos o nocivos. Debido a que es muy sencillo aplicarla. La escala de coma de Glasgow ha ganado una aceptación casi universal como método para valorar el nivel de conciencia en personas con lesión cerebral.

NIVEL DE CONCIENCIA	CARACTERÍSTICAS
Conciencia completa	Despierto, alerta y orientado en tiempo, lugar y persona; comprende el lenguaje y las palabras escritas, y es capaz de expresar ideas
Confusión	Desorientado en tiempo, lugar o persona, dificultad de la memoria, dificultad para seguir órdenes
Letargo	Orientado en tiempo, lugar y persona, muy lento para los procesos mentales, actividad motora y lenguaje, responde al dolor adecuadamente
Obnubilación	Responde verbalmente con una palabra, excitable con la estimulación, responde adecuadamente a los estímulos dolorosos, sigue instrucciones simples, parece muy somnoliento
Estupor	Sin respuesta a menos que se apliquen estímulos vigorosos y repetidos, responde adecuadamente a estímulos dolorosos, se encuentra acostado quieto con mínimo movimiento espontáneo, puede emitir sonidos incomprensibles o abertura ocular
Coma	No responde adecuadamente a estímulos, estado semejante a estar dormido con los ojos cerrados, no emite sonidos verbales

Otras manifestaciones de deterioro de la función cerebral

Los elementos adicionales de la valoración neurológica inician de una persona con lesión cerebral incluyen la revisión en busca de anomalías en el tamaño de las pupilas y su reacción a la luz, evidencia de postura en flexión o extensión anómala y patrones alterados de la respiración.

Reflejos pupilares y movimientos oculares.

Aunque las pupilas al principio responden enérgicamente a la luz, pierden su reacción y se dilatan conforme se deteriora la función cerebral. Una pérdida bilateral de la respuesta pupilar a la luz indica lesiones del tronco cerebral. La pérdida unilateral de la respuesta pupilar a la luz se debe a lesión de las vías óptica u oculomotora. Se puede utilizar el reflejo oculocefálico (movimiento ocular de cabeza de muñeca) para determinar si los centros del tronco encefálico para el movimiento ocular están intactos. El reflejo oculocefálico es incompleto, y si no hay contraindicaciones, el reflejo oculo vestibular (p. ej., prueba calórica con frío, en la cual se instila agua fría dentro del canal auditivo) se puede emplear para desencadenar nistagmo.

Postura anómala de flexión y extensión.

Con el inicio temprano de la inconsciencia, hay ciertos movimientos combativos y dirigidos en respuesta al dolor. Conforme progresa el coma, los estímulos nocivos pueden iniciar rigidez y posturas anómalas si se interrumpen los tractos motores a niveles específicos. Estas posturas anómalas se clasifican como decorticación y descerebración². La postura de decorticación (flexión) se caracteriza por flexión de los brazos, muñecas y dedos, con abducción de las extremidades superiores. La postura de decorticación es resultado de lesiones del hemisferio cerebral o de la cápsula interna. La postura de descerebración (extensora) es resultado de un aumento en la excitabilidad muscular. Se caracteriza por rigidez de los brazos y las palmas de las manos separadas del cuerpo y con piernas extendidas rígidas y flexión plantar de los pies

Respuestas respiratorias.

Cambios respiratorios tempranos incluyen bostezos y suspiros, con progresión a respiración de Cheyne-Stoke. Cuando avanza la lesión al mesencéfalo, las respiraciones

cambian a hiperventilación neurógena central en la cual la frecuencia de las respiraciones puede exceder las 40 rpm por estimulación sin inhibición de los centros inspiratorios y espiratorios. Con la afectación medular, las respiraciones se vuelven atáxicas (es decir, totalmente incoordinadas e irregulares). Se presenta apnea por falta de respuesta a la estimulación por dióxido de carbono. A menudo se requiere apoyo ventilatorio completo en este punto.

Muerte cerebral

La muerte cerebral se define como la pérdida irreversible de la función del cerebro, incluido el tronco cerebral. La irreversibilidad implica que la muerte cerebral no se recupera. Algunas condiciones como la intoxicación farmacológica y metabólica pueden provocar el cese de las funciones cerebrales que es completamente irreversible, incluso cuando produce cese de las funciones cerebrales y electroencefalográficas (EEG). Es necesario excluirla antes de declarar que una persona tiene muerte cerebral.

14.1.2 Mecanismo de Lesión Cerebral

La lesión del tejido cerebral puede ser resultado de varias condiciones que incluyen traumatismo, tumores, accidente cerebrovascular, desajustes metabólicos y trastornos degenerativos. El daño cerebral resultado de estos trastornos incluye varias vías comunes, que incluidos los efectos de la isquemia, lesión de aminoácidos excitadores, edema cerebral y lesión por aumento de la presión intracraneal (PIC). En muchos casos, los mecanismos de lesión están interrelacionados.

Lesión hipóxica e isquémica

Los requerimientos energéticos del cerebro se satisfacen principalmente por trifosfato de adenosina (ATP). La capacidad de la circulación cerebral para liberar oxígeno en concentraciones suficientemente altas para facilitar el metabolismo de la glucosa y generar ATP es esencial para la función cerebral. Aunque el cerebro constituye sólo 2% del peso del cuerpo, recibe 15% del gasto cardíaco restante y representa 20% del consumo de oxígeno^{8, 9}. Por lo tanto, la privación de oxígeno o de flujo sanguíneo puede tener un efecto dañino en las estructuras cerebrales. Por definición, hipoxia denota una privación de oxígeno con mantenimiento del flujo sanguíneo (perfusión) en tanto que isquemia es una situación de reducción mayor o interrupción del flujo sanguíneo. El cerebro tiende a tener

diferentes sensibilidades a las 2 condiciones. En tanto que la hipoxia interfiere con la liberación de oxígeno, la isquemia interfiere con la liberación de oxígeno y glucosa así como con la eliminación de desechos metabólicos. La hipoxia por lo general se presenta en condiciones como exposición a una presión atmosférica reducida, intoxicación por monóxido de carbono, anemia grave, y falta de oxigenación de la sangre. Dado que hipoxia indica disminución de las concentraciones de oxígeno en el tejido cerebral, produce un efecto depresor generalizado en el cerebro. Las neuronas son capaces de mantener un metabolismo anaeróbico sustancial y son tolerantes a la hipoxia pura. Por lo general, produce euforia, desgano, somnolencia y dificultad para resolver problemas. Se pueden presentar inconsciencia y convulsiones cuando la hipoxia es súbita e intensa. Sin embargo, los efectos de la hipoxia grave (p. ej., anoxia) en la función cerebral pocas veces se observan porque la condición rápidamente provoca paro cardíaco e isquemia. La isquemia cerebral puede ser focal, como en el accidente cerebrovascular, o total, como en el paro cardíaco. En la isquemia total, el flujo sanguíneo a todo el cerebro está alterado. En contraste, durante la isquemia focal, sólo una región del cerebro está poco perfundida, como en el accidente cerebrovascular isquémico. La circulación colateral aporta sangre a las áreas cerebrales no afectadas durante la isquemia focal. La perfusión colateral incluso puede dar sustratos suficientes a los bordes de la región isquémica focal para mantener un bajo nivel de actividad metabólica, con lo que se conserva la integridad de la membrana. Al mismo tiempo, la interrupción en la liberación de glucosa bajo estas condiciones anaerobias provoca una producción adicional de ácido láctico y agotamiento de los depósitos de ATP.

Lesión cerebral excitotóxica

En varios trastornos neurológicos, la lesión a las neuronas puede ser causada por varios mediadores, incluidos aminoácidos excitadores, catecolaminas, óxido nítrico, radicales libres, células inflamatorias, apoptosis y proteasas intracelulares¹⁵. Las condiciones neurológicas involucradas en la lesión excitotóxica varían desde daño agudo como en el accidente cerebrovascular, lesión hipoglucémica y traumatismo para los trastornos degenerativos crónicos como la enfermedad de Huntington y posiblemente la demencia de Alzheimer. El término excitotoxicidad se acuñó para la vía final común para la lesión y muerte neuronal desencadenada por una excesiva actividad de los neurotransmisores excitadores y sus efectos mediados por receptor. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, y su interacción con receptores específicos es

responsable de muchas funciones de orden superior, incluida la memoria, cognición, movimiento y sensibilidad¹⁵. Muchas de las acciones del glutamato se relacionan con canales iónicos operados por receptor. Un subtipo en particular, el receptor de N-metil-Daspartato (NMDA) se ha implicado como causa de lesión del SNC¹⁵. Este subtipo de receptor de glutamato abre un conducto de calcio de gran diámetro que permite que los iones de calcio y sodio entren a la célula y permite que los iones de potasio salgan, lo que provoca potenciales de acción prolongados (segundos). La concentración intracelular de glutamato es aproximadamente 16 veces la concentración extracelular¹⁵. Normalmente, las concentraciones extracelulares de glutamato están estrictamente reguladas, las cantidades excesivas se eliminan y se transportan activamente a los astrocitos y las neuronas

Aumento de la presión intracraneal

El cerebro está dentro de los rígidos confines del cráneo, lo que lo hace particularmente susceptible a aumentos de la presión intracraneal (PIC). El aumento de la PIC es una vía común de lesión cerebral por diferentes tipos de lesiones y agentes. El exceso de PIC puede obstruir el flujo sanguíneo cerebral, destruir a las células cerebrales, desplazar al tejido cerebral (como en la hernia) y dañar las estructuras cerebrales delicadas. La cavidad craneal contiene sangre (aproximadamente 10%), tejido cerebral (en promedio 80%) y LCR (un 10%) en los confines rígidos de un cráneo no expandible². Cada uno de estos volúmenes contribuye a la PIC, que por lo general se mantiene dentro de un parámetro de 0 mm Hg a 15 mm Hg cuando se mide en los ventrículos laterales. Los volúmenes de cada uno de estos componentes varían ligeramente sin provocar cambios marcados en la PIC. Esto se debe a que los pequeños incrementos en el volumen de un componente se compensan por una disminución en el volumen de uno o ambos de los otros 2 componentes. Este equilibrio dinámico se conoce como la hipótesis de Monro-Kellie². La variación anómala en el volumen intracraneal con cambios subsecuentes en la PIC puede ser causada por un cambio de volumen en cualquiera de los 3 componentes intracraneales. Por ejemplo, un aumento en el volumen tisular puede ser resultado de un tumor cerebral, edema cerebral o sangrado hacia el tejido cerebral. Se presenta aumento del volumen sanguíneo cuando hay vasodilatación de los vasos cerebrales u obstrucción de la salida venosa. La producción excesiva, disminución de su absorción o circulación obstruida de LCR provoca el potencial de un aumento en el componente de LCR. La hipótesis de Monro-Kellie explica la compensación recíproca que se presenta entre los 3 compartimentos intracraneales (sangre, tejido cerebral y LCR).

Hernia Cerebral

La herniación cerebral representa un desplazamiento del tejido cerebral bajo la hoz del cerebro o a través de la muesca tentorial o incisura de la tienda del cerebelo (figura 20-5). Se presenta cuando una PIC elevada en un compartimento cerebral provoca desplazamiento del tejido cerebral hacia un área de PIC menor. Los diferentes tipos de síndromes de hernia se basan en el área del cerebro que está herniada y la estructura bajo la cual se ha empujado. Por lo general, se dividen en 2 amplias categorías, supratentorial e infratentorial, con base en que estén localizados por arriba o debajo de la tienda del cerebelo.

Edema cerebral

El edema cerebral o hinchazón del cerebro se presenta con un aumento de agua y sodio provocando un aumento del volumen cerebral 18. Hay 2 tipos de edema cerebral: vasógeno y citotóxico^{8, 18}. El edema vasógeno se presenta cuando la integridad de la barrera hematoencefálica se altera, lo que permite que el líquido se escape hacia el líquido extracelular que rodea a las células cerebrales. El edema citotóxico incluye hinchazón real de las células cerebrales en sí. El impacto del edema cerebral depende de los mecanismos compensadores del cerebro y de la extensión de la inflamación.

Hidrocefalia

La expansión del compartimento de LCR se presenta con hidrocefalia, la cual se define como un aumento anómalo del volumen de LCR en cualquier parte o en todo el sistema ventricular. Las 2 causas de hidrocefalia son disminución de la absorción de LCR y obstrucción del flujo de LCR. Hay 2 tipos de hidrocefalia: comunicante y no comunicante. La hidrocefalia no comunicante u obstructiva se presenta cuando la obstrucción en el sistema ventricular evita que el LCR llegue a las vellosidades aracnoideas. El flujo del LCR se obstruye con malformaciones congénitas, por tumores que invaden el sistema ventricular, y por inflamación o hemorragia. El epéndimo (recubrimiento de los ventrículos y espacios llenos de líquido cefalorraquídeo) es especialmente sensible a las infecciones virales, en particular durante el desarrollo embrionario, se cree que la ependimitis es la causa de estenosis congénita del acueducto II. La hidrocefalia comunicante es causada por alteración de la reabsorción de LCR desde las vellosidades aracnoideas hacia el sistema venoso. La disminución de la absorción puede ser resultado de un bloqueo en la vía del LCR hasta las vellosidades aracnoideas o un fallo de las vellosidades para trasladar el LCR

al sistema venoso. Se puede presentar si se formaron muy pocas vellosidades, si una cicatrización posinfecciosa (meningitis) las ocluye, o si las vellosidades se obstruyen con fragmentos de sangre o restos infecciosos. Los adenomas del plexo coroideo pueden provocar sobreproducción de LCR. Esta forma de hidrocefalia es mucho menos frecuente que la que se presenta por disminución de la absorción de LCR.

15. LESION CEREBRAL TRAUMATICA

El cerebro está dentro de los confines protectores del cráneo rígido. Aunque el cráneo por lo general logra proteger los tejidos blandos del SNC de las fuerzas externas, también impone riesgos como fuente de lesión por fuerzas internas. Las estructuras óseas de la superficie interna del cráneo pueden inducir lesiones traumáticas e isquémicas cuando los tejidos intracraneales aumentan de volumen (hinchazón o sangrado) o se desplazan (hinchazón o traumatismo mecánico). Además, las fracturas del cráneo pueden comprimir secciones del sistema nervioso y provocar heridas penetrantes. La lesión traumática cerebral es la principal causa de muerte y discapacidad en personas menores de 24 años de edad. Las principales causas de lesión cerebral traumática son los choques en vehículos motores, caídas y actos de violencia, la causa más común de lesiones cefálicas mortales son los choques que afectan a vehículos y transeúntes¹⁶. Las lesiones traumáticas pueden afectar el cuero cabelludo, el cráneo, las meninges y el cerebro, las fracturas del cráneo se clasifican como lineales, conminutas, hundidas y de la base o basilares. Una fractura de cráneo lineal es la ruptura en la continuidad del hueso, la fractura conminuta se refiere a una línea de fractura astillada o múltiple. Cuando los fragmentos óseos quedan incrustados en el tejido cerebral, se dice que la fractura tiene hundimiento. Una fractura de los huesos que forman la base del cráneo se llama fractura basilar.

15.1 LESIONES CEREBRALES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Los efectos de las lesiones craneales traumáticas se pueden dividir en 2 categorías:

1. Lesiones primarias, en las cuales el daño es provocado por impacto.
2. Lesiones secundarias, en las cuales el daño es producto de hinchazón cerebral subsecuente, infección o hipoxia cerebral.

Las lesiones cerebrales primarias incluyen lesiones focales (p. ej., contusión, laceración, hemorragia) y difusas (p. ej., concusión, lesión axonal difusa). Las lesiones secundarias a menudo son difusas o multifocales, con edema, infección y daño hipóxico cerebral. Aunque

el cráneo y el LCR protegen al cerebro, también pueden contribuir al traumatismo. Cuando las fuerzas mecánicas que inducen lesión cerebral provocan que el cerebro rebote en los confines cerrados del cráneo, se presenta una contusión, lesión por golpe y contragolpe. Dado que el cerebro flota libremente en el LCR, la fuerza contusa a la cabeza acelera al cerebro dentro del cráneo y después el cerebro sufre desaceleración súbita y golpea las superficies internas del cráneo. La contusión directa del cerebro en el sitio de la fuerza externa se conoce como lesión por golpe, en tanto que la lesión por el rebote en el lado opuesto del cerebro es la lesión de contragolpe.

La causa más frecuente de lesión cerebral secundaria es la isquemia. Puede ser resultado de hipoxia e hipotensión que se presenta durante el proceso de reanimación o por la alteración de los mecanismos reguladores por los cuales las respuestas cerebrovasculares mantienen un adecuado flujo sanguíneo y aporte de oxígeno¹⁹. Los daños que se presentan de inmediato después de la lesión o en el curso de los esfuerzos de reanimación son determinantes importantes del resultado de la lesión cerebral grave. Más de 25% de las personas con lesión cefálica grave tienen uno más daños secundarios en el intervalo entre la lesión y la reanimación, lo que indica la necesidad de un mejor manejo de la vía respiratoria y del estado circulatorio.

15.2 HEMATOMAS

Los hematomas se presentan por lesión vascular y hemorragia. Dependiendo de la posición anatómica del vaso roto, se puede presentar sangrado en cualquiera de los múltiples compartimentos, incluidos los espacios epidural, subdural, intracerebral y subaracnoideo.

15.2.1 Hematoma epidural

Los hematomas epidurales por lo general son provocados por lesiones cefálicas en las cuales se fractura el área temporal del cráneo. Un hematoma epidural es el que se desarrolla entre la placa interna de los huesos del cráneo y la duramadre. Por lo general, es resultado de un desgarro en una arteria, lo más probable en la meníngea media, por lo general en conjunto con una fractura de cráneo⁸. Dado que el sangrado es de origen arterial, la rápida expansión del hematoma comprime al cerebro. El hematoma epidural es más frecuente en una persona joven porque la duramadre está unida con menor firmeza a la superficie del cráneo que en una persona mayor; como consecuencia, la duramadre se puede separar fácilmente de la superficie interna del cráneo, lo que permite que el hematoma crezca. Lo común es que una persona con hematoma epidural presente antecedente de lesión cefálica

y un breve período de inconsciencia seguido por un período de lucidez en el cual se recupera la conciencia, seguido de una rápida progresión a la inconsciencia. El intervalo de lucidez no se presenta siempre, pero cuando sucede, es de gran valor diagnóstico. Con el rápido desarrollo de inconsciencia, hay síntomas focales relacionados con el área cerebral afectada. Estos síntomas incluyen dilatación pupilar ipsilateral (del mismo lado) y contralateral (del lado opuesto) hemiparesia por hernia transtentorial del uncus. Si no se elimina el hematoma, la condición progresa, con aumento de la PIC, hernia transtentorial y muerte. Sin embargo, el pronóstico es excelente si se elimina el hematoma antes de que se presente pérdida de la conciencia

15.2.2 Hematoma subdural

El hematoma subdural se presenta en el área que se encuentra entre la duramadre y aracnoides (espacio subdural) y por lo general es resultado de un desgarro en las venas de unión pequeñas que conectan las venas en la superficie de la corteza a los senos derales. Las venas de unión pasan de los vasos de la piamadre a través del espacio subaracnoideo lleno de LCR, penetran aracnoides y duramadre, y se vacían hacia los senos intradurales I I. Estas venas se golpean en la lesión cefálica cuando el cerebro se mueve súbitamente en relación con el cráneo.

La fuente venosa de hemorragia en un hematoma subdural se desarrolla más lentamente que el sangrado arterial en un hematoma epidural. Los hematomas subdurales se clasifican como agudos, subagudos o crónicos. Este sistema de clasificación se basa en el tiempo aproximado antes de la aparición de los síntomas. Los síntomas de hematoma agudo se presentan incluso 48 h después de la lesión; en tanto que el hematoma subagudo no produce síntomas hasta después de 2 a 14 días de la lesión. Los síntomas de hematoma subdural crónico no se presentan hasta varias semanas después de la lesión. Los hematomas subdurales agudos progresan rápidamente y tienen un índice de mortalidad alto por las lesiones secundarias graves relacionadas con edema y aumento de la PIC. El alto índice de mortalidad se relaciona con el aumento de la PIC sin control, pérdida de la conciencia, postura de extensión y retraso en la eliminación quirúrgica del hematoma. El cuadro clínico es similar al de hematoma epidural, excepto por que no hay un intervalo de lucidez. En contraste, en el hematoma subagudo, puede haber un período de mejoría en el nivel de conciencia y síntomas neurológicos, sólo para que después se presente deterioro si no se elimina el hematoma. Los síntomas de hematoma subdural crónico se presentan semanas

después de la lesión cefálica, de manera tan tardía que la persona quizá no recuerde que sufrió una lesión cefálica.

15.2.3 Hematomas intracerebrales traumáticos

Los hematomas intracerebrales traumáticos pueden ser únicos o múltiples. Se presentan en cualquier lóbulo cerebral, pero son más frecuentes en los lóbulos frontal y temporal, se relacionan con las prominencias óseas en la superficie craneal interna (figura 20-10). Se presentan junto con el movimiento intenso que sufre el cerebro durante una lesión cefálica, o una contusión puede fusionarse en un hematoma. Los hematomas intracerebrales se presentan con mayor frecuencia en adultos mayores y alcohólicos, cuyos vasos sanguíneos son más frágiles. Los signos y síntomas producidos por un hematoma intracerebral dependen de su tamaño y ubicación en el cerebro. Los signos de aumento de la PIC se manifiestan si el hematoma es amplio y afecta estructuras vitales. El hematoma en el lóbulo temporal puede ser peligroso por el potencial de hernia lateral. El tratamiento del hematoma intracerebral puede ser quirúrgico o no quirúrgico. Para un hematoma grande con deterioro rápido de la condición neurológica, está indicada la cirugía para evacuar el coágulo. No es necesaria la operación en una persona que está neurológicamente estable a pesar de déficits neurológicos; en este caso, el hematoma se resuelve como una contusión.

16. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La enfermedad cerebrovascular comprende varios trastornos que afectan a los vasos de la circulación cerebral. Estos trastornos incluyen accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios (AIT) y éstos provocan alteración de la circulación cerebral.

16.1 Accidente cerebrovascular (ataque cerebral)

El accidente cerebrovascular es un síndrome de déficit neurológico focal por un trastorno vascular que lesiona al tejido cerebral. El accidente cerebrovascular sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en Estados Unidos. Cada año, 795 000 estadounidenses resultan afectados por uno de ellos, muchos sobrevivientes quedan por lo menos con cierto grado de alteración neurológica²⁰. El término ataque cerebral se ha promovido para concientizar acerca del daño tisular dependiente del tiempo y que es necesario dar tratamiento urgente, de manera similar a lo que ocurre con un ataque cardíaco. Hay 2 tipos principales de accidente cerebrovascular: el isquémico y el hemorrágico. Los ataques isquémicos son provocados por una interrupción del flujo sanguíneo en un vaso cerebral y son el tipo más frecuente, representan 87% de todos los

casos²⁰. Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos representan 13% de todos los casos, 10% de la hemorragia intracerebral y 3% de la hemorragia subaracnoidea²⁰. El shock hemorrágico por lo general es resultado de la ruptura de un vaso sanguíneo provocada por hipertensión, aneurisma o malformación arteriovenosa y tiene un índice de mortalidad mucho más elevado que los isquémicos.

Etiología

Los factores de riesgo para accidente cerebrovascular son la edad, el sexo, un accidente cerebrovascular previo, antecedentes familiares, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, cardiopatía, hipercolesterolemia e hipercoagulopatía. La incidencia de accidente cerebrovascular aumenta con la edad, los índices de incidencia en varones son mayores a edades tempranas, pero no a edades posteriores. Dado que las mujeres viven más que los varones, cada año mueren más mujeres por accidente cerebrovascular. Los sujetos de etnia negra y algunos hispanos/latinoamericanos tienen mayor incidencia de todos los tipos y mayores índices de mortalidad en comparación con los caucásicos. La presión arterial es un determinante poderoso del riesgo de accidente cerebrovascular. La cardiopatía, en particular la fibrilación auricular y otras condiciones que predisponen a la formación de coágulos en la pared del corazón o las valvas o embolismo paradójico a través de derivación derecha a izquierda, predisponen a un accidente cerebrovascular cardioembólico. La policitemia, la drepanocitosis (durante una crisis de drepanocitosis) y los trastornos sanguíneos predisponen a la formación de coágulos en los vasos cerebrales. Otros factores de riesgo conductuales modificables incluyen obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, drogas ilícitas, hipercoagulabilidad, tratamiento de sustitución hormonal y utilización de anticonceptivos orales. Un mayor riesgo de accidente cerebrovascular se relaciona con el empleo de tratamiento de sustitución hormonal. El consumo de alcohol leve a moderado está relacionado con un menor riesgo de accidente cerebrovascular, pero el consumo elevado aumenta el riesgo. Varias drogas de abuso, cocaína, anfetaminas y heroína, se relacionan con accidente cerebrovascular. La ingestión reciente de cocaína se relaciona con hemorragias que se presentan con mayor frecuencia en zonas subcorticales.

16.1.1 Accidente cerebrovascular isquémico

Los ataques isquémicos son provocados por obstrucción cerebrovascular por trombosis o émbolos (figura 20-12). El accidente cerebrovascular isquémico se puede clasificar en 5 mecanismos principales de subtipos y su frecuencia: el 20% trombosis de arteria grande

(enfermedad aterosclerótica), 25% trombosis de arteria penetrante pequeña (ataque lagunar), 20% embolismo cardiógeno, 30% ataque criptógeno (causa indeterminada) y 5% otros.

Penumbra isquémica en un accidente cerebrovascular en evolución.

Durante la evolución de un accidente cerebrovascular, por lo general hay un núcleo central de muerte celular o de células que están muriendo, rodeado de una banda o área isquémica de células con mínima perfusión llamada la penumbra (zona del borde). Las células cerebrales en la penumbra reciben flujo sanguíneo marginal, sus actividades metabólicas están alteradas, pero la integridad estructural de las células cerebrales se conserva. La supervivencia de las células de la penumbra depende del retorno oportuno y exitoso de una adecuada circulación, el volumen de productos tóxicos liberados por las células vecinas que están muriendo, el grado de edema cerebral y las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. Si los productos tóxicos provocan la muerte adicional de células en la penumbra, la zona limítrofe de tejido muerto o que está muriendo aumenta, y el volumen de tejido isquémico circundante se incrementa.

Ataques isquémicos transitorios.

El AIT es un episodio transitorio de disfunción neurológica provocada por isquemia cerebral focal, de la médula espinal o de la retina, sin infarto agudo. Un AIT refleja una alteración temporal en el flujo sanguíneo cerebral, lo cual se revierte antes de que se presente el infarto. Las causas de AIT son las mismas que las del accidente cerebrovascular isquémico e incluyen enfermedad aterosclerótica de vasos cerebrales y émbolos. Los AIT son importantes porque avisan un accidente cerebrovascular inminente. Existe mayor riesgo de accidente cerebrovascular temprano después de un AIT, 10% a 15% tienen un accidente cerebrovascular en los primeros 3 meses con 50% en las primeras 48 h. El diagnóstico de AIT antes del accidente cerebrovascular podría permitir una intervención quirúrgica que evitara un accidente cerebrovascular posterior y los déficits neurológicos relacionados.

Accidente cerebrovascular de grandes vasos (trombótico).

Los trombos son la causa más común de accidente cerebrovascular isquémico; por lo general, se presentan en los vasos sanguíneos ateroscleróticos. En la circulación cerebral, las placas ateroscleróticas se encuentran con mayor frecuencia en las bifurcaciones arteriales. Los sitios comunes de formación de placa incluyen los grandes vasos del cerebro,

notablemente los orígenes de la carótida interna y arterias vertebrales, y las uniones de las arterias basilar y vertebral. El infarto cerebral es resultado de una trombosis local y oclusión en el sitio de aterosclerosis crónica, con o sin embolización de la placa en sentido distal, o por falta de perfusión crítica distal a la estenosis (marginal). Estos infartos a menudo afectan la corteza, provocando afasia, defectos de los campos visuales, o ceguera monoocular transitoria (amaurosis fugaz). En la mayoría de los casos, se afecta una sola arteria cerebral y sus territorios. Por lo general, los ataques trombóticos se observan en personas mayores y con frecuencia se acompañan de datos de enfermedad cardíaca o arterial periférica aterosclerótica.

Accidente cerebrovascular de vasos pequeños (infarto lagunar).

Los infartos lagunares son pequeños (1,5 cm a 2 cm) a muy pequeños (3 mm a 4 mm) localizados en las partes profundas, no corticales del cerebro o en el tronco cerebral. Se encuentran en el territorio de arterias penetrantes profundas únicas que irrigan la cápsula interna, los ganglios basales o el tronco cerebral. Son resultado de la oclusión de ramas penetrantes más pequeñas de arterias cerebrales grandes, por lo general la cerebral media y la cerebral posterior.

Accidente cerebrovascular embólico cardiógeno.

Un ataque embólico es provocado por un coágulo sanguíneo en movimiento que viaja desde su origen hasta el cerebro. Por lo general, afecta los vasos cerebrales proximales más grandes y a menudo se aloja en las bifurcaciones. El sitio más frecuente de los accidentes cerebrovasculares embólicos es la arteria cerebral media, lo que refleja el gran territorio de este vaso y su posición en el extremo de la arteria carótida. Aunque casi todos los émbolos cerebrales se originan de un trombo en el hemicardio izquierdo, también se originan en la placa aterosclerótica de arterias carótidas. El émbolo viaja rápido al cerebro y se aloja en las arterias más pequeñas, por las cuales no puede pasar. El ataque embólico por lo general tiene un inicio súbito con déficit máximo inmediato.

16.1.2 Accidente cerebrovascular hemorrágico

El ataque mortal más frecuente es resultado de ruptura espontánea de un vaso cerebral 25 a 27. La hemorragia intracerebral resultante puede provocar hematoma focal, edema, compresión del contenido cerebral o espasmo de los vasos sanguíneos adyacentes (figura 20-13). Los factores predisponentes más

frecuentes son la edad avanzada y la hipertensión. Otras causas de hemorragia son traumatismo, erosión de los vasos por tumores, trastornos de la coagulación sanguínea, vasculitis y fármacos. Los aneurismas y las malformaciones arteriovenosas son anomalías estructurales que también pueden provocar hemorragia súbita. La hemorragia cerebral se presenta súbitamente, casi siempre cuando la persona está activa. Por lo general, se presenta vómito al principio y cefalea después. Los síntomas focales dependen del vaso afectado. En la situación más frecuente, la hemorragia hacia los ganglios basales provoca hemiplejía contralateral, con flacidez inicial que progresa a espasticidad. La hemorragia y el edema resultante ejercen gran presión en la sustancia cerebral y el curso clínico progresa rápido a coma y con frecuencia a la muerte.

Hemorragia subaracnoidea aneurismática.

Este es un tipo de shock hemorrágico provocado por la ruptura de un aneurisma cerebral y la hemorragia resultante hacia el espacio subaracnoideo se puede extender más allá del sitio de origen, inundando la cisterna basal, los ventrículos y el espacio subaracnoideo raquídeo. Un aneurisma es un abultamiento en el sitio de una debilidad localizada de la pared muscular de una arteria. Casi todos los aneurismas cerebrales son saculares pequeños conocidos como aneurismas en baya. Se presentan en la circulación anterior y se encuentran en las bifurcaciones y otras uniones de vasos como las del polígono de Willis. La ruptura de un aneurisma cerebral provoca hemorragia subaracnoidea. La probabilidad de ruptura aumenta con el tamaño del aneurisma, es más probable en los que son mayores de 3 mm a 5 mm²⁸. De los varios factores ambientales que predisponen a una hemorragia subaracnoidea aneurismática, el tabaquismo, la hipertensión y el consumo excesivo de alcohol parecen constituir los más amenazantes^{28, 29}. Los

aneurismas intracraneales son raros en niños y la media de edad para la hemorragia subaracnoidea es aproximadamente 50 años.

Los signos y síntomas de los aneurismas cerebrales se dividen en 2 fases: los que se presentan antes de la ruptura y sangrado y los que se presentan después de la ruptura y sangrado. Cerca de 10% a 20% de las personas con hemorragia subaracnoidea tiene antecedente de cefaleas atípicas que se presentan semanas a meses antes del inicio de la hemorragia, lo que sugiere la presencia de una fuga pequeña^{28, 29}. Estas cefaleas se caracterizan por inicio súbito y a menudo se acompañan de náuseas, vómito y mareo. El inicio de la ruptura aneurismática subaracnoidea a menudo es anunciada por una cefalea súbita e intensa, descrita como «el peor dolor de cabeza de toda mi vida»^{28, 29}. Si la hemorragia es intensa, la cefalea se acompaña de colapso y pérdida de la conciencia. El vómito se presenta con los síntomas iniciales. Otras manifestaciones incluyen signos de irritación meníngea como rigidez de la nuca (rigidez del cuello) y fotofobia (intolerancia a la luz); déficit de los pares craneales, en especial del par craneal II y algunas veces del III y IV (diplopia y visión borrosa); síndromes de shock (déficits focales motores y sensitivos); edema cerebral y aumento de la PIC; y disfunción hipofisaria (diabetes insípida e hiponatremia). La hipertensión es un hallazgo frecuente y las arritmias cardíacas son resultado de la liberación de catocolaminas desencadenada por la hemorragia subaracnoidea. El diagnóstico de hemorragia subaracnoidea y aneurismas intracraneales se hace por la presentación clínica, TC sin contraste, punción lumbar si la TC es normal y la sospecha de hemorragia subaracnoidea es alta, y angiografía.

El curso de tratamiento después de la ruptura aneurismática depende de la extensión del déficit neurológico. Los mejores resultados se alcanzan cuando el aneurisma se puede asegurar pronto y se inicia la prevención de las complicaciones^{29, 30, 31}. Las personas con déficits neurológicos leves a

moderados se pueden someter a arteriografía y cirugía temprana, por lo general en las primeras 24 h a 72 h. La cirugía implica craneotomía e inserción de un clip de plata especialmente diseñado que se aprieta alrededor del cuello del aneurisma. Este procedimiento ofrece protección contra el sangrado. El enroscado endovascular es una alternativa a la operación, en particular en aneurismas inaccesibles o en candidatos quirúrgicos con alto riesgo.

Malformaciones arteriovenosas

El curso de tratamiento después de la ruptura aneurismática depende de la extensión del déficit neurológico. Los mejores resultados se alcanzan cuando el aneurisma se puede asegurar pronto y se inicia la prevención de las complicaciones. Las personas con déficits neurológicos leves a moderados se pueden someter a arteriografía y cirugía temprana, por lo general en las primeras 24 h a 72 h. La cirugía implica craneotomía e inserción de un clip de plata especialmente diseñado que se aprieta alrededor del cuello del aneurisma. Este procedimiento ofrece protección contra el sangrado. El enroscado endovascular es una alternativa a la operación, en particular en aneurismas inaccesibles o en candidatos quirúrgicos con alto riesgo.

Desde el punto de vista clínico esto es evidente por déficits neurológicos progresivos. Las principales manifestaciones de las malformaciones arteriovenosas son hemorragias intracerebral y subaracnoidea, convulsiones, cefalea y déficits neurológicos progresivos. Las cefaleas a menudo son intensas y las personas afectadas las describen como pulsátiles y sincronizadas con el latido cardíaco. Otros síntomas focales dependen de la localización de la lesión e incluyen síntomas visuales (p. ej., diplopia o hemianopsia), hemiparesia, deterioro mental y déficit de lenguaje. El diagnóstico definitivo a menudo se obtiene por medio de angiografía cerebral. Los métodos de tratamiento incluyen escisión quirúrgica, oclusión endovascular, radiocirugía, y tratamiento conservador². Dada la naturaleza de la malformación, cada uno de estos métodos se acompaña de algunos riesgos de complicaciones.

17. INFECCIONES DEL SNC

Las infecciones del SNC se pueden clasificar según la estructura involucrada, incluyendo:

- Meninges: meningitis.
- Parénquima cerebral: encefalitis.
- Médula espinal: mielitis.
- Cerebro y médula espinal: encefalomielitis.

También se pueden clasificar por el tipo de microorganismo invasor, incluyendo bacterias, virus, hongos y otros. En general, los patógenos entran al SNC por medio del torrente sanguíneo cruzando la barrera hematoencefálica o por invasión directa por medio de una fractura del cráneo o un orificio de bala o, en menos ocasiones, por contaminación durante una operación o punción lumbar.

17.1 Meningitis

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

17.1.1 Meningitis Bacteriana

Casi todos los casos de meningitis bacteriana son provocados por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) o *Neisseria meningitidis* (meningococo), excepto en recién nacidos (infectados principalmente por estreptococos del grupo B). Las personas muy jóvenes y los adultos mayores son los que tienen mayor riesgo de meningitis neumocócica. Los factores de riesgo relacionados con la adquisición de meningitis incluyen traumatismo cefálico con fracturas de la base del cráneo, otitis media, sinusitis o mastoiditis, neurocirugía, tractos sinusoides dérmicos, septicemia sistémica o inmunocoprometido.

En el proceso fisiopatológico de la meningitis bacteriana, los microorganismos se replican y se lisan en el LCR, y liberan endotoxinas o fragmentos de pared celular. Estas sustancias inician la liberación de mediadores inflamatorios, los que establecen una secuencia compleja

de sucesos que permiten que los patógenos, neutrófilos y albúmina se muevan a través de la pared capilar hacia el LCR. Conforme los patógenos entran al espacio subaracnoideo, provocan inflamación, caracterizada por exudado turbio y purulento. Se presenta tromboflebitis de las venas de unión y los senos duros o la obliteración de arteriolas por inflamación. Por último, las meninges se engrosan y se forman adherencias. Estas adherencias pueden afectar a los pares craneales, lo que provoca parálisis de estos nervios, o alterar el flujo del LCR lo que provoca hidrocefalia.

Los síntomas más frecuentes de meningitis bacteriana aguda son fiebre y escalofríos, cefalea, cuello rígido, dolor dorsal, abdominal y de extremidades; y náuseas y vómito. Otros signos incluyen convulsiones, parálisis de pares craneales y signos cerebrales focales. La meningitis meningocócica provoca un exantema petequeal con púrpura palpable en casi todas las personas. Estas petequias varían en tamaño desde la punta de un alfiler hasta equimosis grandes o incluso áreas de gangrena cutánea que se desprenden si la persona sobrevive. Otros tipos de meningitis también pueden provocar un exantema petequeal. Las personas infectadas con *H. influenzae* o *S. pneumoniae* se presentan con dificultad para la excitación y convulsiones, en tanto que las que sufren infección por *N. meningitidis* se presentan con delirio o coma. El desarrollo de edema cerebral, hidrocefalia, o aumento del flujo sanguíneo cerebral aumenta la PIC. Es posible encontrar signos meníngeos (p. ej., fotofobia y rigidez de la nuca), como los que se presentan en la hemorragia subaracnoidea. Existen 2 técnicas de valoración que ayudan a determinar si hay irritación meníngea. El signo de Kernig es resistencia a la extensión de la rodilla con la persona acostada con la cadera flexionada a un ángulo recto. El signo de Brudzinski se presenta cuando la flexión del cuello induce flexión de la cadera y la rodilla. Estas posturas reflejan resistencia del estiramiento doloroso de las meninges inflamadas desde un nivel lumbar a la cabeza.

El diagnóstico de meningitis bacteriana se basa en la historia clínica y la exploración física, junto con datos de laboratorio. Los hallazgos de la punción lumbar, que son necesarios para un diagnóstico exacto, incluyen LCR purulento bajo presión aumentada. El LCR por lo general contiene grandes cantidades de neutrófilos polimorfonucleares (más de 90 000/mm³), aumento del contenido de proteínas y reducción en el de glucosa. Las bacterias se observan en frotis y se pueden cultivar en los medios adecuados.

El tratamiento incluye antibióticos urgentes mientras se tienen los resultados de las pruebas diagnósticas. El retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano, lo más frecuente por la

realización de estudios de imagen antes de la realización de una punción lumbar o transferencia a otra instalación médica, pueden provocar resultados deficientes. La elección inicial de antibióticos incluye cobertura de amplio espectro con una cefalosporina de tercera generación, vancomicina y, algunas veces, ampicilina. El ajuste adicional de antibióticos está dirigido por los resultados de cultivos de LCR. Los antibióticos eficaces provocan una lisis rápida del patógeno lo que produce mediadores inflamatorios que tienen el potencial de exacerbar las anomalías en la barrera hematoencefálica. Para suprimir esta inflamación patológica, se administra tratamiento con corticoesteroides complementaria junto la primera dosis de antibióticos, o antes, en pacientes de todas las edades.

17.1.2 Meningitis viral.

Este tipo de meningitis se manifiesta en muchas maneras similares a la bacteriana, pero el curso es menos grave y los hallazgos del LCR son totalmente distintos. En el líquido hay linfocitos en lugar de polimorfonucleares, el contenido de proteína está sólo elevado en forma moderada, y el contenido de glucosa por lo general es normal. Las meningitis virales agudas se autolimitan y por lo general requieren sólo tratamiento sintomático, con excepción del virus del herpes simple (VHS) tipo 2, que responde a aciclovir intravenoso. La meningitis viral puede ser provocada por diferentes virus, más común enterovirus, incluidos los virus coxsackie, polio y echo. Otros incluyen al virus Epstein-Barr, el virus de la parotiditis, el VHS y el virus del Nilo Occidental. Aunque a menudo no se puede identificar al virus, se están desarrollando nuevas pruebas que permiten en ciertas circunstancias, la rápida identificación del ácido ribonucleico (ARN) en el LCR.

17.1.3 Encefalitis

La encefalitis representa una infección generalizada del parénquima cerebral o la médula espinal. Por lo general, lo provoca un virus, pero también lo pueden provocar bacterias, hongos y otros microorganismos. El sistema nervioso está sujeto a invasión por muchos virus, como arbovirus, poliovirus y virus de la rabia. La forma de transmisión es por picadura de mosquito (arbovirus) y rabia de animales (virus de la rabia) o ingestión (poliovirus). Las causas comunes de encefalitis en Estados Unidos son VHS y virus del Nilo Occidental. Las causas menos frecuentes de encefalitis son sustancias tóxicas como el plomo y las vacunas para el sarampión y la parotiditis. El cuadro patológico de encefalitis incluye hemorragia necrosante local, que se generaliza con edema prominente. Hay una degeneración progresiva de los cuerpos neuronales. La imagen histológica, puede demostrar ciertas características específicas. Por ejemplo, el poliovirus destruye en forma selectiva las células

del asta anterior de la médula espinal. Al igual que la meningitis, la encefalitis se caracteriza por fiebre, cefalea y rigidez de la nuca. Sin embargo, con mayor frecuencia, las personas también presentan alteraciones neurológicas como letargo, desorientación, convulsiones, parálisis focal, delirio y coma. El diagnóstico de encefalitis se hace por la historia clínica y síntomas de presentación además de los estudios tradicionales del LCR.

18. Tumores Cerebrales

Los tumores cerebrales primarios representan 2% de todas las muertes por cáncer. La American Cancer Society calcula que en 2011 hubo 22 340 casos y más de 13 110 muertes por cáncer cerebral y de otras estructuras del sistema nervioso. Las metástasis cerebrales se presentan en 10% a 15% de las personas con cáncer⁹. En niños, los tumores cerebrales primarios son superados sólo por la leucemia³⁶. El índice de mortalidad entre este grupo es de 4,5%.

18.1 Tipos de tumores

Para casi todas las neoplasias, el término «maligno», se emplea para describir la falta de diferenciación celular del tumor, su naturaleza invasiva y su capacidad para metastatizar. Sin embargo, los términos maligno y benigno no aplican a los tumores cerebrales en el mismo sentido que los tumores de otras partes del cuerpo. En el cerebro, incluso un tumor bien diferenciado e histológicamente benigno puede crecer y provocar la muerte por su ubicación. Casi todos los tumores histológicamente benignos se infiltran en el tejido cerebral normal, lo que evita la completa resección y permite la recurrencia del tumor. La clasificación de los tumores cerebrales se basa en las características histopatológicas. El sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el sistema de clasificación que se utiliza más ampliamente para los tumores cerebrales. Los tumores cerebrales se pueden dividir en 3 tipos básicos:

- Tumores intracraneales primarios o de tejido neuroepitelial (p. ej., neuronas, neuroglia).
- Tumores intracraneales primarios que se originan en la cavidad craneal pero que no se derivan del tejido cerebral en sí (p. ej., meninges, glándula hipófisis, glándula pineal, linfoma primario del SNC).
- Tumores metastásicos.

En conjunto, las neoplasias de origen astrocítico son el tipo más frecuente de tumor cerebral primario en adultos, seguido del linfoma primario del SNC.

18.1.1 Tumores de la neuroglia.

Estos tumores se dividen en 2 categorías principales: astrocíticos y oligodendrogiales. Para fines de clasificación, los tumores astrocíticos se pueden subdividir en tumores astrocíticos fibrilares (infiltrantes) y astrocitomas pilocíticos. Los astrocitomas fibrilares o difusos representan 80% de los tumores cerebrales primarios del adulto. Son más comunes en la edad media, los astrocitomas anaplásicos tienen una mayor incidencia en la sexta década. Aunque por lo general se encuentran en los hemisferios cerebrales, también se presentan en el cerebelo, tronco cerebral o médula espinal. Los astrocitomas de los hemisferios cerebrales por lo general se dividen en tres grados de anaplasia patológica y rapidez de progresión. En la clínica, los tumores astrocíticos infiltrativos se presentan con síntomas de elevación de PIC (p. ej., cefalea) o anomalías focales relacionadas con su ubicación (convulsiones).

Los oligodendrogliomas son tumores de los oligodendrocitos o sus precursores o con características histológicas que representan oligodendrocitos y astrocitos. Representan aproximadamente 5% a 20% de los tumores gliales y son más frecuentes en la edad mediana. El pronóstico de personas con oligodendrogliomas es menos predecible que para las personas con astrocitomas infiltrantes. Depende del grado histológico del tumor, su localización y el reconocimiento de características moleculares que se pueden relacionar con la quimiosensibilidad. Los tumores oligodendrogiales son propensos a hemorragia espontánea por su vasculatura delicada.

18.1.2 Ependimomas.

Los ependimomas son derivados de la única capa de epitelio que recubre los ventrículos y el canal raquídeo. Aunque se presentan a cualquier edad, lo más probable es que se presenten en las primeras 2 décadas de la vida y lo más frecuente es que afecten al cuarto ventrículo; constituyen 8% a 10% de los tumores cerebrales en este grupo de edad³⁸. La médula espinal es el sitio más común de los ependimomas que se presentan en la edad mediana. Las características clínicas dependen de la ubicación de la neoplasia. Los tumores intracraneales a menudo se relacionan con hidrocefalia y evidencia de aumento de la PIC.

18.1.3 Meningiomas.

Los meningiomas se desarrollan de las células meningoeliales de la aracnoides y están fuera del cerebro. Por lo general tienen su inicio en los años intermedios o tardíos de la vida y constituyen aproximadamente 20% de los tumores cerebrales primarios en este grupo de edad. Los meningiomas son de crecimiento lento, bien circunscritos y a menudo son

tumores muy vascularizados. Por lo general son benignos y es posible su completa eliminación si el tumor no afecta estructuras vitales.

18.1.4 Linfomas primarios del sistema nervioso central.

Los linfomas primarios del SNC han aumentado en incidencia por un factor de 10 en las 2 décadas pasadas. Estos tumores profundos, periventriculares y difusos son particularmente comunes en inmunodeprimidos y se relacionan con el virus de Epstein-Barr y se derivan de las células B grandes. Casi todos son malignos y la recurrencia es común a pesar del tratamiento. Los cambios conductuales y cognitivos son los síntomas de presentación más común, y se presentan en 43% de las personas. Las hemiparesias, afasia y déficits de los campos visuales se presentan en 4% de las personas y las convulsiones se presentan en 14% de los sujetos.

18.2 Manifestaciones clínicas de los tumores del SNC

Los tumores intracraneales provocan alteraciones focales en la función cerebral y aumento de la PIC. Las alteraciones focales se presentan por compresión cerebral, infiltración del tumor, alteraciones en el flujo sanguíneo y edema del cerebro. Es posible que los tumores se encuentren en un sitio intraaxial (p. ej., dentro del tejido cerebral). Las alteraciones en la función cerebral por lo general son mayores con tumores de crecimiento rápido, infiltrativos, intraaxiales por la compresión, infiltración y necrosis del tejido cerebral. Los tumores extraaxiales como los meningiomas, alcanzan un tamaño grande sin producir signos y síntomas. Se pueden formar quistes en los tumores y contribuyen a la compresión del cerebro. Las manifestaciones clínicas de los tumores dependen del tamaño y localización. Los signos y síntomas generales incluyen cefalea, náuseas, vómito, cambios mentales, papiledema, alteraciones visuales (p. ej., diplopia), alteraciones en la función sensitiva y motora, y convulsiones. Dado que el volumen de la cavidad intracraneal es fijo, los tumores cerebrales provocan un aumento generalizado de la PIC cuando alcanzan un tamaño suficiente o producen edema. Los tumores también pueden obstruir el flujo del LCR en las cavidades ventriculares y producen dilatación hidrocefálica de los ventrículos proximales y atrofia de los hemisferios cerebrales. Con los tumores de crecimiento muy lento, puede haber compensación completa del volumen ventricular y con los tumores de crecimiento rápido, la PIC es un signo temprano. Dependiendo de la ubicación del tumor, se presenta desplazamiento cerebral y hernia del uncus o cerebelo.

18.3 Diagnóstico y Tratamiento de los tumores del SNC

Diagnóstico y tratamiento El diagnóstico de los tumores cerebrales se realiza principalmente con IRM. La IRM resaltada con gadolinio es la prueba de elección para identificar y localizar la presencia y extensión de la afectación del tumor. Las TC quizá no revelen ciertas lesiones tumorales como los tumores de bajo grado o las masas de la fosa posterior. Las maniobras diagnósticas que sugieren un posible tumor e indican la necesidad de IRM incluyen exploraciones físicas y neurológicas y del campo visual y examen de fondo de ojo. La angiografía cerebral se puede emplear para visualizar la irrigación del tumor, información que es importante cuando se planifica la cirugía. La IRM se puede complementar con la tomografía por emisión de positrones para clasificar mejor las propiedades metabólicas del tumor, lo que es útil en la planificación del tratamiento¹⁸. La ARM y la ATC se utilizan para distinguir masas vasculares de los tumores. Los 3 métodos generales para el tratamiento de los tumores cerebrales son la cirugía, la radiación y la quimioterapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- TOMMIE L. NORRIS, DNS, RN. AACN Leadrship For Academic Nursing Fellow, PORTH FISIOPATOLOGIA, Alteraciones de la Salud. Conceptos básicos. 10° Edicion, Wolters Kluwer.
- 2.- SHEILA GROSSMAN, CAROL MATTSON PORTH. PORTH FISIOPATOLOGIA, Alteraciones de la Salud. Conceptos básicos. 9° Edicion, Wolters Kluwer.
- 3.- CROL M PORTH. FUNDAMNETOS DE FISIOPATOLOGIA. 1° Edicion, Wolters Kluwer.
- 4.- PORTH, FISIOPATOLOGIA, Salud Enfermedad un enfoque conceptual, 7° Edicion. Ediotrial Panamericana.