Texto y Atlas de

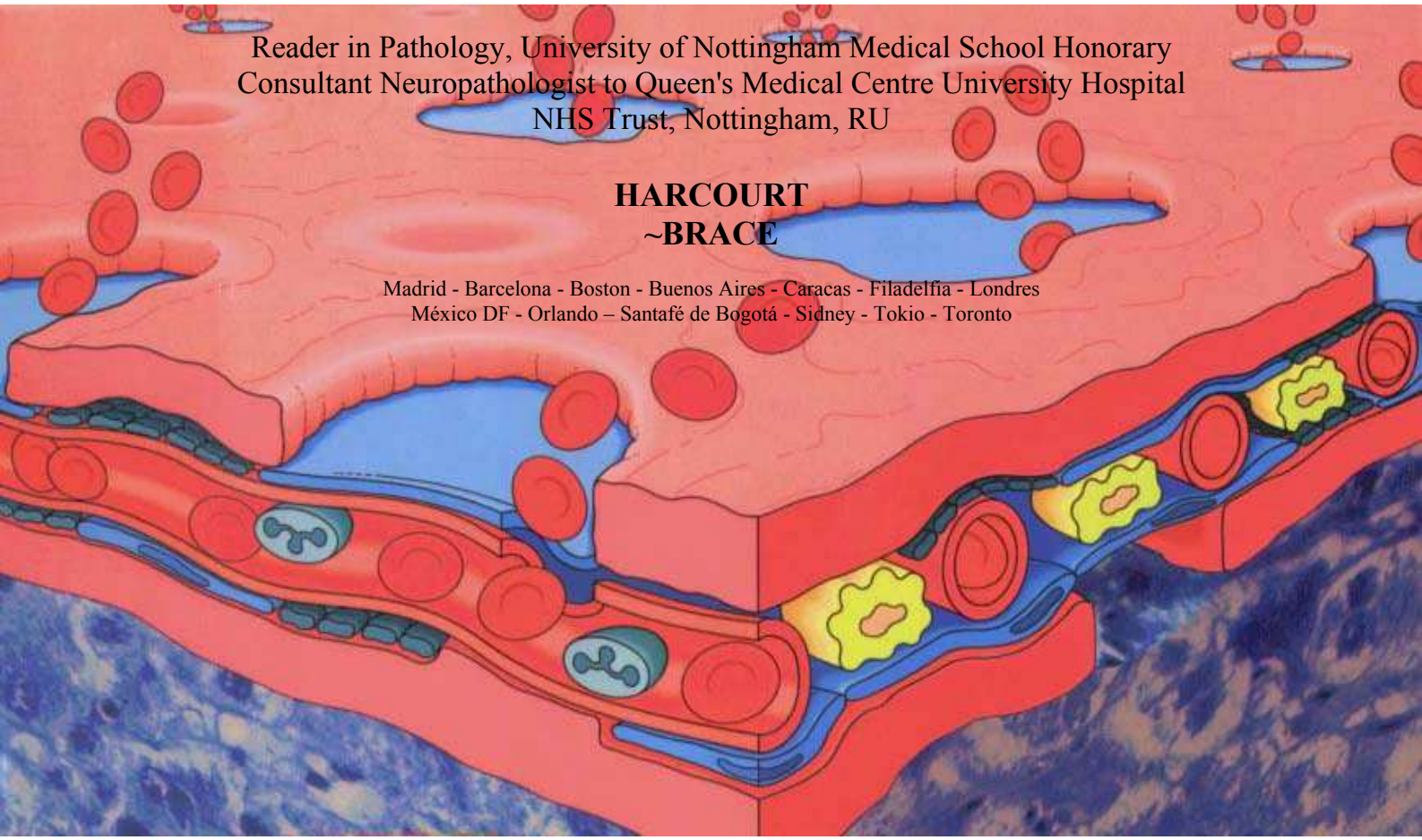
ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alan Stevens **MBBS FRCPath**

Senior Lecturer in Histopathology of University of Nottingham Medical School
Honorary Consultant Histopathologist to Queen's Medical Centre University Hospital
NHS Trust, Nottingham, RU

James Lowe **BMedSci BMBS DM MRCPath**

Reader in Pathology, University of Nottingham Medical School Honorary
Consultant Neuropathologist to Queen's Medical Centre University Hospital
NHS Trust, Nottingham, RU



HARCOURT
~BRACE

Madrid - Barcelona - Boston - Buenos Aires - Caracas - Filadelfia - Londres
México DF - Orlando – Santafé de Bogotá - Sidney - Tokio - Toronto

CREDO

Cuando nos dispusimos a escribir Texto y atlas de Anatomía Patológica, lo hicimos con una serie de firmes convicciones basadas en nuestra experiencia conjunta de treinta años de enseñanza de la patología a estudiantes de medicina y posgraduados:

- El cuerpo de conocimientos exigidos en los cursos de medicina clínica ha alcanzado magnitudes casi inalcanzables para los estudiantes y aumenta año tras año; es hora de volver a definir un «plan de estudios básico».

- Aunque es importante conocer los mecanismos de los procesos patológicos para comprender las enfermedades, no es necesario exponer a los estudiantes de medicina la patología de forma tan detallada al comenzar sus estudios. Para la mayoría de los estudiantes lo más importante será conocer qué enfermedades existen, cómo surgen, cuáles son sus efectos y cuál su evolución habitual (y, a veces, excepcional). Por tanto, los conocimientos de patología molecular, aunque son importantes y de mucha actualidad, no deben enseñarse en detrimento de la patología clínicamente relevante; lo mismo ocurre con la histopatológica microscópica.

- Es obligación del profesor/autor facilitar el aprendizaje del estudian-te, y destacar las diferencias entre lo real y lo especulativo, lo importan-te y lo trivial, lo central y lo periférico.

- La presentación compartimentalizada por sistemas está obsoleta y guarda poca relación con la práctica clínica que experimentarán los estudiantes en el hospital y en la atención primaria. La organización clínica de la patología hace hincapié en los estrechos lazos entre la patología y la práctica clínica.

- Hay demasiados libros de texto que están orientados a la práctica hospitalaria, sin prestar atención suficiente al hecho de que la mayoría de los estudiantes se dedicará a la atención primaria. En consecuencia, se pone escaso hincapié en los trastornos frecuentes en la práctica del médico de atención primaria, rara vez encontrados en los hospitales.

- A menudo las enfermedades pediátricas difieren mucho de las observadas habitualmente en los adultos, hecho que rara vez se destaca en textos no especializados para estudiantes de medicina.

- El principal objetivo de los estudiantes de medicina es superar con facilidad sus exámenes, a través de la enseñaza personal y de textos claros, concisos, fáciles de usar y no sobrecargados de detalles innecesarios e irrelevantes para su fase de formación.

- Una imagen vale más que mil palabras. Las fotografías y los gráficos en color son fundamentales para aclarar los conceptos más difíciles y para potenciar el aprendizaje.

Con estos aspectos como referencia, hemos elaborado un libro pensado para cubrir las necesidades de profesores y alumnos. Texto y atlas de Anatomía Patológica no pretende ser una obra de referencia para todas las disciplinas; su objetivo es presentar la patología importante en la clínica de forma global y fácil de asimilar, mediante la utilización de abundante material gráfico para facilitar la comprensión.

AS, JSL, Nottingham, 1994

GUÍA DE UTILIZACIÓN

Este libro se ha sido elaborado con cuatro objetivos principales:

- Presentar a los estudiantes, al comienzo de sus estudios, los procesos patológicos básicos subyacentes en todas las enfermedades.
- Relacionar los procesos patológicos con los síntomas y signos clínicos que se manifiestan en los pacientes y son observados e interpretados por el clínico.
- Proporcionar suficientes detalles sobre enfermedades frecuentes e importantes, para que los estudiantes conozcan los factores predisponentes, los efectos locales y distantes, y la evolución final en cada caso.
- Indicar las principales técnicas de investigación de laboratorio para establecer la verdadera naturaleza de una enfermedad y vigilar su progresión y respuesta al tratamiento.

Tras una breve introducción al lugar de la patología en la medicina moderna, el libro se divide en dos partes: Patología básica (capítulos 2-7) y Patología por sistemas (capítulos 8-23).

Los capítulos 2-7 están diseñados principalmente para el estudiante que todavía no ha comenzado sus estudios clínicos, pero también contienen material útil para el más avanzado, que desee revisar cualquier aspecto de los procesos patológicos básicos. Cubren los principios fundamentales de estos procesos, incluidos los mecanismos y, cuando se conocen, los factores causales y predisponentes. En la mayoría de las facultades de medicina modernas los estudiantes aprenden inmunología, microbiología, hematología y química clínica en cursos especiales. Por tanto, ya no es adecuado que un texto de anatomía patológica intente cubrir exhaustivamente estas áreas. Este es el motivo por el que hemos presentado los aspectos más genéricos de estas áreas importantes en histopatología, teniendo presente que los estudiantes deben poseer textos especializados en dichas materias.

Los capítulos 8-23 abarcan la patología de los sistemas, y están dirigidos principalmente al estudiante que comienza estudios clínicos, así como al de posgrado que esté especializándose, por ejemplo, en obstetricia y ginecología, neurología, etc. Las enfermedades que afectan a cada sistema se presentan a veces de forma que se relacionen con las circunstancias clínicas con las que se va a encontrar el estudiante, más que con los «sistemas» tradicionales. Por ejemplo, las enfermedades de los oídos (sistema sensorial), nariz (aparato respiratorio y sistema sensorial) y garganta (aparatos respiratorio y digestivo) son tratadas normalmente por el especialista en otorrinolaringología, y lo más sensato es ocuparse de la patología de ese área bajo este epígrafe, en vez de fragmentar su contenido en los distintos sistemas.

Los estudiantes necesitan libros dc texto fáciles de leer y que contengan suficientes detalles para cubrir las exigencias de los exámenes; la información debe presentarse de forma que sea fácil de asimilar y recordar. Por este motivo hemos organizado el contenido de modo que su presentación sea práctica y visualmente atractiva, empleando las mejores técnicas del diseño actual.

La concreción en los títulos ayuda al estudiante a captar los datos

Hemos empleado títulos de «estilo telegráfico» en muchas secciones para que los conceptos básicos de la patología sean de rápida y fácil asimilación.

Recuadros de color azul

La información en estos recuadros incluye los aspectos más clínicos de la enfermedad, especialmente de la investigación de laboratorio (y de otros tipos) de los procesos patológicos.

Algunos de estos recuadros de color azul se emplean para presentar detalles de medicina de laboratorio, como son las diversas técnicas empleadas en las biopsias, y la forma en la que el laboratorio contribuye al tratamiento de los pacientes. En los primeros capítulos, los recuadros de color azul proporcionan ejemplos clínicos que ilustran los conceptos científicos básicos en patología.

Recuadros en color rosa

El material de estos recuadros detalla mecanismos e información actualizada sobre la biología molecular o la base genética de algunas enfermedades.

En muchos lugares se emplea como medio de ilustrar cómo la biología celular y la genética molecular están revolucionando nuestros conocimientos sobre la enfermedad.

PUNTOS CLAVE:
Recuadros de puntos clave

- *Están diseñados para resumir el material expuesto en varias secciones.*
- *Se emplean pata presentar un breve resumen de. un tema.*
- *Pueden ayudar a la revisión.*

En todas las secciones de la obra la información básica aparece sobre fondo blanco, con algunos apartados de Puntos clave, que resumen los aspectos principales y pueden utilizarse como recordatorios y con fines de revisión.

Los autores agradecemos los comentarios de profesores y estudiantes que empleen este libro en sus cursos y estudio personal, y especialmente aquellos que se refieren a si el contenido satisface sus necesidades y si existen omisiones significativas que deberían ser corregidas en otras ediciones.

Índice de Capítulos

Índice Alfabético

Índice de Capítulos

1. **La anatomía patológica en el centro de la medicina: 1-8**
   - La anatomía patológica es el estudio de las formas de presentación, causas, mecanismos y efectos de las enfermedades
   - La anatomía patológica es la base de la medicina de laboratorio clínico

2. **Adaptación celular a la enfermedad : 9-22**
   - Las células son unidades adaptables
   - La respuesta de estrés celular a la lesión
   - Respuestas de adaptación a la enfermedad

3. **Lesión y muerte celular: 23-33**
   - Mecanismos moleculares de la muerte celular
   - Biología celular del envejecimiento

4. **Neoplasia: 34-56**
   - Introducción
   - Características y terminología de las enfermedades neoplásicas
   - Nomenclatura y clasificación de los tumores
   - Biología de la neoplasia
   - Epidemiología de las enfermedades neoplásicas
   - Diagnóstico de las neoplasias

5. **Respuestas tisulares a la lesión: 57-81**
   - Revisión de las respuestas tisulares a la lesión
   - Evolución de la reacción inflamatoria aguda
   - Inflamación crónica
   - Otras causas de inflamación granulomatosa

6. **Factores genéticos y del desarrollo en la enfermedad: 82-99**
   - Trastornos del desarrollo
   - Factores genéticos de la enfermedad
   - Anomalías citogenéticas y enfermedad
   - Defectos genéticos y enfermedad
   - Genética molecular y enfermedad
   - Técnicas de investigación en genética molecular

7. **Factores inmunológicos, infecciosos, 100-121 ambientales y nutricionales de la enfermeda**
   - Factores inmunológicos de la enfermedad
   - Respuestas inmunológicas insuficientes
   - Respuestas inmunológicas excesivas
   - Respuestas inmunológicas inadecuadas
   - Infección y enfermedad
   - Infecciones bacterianas
   - Infecciones fúngicas
   - Infecciones víricas
   - Parásitos: protozoos y helmintos
   - Factores ambientales de la enfermedad

8. **Enfermedades del sistema circulatorio: 122-158**
   - Patología general del sistema circulatorio
   - Embolismo
   - Infarto
   - Shock
   - Enfermedades arteriales
   - Aneurismas
   - Hipertensión
   - Vasculitis
   - Anomalías estructurales de las venas
   - Tumores y anomalías de los vasos
   - Enfermedades del corazón
   - Miocardiopatía y miocarditis
   - Tumores cardíacos
   - Enfermedades del pericardio
   - Enfermedades del endocardio y de las válvulas
   - Cardiopatías en la infancia

9. **Aparato respiratorio:159-192**
   - El aparato respiratorio comprende las vías respiratorias superiores e inferiores y los pulmones
   - La insuficiencia respiratoria se define por la presencia de un nivel bajo de oxígeno en sangre
   - El colapso pulmonar se denomina atelectasia
   - Enfermedades vasculares y hemodinámicas de los pulmones
   - Enfermedades infecciosas del aparato respiratorio
   - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
   - Enfermedades pulmonares restrictivas
   - Enfermedades pulmonares granulomatosas
   - Patología neoplásica del pulmón
   - Patología de la pleura
   - Enfermedad pulmonar en la infancia

10. **Patología oral y ORL: 193-217**
   - Boca y orofaringe
   - Trastornos frecuentes de dientes y estructuras relacionadas con ellos
   - Nariz y nasofaringe
   - Patología del oído
   - Enfermedades del oído en niños
   - Laringe y estructuras relacionadas con ella

11. **Tubo digestivo: 218-241**
   - Enfermedades del esófago y de la unión gastroesofágica
   - Enfermedades del estómago

- Enfermedades del intestino delgado y grueso
- Síndromes de malabsorción
- Enfermedad inflamatoria crónica del intestino
- Tumores del intestino delgado y grueso
- Enfermedades vasculares del intestino
- Enfermedades por movilidad intestinal anormal
- Patología del apéndice
- Enfermedades del conducto anal
- Patología del peritoneo
- Enfermedades gastrointestinales en la infancia

12. Hígado, vías biliares y páncreas: 242-271
- Enfermedades del hígado
- Ictericia
- Enfermedades vasculares del hígado
- Hepatitis
- Infecciones no virales
- Hepatopatías inflamatorias crónicas
- Hepatopatías metabólicas
- Cirrosis hepática
- Tumores hepáticos
- Enfermedades multisistémicas y trasplantes
- Hepatopatías infantiles
- Enfermedades de la vesícula biliar y de los conductos biliares extrahepáticos
- Enfermedades del páncreas exocrino

13. Tejidos linfoide y hemopoyético: 272-297
- Enfermedades de los ganglios linfáticos
- Enfermedad de Hodgkin
- Linfomas no hodgkinianos
- Enfermedades del timo
- Enfermedades del bazo
- Enfermedades de la sangre

14. Sistema endocrino: 298-316
- Hipófisis
- Glándula tiroides
- Paratiroides
- Glándulas suprarrenales
- Tejido pancreático endocrino
- Ovario y testículo
- Enfermedades endocrinas de la infancia

15. Aparato urinario: 317-349
- Riñón
- Enfermedades del tracto urinario inferior
- Enfermedades congénitas del riñón y del tracto urinario inferior

16. Aparato genital masculino: 350-360
- Testículo, epidídimo y tejidos paratesticulares
- Próstata
- Pene y escroto

17. Patología obstétrica y ginecológica: 361-386
- Patología ginecológica
- Patología obstétrica

18. Mama: 387-397
- Enfermedades inflamatorias de la mama
- Enfermedades proliferativas benignas de la mama
- Enfermedades neoplásicas de la mama
- Tumores malignos de mama

19. Sistemas nervioso y muscular: 398-437
- Introducción
- Respuestas del sistema nervioso a la lesión
- Enfermedades cerebrovasculares
- Traumatismos del sistema nervioso central
- Hidrocefalia
- Siringomielia
- Infección del sistema nervioso central
- Enfermedades desmielinizantes
- Enfermedades neurodegenerativas
- Enfermedades tóxicas y metabólicas
- Anomalías del desarrollo
- Errores congénitos del metabolismo
- Facomatosis
- Tumores del sistema nervioso
- Enfermedades de los nervios periféricos
- Enfermedades musculares
- Biopsia muscular
- Enfermedades musculares neurogénicas
- Trastornos funcionales musculares

20. Patología ocular: 438-448
- Enfermedades de párpados, conjuntiva y córnea
- Enfermedades de la úvea
- Anomalías del cristalino
- Enfermedades de la retina y el vítreo
- Glaucoma
- Traumatismos oculares
- Enfermedades de la órbita

21. Dermatopatología: 449-475
- Dermatitis
- Infecciones cutáneas
- Enfermedades cutáneas ampollosas
- Tumores cutáneos
- Tumores de los anejos cutáneos
- Tumores y proliferaciones seudotumorales de la dermis
- Otras enfermedades importantes de la piel

22. Patología ortopédica y reumatológica: 476-495
- Hueso
- Osteopatías metabólicas
- Fracturas óseas
- Infecciones óseas
- Tumores óseos
- Osteopatías en la infancia

- Enfermedades de articulaciones, tendones y tejidos blandos
- Enfermedades de tejidos blandos

23. Enfermedades multisistémicas importantes: 496-512

- Lupus eritematoso sistémico
- Esclerosis sistémica progresiva
- Enfermedad reumatoide
- Sarcoidosis
- Diabetes mellitus
- Amiloidosis
- Metabolopatías hereditarias

Glosario: 513-518

INDICE

Abetalipoproteinemia 431
Aborto espontáneo 382
Absceso
  agudo 63
  cerebral 409-410
  crónico 63
  críptico 229
  de la pulpa 200
  del psoas 493
  epidural 409
  hepático 253
  mamario 387
  periamigdalino 203
  periapical 200-201
  perinéfrico 337
  periodontal 201, 202
  renal cortical 337
  retrofaríngeo 203
  subfrénico 238
  tuberculoso (tuberculoma) 410, 413
Acalasia 219
Acantolisis 457-458
Acantoma de células claras 469
Acantosis 449
Accidentes de tráfico 113, 405-407
Accidentes de vehículos de motor 113, 405-407
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIIA) 235
Ácido araquidónico
  liberación por fosfolipasa A, 65
  vías metabólicas 66
Ácido gástrico
  esofagitis de reflujo 218
  neumonitis química 165
Ácido homovanílico (AHV) 311, 316
Ácido vanilmandélico (AVM) 311
  neuroblastoma 316
Acidosis
  sistémica 129
  tubular renal 340
Acné vulgar
Acondroplasia 93, 487
Acrilamida 430
ACTH ***ver*** hormona adrenocorticotropa
Actinornyces
  amigdalitis 203
  dispositivos intrauterinos anticonceptivos 369
  glándula lagrimal 447
  neumonitis alérgica extrínseca 177
  salpingitis 376
Activador tisular del plasminógeno 146
Adenocarcinoma 45
  ampolla de Vater 230
  apéndice 238
  cervical 368-369
  colon 232-233
  endometrioide 372-373, 379
  enfermedad celiaca 227
  esófago 218-219, 220
  estómago 223-224
  intestino delgado 230
  páncreas 270-271
  prostático 358, 359-360
  pulmonar 181, 182
  renal 341-342
  vagina 364
  vejiga 347
Adenofibroma ovárico 378
Adenohipófisis 298
Adenohipofisitis autoinmune 300
Adenoides 203
Adenolinfoma de Warthin 198
Adenoma 45
  colon 231-232
  conductos biliares 263
  cortical suprarrenal 310
  hepático 263
  mama 391
  monomorfo 198
  paratiroides 307-308
  pezón 391
  productor de ACTH 299
  productor de hormona del crecimiento 299
  productor de prolactina 299
  renal 341
  salivar pleomorfo 198
  sebáceo 204
  tiroideo solitario 305
  tubular 231
  velloso 231
Adenoma tubulovelloso 231
Adenomas hipofisarios 299-300
  enanismo hipofisario 315
Adenomiosis 370
Adenosarcoma del estroma endometrial 374
Adenosindifosfato (ADP) 124
Adenosintrifosfato (ATP) 23-24
Adenosis
  mama 389
  vagina1 364
Adenovirus
  bronquiolitis obliterante 162
  conjuntivitis 439
  pleuresía 189,
Adherencias
  endometriosis 371
  peritoneales 238
Adicción a disolventes 118
ADN
  análisis de enlace 99
  análisis de restricción 98
  envejecimiento y defectos de la reparación 33
  lesión subletal 32
  lesiones por radiaciones ionizantes 115
  mitocondrial 97
Adrenalina 309
Adrenalina (epinefrina) 309
Adrenalitis autoinmune 311
Adrenoleucodistrofia 414, 421
Aflatoxinas 119
Aftas bucales 109, 193
Agammaglobulinemia de Bruton 96
Agammaglobulinemia (de Bruton) ligada a X 96
Agenesia 19, 82
  anorrectal 239
  renal 83, 347-348
Agentes alquilantes 47
Agentes químicos
  anomalías cromosómicas 87
  carcinógenos 47
  tóxicos 117-120
Agiria 420
Agonistas beta, adrenérgicos 168
Agotamiento por calor 114
Albinismo 95
Albúmina 245
  hipoalbuminemia 319
ÁIcaíis fuertes I 19
Alcaloides de la vinca 430
Alcaloides tóxicos 249
Alcohol etílico ***ver*** Alcohol
Alcohol metílico 119
Alcoholismo
  anemia sideroblástica 288
  aterosclerosis 131
  cirrosis 257
  crónico 117-118
  gastritis 221
  hepatopatía 256-257
  hipertensión portal 249
  intoxicación aguda 117
  neuropatías periféricas 118, 418419, 430
  pancreatitis 270
  síndrome de alcoholismo fetal 118, 419
  sistema nervioso central 418 419
Aldosterona
  corteza suprarrenal 309
  síndrome de Conn 310
Alergia ***ver*** Reacciones de hipersensibilidad: tipo 1
Alfa,-antitripsina, déficit
  enfisema 170, 172
  hepatopatía crónica 258-259
Alfa-fetoproteína
  análisis tumoral 56
  carcinoma hepatocelular 53, 263
  defectos del tubo neural 420
  marcador tumoral 55
  tumores del saco vitelino 356
  tumores testiculares 357
Alfalipoproteinemia familiar 512
Alopecia 474
  liquen plano folicular 452
  lupus eritematoso sistémico 497
Alopurinol
  hepatotoxicidad 257
  necrosis por reperfusión 25
Aluminio
  hemodiálisis 480
  toxicidad 118
Alveolitis fibrosante
  criptogenética 177
  enfermedad reumatoide 502
Ameloblastoma 202-203
Amianto 48, 179, 189
Amígdala lingual 203
Amígdalas palatinas 203
Amigdalitis 203
Amilina (IAPP) 312, 505
Amiloide sérico 508
Amiloidogénesis 508
Amiloidosis 508-510
  angiopatía 400, 417
  arteria cerebral 404
  bronquiectasias 167
  cardíaca 510
  clasificación 510
  diabetes mellitus 509
  diagnóstico 510
  enfermedad de Alzheimer 416, 417
  familiar 431, 509
  hígado 264, 510
  localizada 509
  mieloma múltiple 295
  neuropatía periférica 431
  reactiva 509
  riñones 336, 510
  secundaria 509
  seudoobstrucción intestinal 236
  sistémica 509
  sistémica derivada 167
  vasos sanguíneos cerebrales 400
Aminas aromáticas 47
Aminoaciduria, síndromes 340
Aminoglucósidos 211
Amniocentesis 90
Ampolla de Vater 230
Ampollas 456, 457
  intraepidérmicas 457458
  subepidérmicas 458461
Análisis de enlace 99
Análisis de restricción 98
Análisis del cariotipo 86, 90
Androblastomas 314, 357, 380
Andrógenos 314
Anemia 286-291
  aplásica 287
  Clasificación 286
  déficit de ácido fólico 121, 287
  déficit de hierro 286
  déficit de vitamina B, 121
  embarazo 382
  enfermedad reumatoide 502
  hematología 5
  hemolítica 288-289
  hemolítica autoimune 290, 498
  hipocrómica 287
  insuficiencia renal crónica 21
  leucoeritroblástica 288, 484
  megaloblástica 121, 286-287
  normocrómica 287
  patología química 5
  perniciosa 286-187
    autoanticuerpos 104
    gastritis crónica autoinmune 221-222
  refractaria 287-288
  sideroblástica 288
Anemia por déficit de ácido fólico 121, 287
Anemia por déficit de hierro 286
Anencefalia 419
Aneurisma 133-134
  aórtico disecante 133-134
  aterosclerótico 132, 133, 401
  Charcot-Bouchard 404
  de la aorta torácica 107, 108
  infeccioso (micótico) 133, 401
  sacular 133, 400-401
    enfermedad poliquística del adulto 349
    hemorragia subaracnoidea 404
    ictus 401
  sifilítico 133
  vasos sanguíneos cerebrales **400-401**
  ventricular 149
Angeítis ***ver*** Vasculitis
Angina 1, 2
  de Ludwig 203
  estable 144
  inestable ***(in crescendo)*** 145
Angiodisplasia 236
Angiofibroma
  esclerosis tuberosa 422
  juvenil nasal 206
Angiogénesis 72
Angiolipoma 495
Angioma 141
Angioma cavernoso 141
Angiomiolipoma
  esclerosis tuberosa 423
  renal 341
Angiopatía amiloidea 400, 417
Angiosarcoma 141
  cutáneo, 470
  hepático 264
Angiotensina 161
Anilinas 347
Anillo de Waldeyer 193, 203
Anillos de Kayser-Fleischer 258
Anión superóxido 25
Aniridia 343
Ano imperforado 239
Anosmia 205
Anquilosis fibrosa 483
Antibioterapia 226

Anticipación
distrofia miotónica 434
enfermedad de Huntington 416
Anticonceptivos orales
adenomas hepáticos 263
cambios endometriales 369
formación de trombos 124
hepatotoxicidad 257
hiperplasia endocervical microglandular 365
infarto cerebral 402
Anticuerpos
análisis tumoral 56
ver también Inmunoglobulinas
Anticuerpos anticardiolipina 152
Anticuerpos antifosfolípidos
aborto espontáneo 382
formación de trombos 124
lupus eritematoso sistémico 498
Anticuerpos antinucleares 499
Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina 437
Anticuerpos monoclonales 106
Antígeno carcinoembrionario
cánceres del tracto gastrointestinal 53
marcador tumoral 55
Antígeno específico prostático 56
Antígeno leucocitario común 56
Antígenos
asociados a tumores 53
atrapados 325
carcinoembrionario 53, 55
específicos de tumores 53
oncofetal 53
Antígenos asociados a leucocitos humanos
ver Antígenos HLA
Antígenos HLA
antígeno HLA-B8 227
HLA-B27
artritis reactiva 493
artropatía psoriásica 493
espondilitis anquilopoyética 493
HLA-DR2 414
HLA-DR3
diabetes mellitus 505
enfermedad de Graves 303
HLA-DR4 505
HLA-DR5 304
rechazo de riñones trasplantados 340-341
rechazo de trasplantes 105
Antígenos oncofetales 53
Antígenos tumorales específicos 53
Antiinflamatorios no esteroideos
gastritis aguda 221
gastritis crónica 222
nefropatía por analgésicos 339
Antioxidantes 24-25
Antitrombinas 124
Anuria 319
Aorta
aneurisma disecante 133-134
aneurisma torácico 107, 108
coartación 137, 157
hipertensión 136
Aortitis 108
Apéndice 238
Apendicitis 237-238
Aplasia de la serie roja 287
Aplasia eritrocitaria 287
Apolipoproteína ApoE4 417
Apoptosis (muerte celular programada) 15, 17, 23
células tumorales 39
Arbovirus 411
Arco senil 440
Area de Little 205
Arsénico
angiosarcoma hepático 264
neuropatías periféricas 430
toxicidad 118
Arteria
cerebral 401, 404
coronaria 2, 144
displasia fibromuscular 321
enfermedades 129-133
necrosis fibrinoide 30-31
oclusión 127
renal 136, 321
Arteria meníngea media 406
Arteria mesentérica 235
Arteriolosclerosis
diabetes 507
infartos lacunares 402
vasos sanguíneos cerebrales 400
vasos retinianos 443
Arteriosclerosis 129-133
diabetes mellitus 335
hipertensión benigna 135
neuropatía periférica 431
Arteritis de células gigantes 140
elastina 81
Arteritis
de células gigantes (temporal) ***ver*** Arteritis de células gigantes
de Kawasaki 138
inflamación orbitaria 446
Arteritis temporal ***ver*** Arteritis de células gigantes
Articulaciones
cristales de urato 492
enfermedades 488495
luxación 493494
Articulaciones sinoviales 488
Artritis
autoinmune 491
gotosa 492
infecciosa (séptica) 493
lupus eritematoso sistémico 491, 498
oxalatos 491
reactiva 493
tuberculosa 493
Artritis reumatoide 490491, 500-502
afección renal 334
tendencia familiar 97
Artropatías
por cristales 491
psoriásica 493
Asas de Henle 317
Ascaridiasis 253
Ascitis 239
cirrosis 260
Asma 168-170
Aspergillus niger 208
Aspergilosis (infección por ***Aspergillus)***
abscesos cerebrales 410
alérgica, eosinofilia pulmonar 180
carcinoma hepatocelular 263
oportunista 166
otitis externa 208
pulmones 165
reacciones tisulares 109
sistema nervioso central 412 413
Aspirina
eosinofilia pulmonar 180
gastritis 221
hemólisis 289
inhibición de la vía de la ciclooxigenasa 66
ototoxicidad 211
síndrome de Reye 265
Astrocitomas 424
Astrocitos 398
gliosis 72, 398, 404
reparación cerebral 72
Ataques isquémicos transitorios 401
Ataxia
de Friedreich 418
Ataxia cerebelosa
alcoholismo 149
cáncer del pulmón 184
paraneoplásica 42
Ataxia espinocerebelosa 192
Atelectasia 160
Ateroma 1, 2, 129-133
arterias coronarias 2, 144
consecuencias clinicopatológicas 132
factores de riesgo 131
hipótesis de respuesta a una lesión 132
patogenia 132
sifilítico 108
vasos sanguíneos cerebrales 400
Aterosclerosis 129-133
aneurisma aórtico disecante 134
aneurismas 132, 133, 401
diabetes mellitus 335, 507
estenosis de la arteria renal 321
neuropatía periférica 431
Atopia ***ver*** Reacciones de hipersensibilidad: tipo 1
Atresia
biliar 264
bronquial 189
embrionaria 82
esofágica 84, 239
intestinal 239
Atrofia 12, 15-19
corteza cerebelosa 418
corteza cerebral 418
del músculo esquelético ***ver*** Músculo esquelético: atrofia
denervación 19
endometrial 369
esplénica 284
fibras musculares 432
fisiológica 18
glándula suprarrenal 19
isquémica 19, 128
muscular progresiva 415
nervio Óptico 442
olivopontocerebelosa 418
pancreática 270
paratiroidea 18
por falta de uso 19, 478, 495
sistema neuronal 418
Atrofia de las vellosidades intestinales 121
Atrofia de los músculos espinales 436
Atrofia difusa 19, 478, 495
Atrofia olivopontocerebelosa 418
Autoanticuerpos 103-104
Autoesplenectomía 284
Autoesplenectomía en la enfermedad de células falciformes 284
Autofagia (autodigestión) 15-16, 23
Autolisis 29, 33

Bacteriemia 105
pielonefritis 337
Bacteroides
neumonía por aspiración 165
pleuresía 189
Bagazosis 177
Balanitis 360
Balanitis xerosa obliterante 360
Bandas neurópilas **4**17
Barotrauma 113
sordera 211
Bazo 284
amiloidosis 510
hipoesplenismo 284-285
Beriberi 121
Berilio 81
Beriliosis crónica 180
Bilirrubina
cálculos pigmentosos 266
metabolismo 243-244
ver también Hiperbilirrubinemia
Bilis
infartos 261
síntesis hepática 242
Biopsia 8
aspiración con aguja fina 55
bronquial (broncoscópica) 187
cáncer de la mama 396
cutánea 475
derrame pleural 188
endometrial 374
endomiocárdica 149
endoscópica 55
hepatopatía 245
linfoma 283
manejo de las muestras 56
próstata 359
pulmonar 187
técnicas 55
transbronquial 187
Biopsia de vellosidades coriónicas 90
Biopsia excisión 55
Biopsia incisión 55
Biopsia por punción 55
renal 7, 325
Blastomicosis 493
Bleomicina 179
Boca 192-199
Bocio 301-302
Bolsa de Rathke 428
Bordetella pertussis 162
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)
artritis 493
encefalitis 410
gingivitis ulcerosa necrotizante aguda 194
meningitis 409
mielitis 410
Botón de Oriente 457
Bradiarritmias 148
Bradicinesia 415, 418
Bradicinina 66
Bronconeumonía 162, 213
tuberculosa 78
Broncoscopia 187
Bronquiectasias 167
síndrome de Kartagener 191
Bronquiolitis 162
Bronquios
atresia 189
biopsia 187
tumores 310
Bronquitis
aguda 162
crónica 172-173
Busulfán 179

Cabeza de medusa 248
Calambres por calor 114
Calbindina 24
Calcinosis cutánea 500
Calcio
citosólico libre y muerte celular 24
equilibrio 300, 306-307
granulomas tuberculosos cicatriciales 78, 80
ver también Hipercalcemia; Hipocalcemia
Calcitonina
carcinoma medular 305
homeostasis del calcio 300
supresión de osteoclastos 476
Cálculos
en conductos salivales 199
urinarios 345, 492
Cálculos biliares 265-268
Cálculos biliares pigmentarios 266
Cálculos de ácido úrico 345
ver también Hiperuricemia
Cálculos de los conductos salivales 199
Cálculos en asta de ciervo 345
Cálculos renales de amonio 345
Cálculos renales de cistina 345
Calculos renales de fosfato cálcico 345
Cálculos renales de magnesio 345
Cálculos renales de oxalato cálcico 345
Calicreína 66
Callo 72
Calpain 24
Calvicie 474
Calymmatobacterium granulomatis 360, 362
Canal de Schlemm 443444
Cáncer ***ver*** Carcinoma
Cáncer gástrico ***ver*** Estómago: cáncer
Cancrum oris 194
Candidiasis ***(Candida albicans)***
abscesos cerebrales 410
diabetes ***ver*** Diabetes: candidiasis
endocervicitis crónica 365
esofagitis 219
infección por VIH 101
neumonía 165, 166
oral (muguet) 193, 196
quemaduras 114
reacciones tisulares 109
sistema nervioso central 412
vaginitis 362, 363
vulva 362
Cápsula de Bowman 317
formación de medialunas epiteliales 324, 327, 334-335
Captopril
exantema eritematoso 462
nefropatía membranosa 328
Capuchón de la cuna 451
Caquexia 42
Carcinogénesis 34, 46-53
carcinógenos químicos 47
experimental 46
mecanismos genéticos 49-50
Carcinoma adenoescamoso endometrial 373
Carcinoma adenoide quístico 199
Carcinoma basocelular
morfeiforme 463
nasal 204
nodular 463
oído medio 212
pabellón auricular 207
párpados 440, 448
radiaciones ultravioleta 115
superficial 463-464
Carcinoma broncoalveolar 182-183
Carcinoma colorrectal ver Colon: cáncer
Carcinoma de células achicas 199
Carcinoma de células claras
ovarios 379
renal 342
uterino 373
vagina 364
Carcinoma de células de avena 181, 183, 185
Carcinoma de células de transición 45, 346-347
nasal 206

Carcinoma epidermoide 4, 45
amígdala 203
boca 197
Cénix 368-369
esófago 220
in situ (intraepidérmico) 464
nariz 206
oído medio 212
pabellón auricular 207
párpado 440
pene 360
pezón 397
piel 464
pulmón 181, 182
vagina 364
vejiga 347
vulva 362
Carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma; hepatoma) 45, 264
alfa-fetoproteína 53, 263
cirrosis hepática 48
factores de riesgo 46
hepatitis B 251, 255
hepatitis C 252, 255
Carcinoma medular 305
Carcinoma mucoepidermoide 199
Carcinoma renal cromófobo 342
Carcinoma verrucoso 215, 464
vulvar 362
Carcinomas 45
adenoide quístico 199
bronquialveolar 182-183
células acinares 199
de células de avena 181, 183, 185
de la corteza suprarrenal 310
de la vesícula biliar 266, 267
de las vías biliares 268
endometrial 372-373
epidemiología 53-54
estadiaje TNM 43
factores de riesgo 46
in situ 4344
epitelio transicional 346
intraductal 44
intralobulillar 44
laríngeo 215
laringe 214-215
mucoepidermoide 199
pancreas 270, 271
renal 341-342
verrucoso 215, 464
vulvar 362
ver también Adenocarcinomas; Tumores
Carcinosarcoma endometrial (tumor mülleriano mixto maligno) 374, 379
Cardiopatía coronaria ***ver*** Cardiopatía isquémica
Cardiopatía isquémica (cardiopatía coronaria) 144-149
ateroma 129-133
diabetes 507
Caries dental 199-201
Cariolisis 29
Cariorrexis 29
Catabolismo proteico 33
Catalasa 24-25
Cataratas 441442
Cebado 17
Ceguera 442
diabetes 442, 507
Ceguera nocturna 121
Células
acumulación de triglicéridos 28
adaptabilidad 9
adaptaciones fisiológicas 9
alteraciones morfológicas 9, 11
apoptosis (muerte celular programada) ***ver*** Apoptosis
aumento de la actividad celular 9, 11
aumento del índice núcleo-citoplasma 35
citología ***ver*** Citología
de Ito 247
degeneración hidrópica 27
diferenciación 35
disminución de la actividad celular 9, 11
displásica ***ver*** Displasia
envejecimiento programado 33
epiteliode 75, 77
hiperplásicas ***ver*** Hiperplasia
histiocítica gigante multinuclear 75
inflamatorias crónicas 74
insuficiencia cardíaca 160
lesión subletal 26-28
mecanismos homeostáticos 9
membranas
lesión primaria 24
peroxidación lipídica 25
mesangiales 323-324
muerte, mecanismos moleculares 23-24
muerte celular patológica 23
necrosis ***ver*** Necrosis
neoplásica 34-35
autoanticuerpos 42
factores de motilidad autocrina 41
índice mitótico 42
(ver también Tumores)
pleomorfismo 35
proteínas de estrés 10
regeneración 68
respuesta a cambios ambientales 21
respuestas adaptativas a la enfermedad 11-21
sensibilidad a la hipoxia 32
sensibilidad a las radiaciones 115
transformación neoplásica 34
tumefacción turbia 27
Células B
linfomas ***ver*** Linfomas de células B
maduración normal 277
Células blásticas 292
Células de insuficiencia cardíaca 160
Células de Langhans 77
Células de Leydig 314
tumores 314, 357
Células de Purkinje 401
Células de Reed-Sternberg 274-276
Células diana 285
Células en anillo de sello
colon 233
estómago 224
Células epiteliales
glomerulares (podocitos) 323-324
infección por virus latentes 109
Células espumosas 129, 130
Células foliculares del tiroides 300
Células pancreáticas endocrinas 312
Células paracrinas 298, 315
Células parafoliculares (C) 300
Células plasmáticas
inflamación crónica 74
neoplasias ***ver*** Tumores de células plasmáticas
Células T
asma 170
hiperplasia paracortical 272
linfoma ***ver*** Linfoma de células T
rechazo del trasplante renal 340-341
SIDA 100-102
Celulitis 456
Cerebritis 409410
Cerebro
absceso 409410
contusiones 405
diabetes 507
edema 398, 405
efectos de la irradiación 117
enfermedad de células falciformes 290
hematomas 403, 404, 406
herniación 398-399
heterotopias 447
hipertensión 136, 404
infarto 401403
isquemia 401
lupus eritematoso 498
malformaciones vasculares 141
metástasis 40
necrosis licuativa 30-31
reparación de lesiones 72
sífilis 108
síndrome cerebral 116
tuberculosis 413
Ceruloplasmina 245, 258
Cervicitis crónica 365
Cérvix 364-369
adenocarcinoma 368-369
carcinoma escamoso 368-369
dilatación y legrado 374
erosión (ectropion) 364, 365
frotis citológico 367
infección por virus del papiloma 109
metaplasia escamosa 20
pólipos 365
unión cilindroescamosa 364-365
Cestodos (platelmintos) 110
Cetoacidosis 505
Chalazion (quiste de Meibomio) 439, 448
Chancro 107
oral 194
Chancroide 360, 362
Chlamydia pneumoniae 164
Chlamydia psitacci 166
Chlamydia trachomatis
artritis reactiva 493
linfogranuloma venéreo 360, 362
queratitis 440
uretritis 360
Chlonorchis sinensis 253
Cianosis
bronquitis crónica 172
central 159
malformaciones cardíacas congénitas 155
tetralogía de Fallot 156
Cianuro 24
Cicatriz colágena 68, 69-72
Cicatrización de heridas quirúrgicas 71
Ciclitis 440
Ciclo menstmal 369
Ciclofosfamida 47
Ciclosporina 155
Cifosis 477
Cigarrillos ***ver*** Tabaco
Cilindroma 469
Circulación colateral 128
Cirrosis 242, 259-262
alcohólica 257
ascitis 260
carcinoma hepatocelular 48
causas 260
clasificación 260
estigmas clínicos 261
fibrosis quística 265
hepatitis crónica 254-256
insuficiencia hepática aguda 260
Cirrosis biliar 261-262
autoanticuerpos 104
Cisticercosis 413
Cistinuria 340
Cistitis 343
tuberculosa 338
Cistoadenocarcinomas
mucinoso 379
seroso 378
Cistoadenofibroma ovárico 378
Cistoadenomas
pancreático 270
seroso (ovárico) 378
Cistosarcomas 391
Citocromooxidasa 24
Citogenética 84
anomalías 85-91
Citología
atípica 35
grado tumoral 42
obtención de células 55
Citomegalovirus
aborto espontáneo 382
coroiditis 441
cuerpos de inclusión 110
esofagitis 219
hepatitis 253
infección del sistema nervioso central 411, 412
infección oportunista 167
neumonitis intersticial 165
retinopatía 442
sordera 211
Citopatías mitocondriales 97
Citoqueratina 56
Citoquinas
control del crecimiento tumoral 48
inflamación aguda 66
síndrome de dificultad respiratoria aguda 173
Citosol 24
Claudicación intermitente 134
Clorambucil 179
Cloroquina 430
Clorpromazina
ginecomastia 397
hepatotoxicidad 257
Clostridium difJice 226
Coagulación
cascada
inflamación aguda 66
inhibición 123
trastornos 296-297
déficit de vitamina K 121
hepatitis aguda 250
hepatopatía 245
Coagulación intravascular diseminada 291, 297
Coagulación-Sistema fibrinolítico 106
Coartación aórtica 137, 157
Coartación preductal infantil 157
Cobalamina ***ver*** Vitamina **B,,**
Cobre, depósito ***ver*** Enfermedad de Wilson
Cocaína 118
Coccidiomicosis
linfadenopatía 274
pulmonar 165
Coiloniquia 286
Colágeno
cicatrización de las heridas 72
formación de ateroma 130
granulomas tuberculosos cicatriciales 78 80
material extraño endógeno 81
osteogénesis imperfecta 487
osteoide 476
síndrome de Alport 348
síndrome de Goodpasture 325
Colangiocarcinoma 264
Colangitis
ascendente 268
primaria esclerosante 262
Colecistitis 266-267
Colecistopatía obstructiva 266, 267
Coledocolitiasis 266
Colelitiasis (cálculos biliares) 265-268
Colestasis 242, 244, 246
Colesteatoma 209
Colesterol
aterosclerosis 131
cálculos biliares 265-266
embolismo 127
granulomas 209
ver también Hipercolesterolemia
Cólico ureteral 345
Colitis
amebiana 226
cáncer del colon 48
hemorrágica 225
isquémica 236
seudomembranosa 226
Colon
adenocarcinoma 232-233
cáncer 231-235
características histológicas 36
colitis crónica 48
colitis ulcerosa 230
estadiaje (Dukes) 233-234
fibra dietética 48
grasas dietéticas 48
invasión local 39
estenosis 236
isquemia 235-236
Complejo CD11-CD18 61
Complejo demencia SIDA 412
Complejo relacionado con el SIDA 101
Condilomas acuminados 454
cérvix 365
pene-periné 238, 360
vulva 326
Condilomas planos 107
cervicales 365-366
vulvares 362
Condrocalcinosis 492
Condrodermatitis nodular del hélix 207
Condromas 45, 486
Condrosarcoma 45 484, 485
Conducto arterioso persistente 155
síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido 190
Conectivopatías 104
enfermedades glomerulares 333-334
vasculitis 138
vasculitis linfocítica 140
Congelación 114
Congestión capilar pulmonar 160
Conización 399
Conjuntiva 439
Conjuntivitis 439
Consejo genético 84, 94
Contractura de Dupuytren 471
Contusiones 113
cerebral 405
médula espina1 406
ocular 446
Cor pulmonale 143, 160
bronquitis crónica 172
congestión venosa hepática 248

enfermedad pulmonar obstructiva crónica 172-173
neumopatía intersticial 176
Corazón
amiloide 510
cardiopatía coronaria 144-149
enfermedades 142-158
hipertensión 136
insuficiencia 142-144
malformaciones Congénitas 97, 155-157
poliarteritis nodosa 139
trasplante 155
tumores 150
válvulas
endocarditis infecciosa 154-155
estenosis 151
formación de trombos 152
insuficiencia 151
vegetaciones 152
valvulopatías 151-155
Cordoma 484
Corioamnionitis 382
Coriocarcinoma 385
ovárico 381
sistema nervioso central 428
Coriorretinitis 441
Coriorretinitis por ***Toxocara canis*** 441
Coristomas 46
Córnea
enfermedad 440
erosión 440
perforación 446
Coroiditis 440, 441
Corteza suprarrenal 309-311
carcinoma 310
enfermedad hipertensiva 137
insuficiencia aguda 311
niños 315-316
Corticoterapia
asma 168
cicatrización anormal de fracturas 483
crisis suprarrenal 311
miopatía endocrina 435
osteoporosis 478
ver también Esteroides
Corynebacterium diphtheriae 203
Craneofaringiomas 428
enanismo hipofisario 315
Creatinocinasa 432
Cretinismo 303, 315
Crioglobulinemia 137
Criptococosis
neumonía 165
sistema nervioso central 413
Criptorquidia 350
Crisis suprarrenal 311
Cristales de urato
gota 75-76, 81, 491492
material extraño endógeno 75-76, 81
nefropatía 339
Cristalinas 441
Cristalino 441442
Cromatolisis
central 429
neurona1 398
Cromoblastomicosis 109
Cromosoma Philadelphia 86, 295
Cromosomas
análisis cariotípico 86
anomalías 84, 86, 91
duplicación 87
en anillo 86-87
falta de disyunción 88-90
gameto haploide normal 85
inversión 86-87
lugar heterocrómico 87
pérdida 86-87
punto frágil 87
translocación 86-87
translocación robertsoniana 86
Crup 213
Cryptococcus neoformans
meningitis crónica-granulomatosa 409
reacciones tisulares 109
Cuadrados de Punnett 92, 95, 96
Cuerdas vocales 214
Cuernos cutáneos 473
Cuerpo lúteo
persistencia 369
quistes 377
Cuerpo vítreo 442
Cuerpos amiláceos 359
Cuerpos asteroides 81
Cuerpos de Civatte 195
Cuerpos de Councilman 247, 252
Cuerpos de Howell-Jolly 285
Cuerpos de inclusión 10
encefalitis 410
infección viral 110
miositis 435
Cuerpos de Lewy 10, 415
Cuerpos de Michaelis-Gutmann 358
Cuerpos de Negri 410
Cuerpos de psammoma 424
Cuerpos de Schaumann (cuerpos asteroides) 81
Cuerpos extraños
endógenos 75-76, 81
exógenos 75, 81
otitis externa 212
respuesta inflamatoria granulomatosa 75-76, 81
Cuerpos tubulovesiculares 16
Curación de heridas 71-72
quemaduras 114

Dantroleno 256
Dapsona 430
Defecto del ostium secundum 155
Defectos del tabique auricular 83, 155
Defectos del tabique interventricular 83, 155
Defectos del tubo neural 419420
Defectos genéticos 91-97
carcinogénesis 49-50
Déficit de 21-hidroxilasa 315
Déficit de aril sulfatasa A 414, 421
Déficit de disacaridasa 227
Déficit de esfingomielinasa 421
Déficit de galactocerebrósido Egalactosidasa 421
Déficit de glucosa-Gfosfato deshidrogenasa 96
anemia hemolítica 288, 289
Déficit de giucuronil transferasa 244
Déficit de hormona del crecimiento 315
Déficit de maltasa ácida 435
Déficit de miofosforilasa 435
Déficit de niacina 121
Déficit de piridoxina (vitamina B6) 121
Déficit de piruvatocinasa 289
Déficit de riboflavina (vitamina B2) 121
Déficit de vitamina B, (tiamina) 121
encefalopatía de Wernicke 418, 419
neuropatía periférica 431
Déficit de vitamina B, (riboflavina) 121
Déficit de vitamina B, (piridoxina) 121
Déficit de vitamina C 121
Déficit neurológico isquémico reversible 401
Degeneración axonal 429
Degeneración hidrópica 27
Degeneración macular senil 442
Degeneración mucoide medial 133
Degeneración reticular 458
Degeneración walleriana 429
Degeneraciones espinocerebelosas 418
déficit de vitamina E 121
Demencia
complejo demencia-SIDA 412
cuerpos de Lewy 418
enfermedad de Alzheimer 416-417
frontal 418
hidrocefalia 408
Demencia de cuerpos de Lewy 418
Demielinización
inmunitaria aguda 430
segmentaria 429
Demodex folliculorum 474
Denervación
atrofia 19
vejiga 407
Derivaciones
hidrocefalia 408
malformaciones cardíacas congénitas 155
Dermatitis 449453
aguda de contacto 361
alérgica de contacto 451
atópica 207, 451
crónica 449
déficit de vitamina B,, 121
eccema varicoso 451
gravitacional 451
herpetiforme
enfermedad celiaca 227
neutrófilos 460
inespecífica 449451
irritativa de contacto 451
liquenoide 452
psoriasiforme 453
seborreica 451
subaguda 451
vulvar 361
Dermatofibroma protuberante 471
Dermatofibromas 470471
Dermatomiositis
afección orgánica 104
autoinmunidad 104
cáncer del pulmón 184
polimiositis 435
tumores malignos 463
Desgarro de Mallory-Weiss 219
Desmina 56
Desnutrición 120
Desnutrición caloricoproteica 120
Destrucción del ligamento periodontal 202
Diabetes insípida 300
nefrogénica 340
Diabetes mellitus 504507
amiloide insular 509
ateroma 131
aterosclerosis 335, 507
candidiasis 507
oral 193
vaginal 363
cicatrización de heridas 72
complicaciones 506
diagnóstico **505**
gangrena 134, 507
hígado 264
infección 335, 506-507
morbilidad-mortalidad 506
necrobiosis lipoídica 81, 462
nefropatía 335-336, 507
neuropatía 430
páncreas endocrino 313
retinopatia 442, 507
secundaria **505**
seudoobstrucción intestinal 236
síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido 189
tendencia familiar 97
tipo 1 313, **504-505**
autoanticuerpos 104
autoinmunidad 103
tipo 11 313, **504-505**
Diagnóstico
autoanticuerpos 104
prenatal 84-85, 90
proceso diagnóstico 2
Diálisis peritoneal ambulatoria 238
Diátesis hemorrágica 296
Dientes 199-202
Dieta ***ver*** Nutrición
Dietilestilbestrol 48, 364
Difteria 213
faringoamigdalitis 203
miocarditis 150
Digital 397
Dihidroxivitamina-l,25 D 307
Dilatación y legrado (D y C) 374
Dioxina 119
Disbetalipoproteinemia familiar 512
Discariosis 367
Discopatía intervertebral 494-495
Disentería 225
Diseritropoyesis 244
Disfagia 219
Disgerminomas 381, 428
Dislaceraciones 113
Disnea
cáncer del pulmón 183
neumopatía restrictiva 173
Displasia
broncopulmonar 190
del desarrollo 82
del epitelio laríngeo 215
fibromuscular arteria1 321
fibrosa ósea 447
preneoplásica 48
progresión a neoplasia 44
renal 83, 347-348
Dispositivos anticonceptivos intrauterinos
endometritis 369, 370
salpingitis 376
Disrafismo del desarrollo 82
Distrofia miotónica 92, 93, 434
Distrofia muscular de Becker 96, 434
Distrofia muscular de Duchenne 96, 433434
Distrofia muscular fascioescapulohumeral 435
Distrofias
corneal 440
miotónica 92, 93, 434
muscular ***ver*** Distrofias musculares
Distrofias musculares 432, 433435
de Becker 96, 434
de Duchenne 96, 433434
Distrofina 433434
Divertículos
de Meckel 239
vesicales 344
Dolor torácico
cáncer del pulmón 183
ver también Angina
Dopamina 415
Drogadicción 118
artritis séptica 493
endocarditis 154
heroína ***ver*** Heroína
Duelas 110
Clonorchis sinensis 253

E. coli (Escherichia coli)
enterohemorrágica 225
entero-invasiva 225
entropatógena 225
infección del tracto urinario inferior 343
meningitis purulenta aguda 408
neumonía nosocomial 164
orquiepididimitis 350
osteomielitis 483
pielonefritis 337
prostatitis 358
Eccema ***ver*** Dermatitis
Eccema varicoso 451
Echinococcus granulosus ver Hidatidosis
Eclampsia 382
Ecografia transvaginal 374
Ecovirus
meningitis linfocítica 409
pleuresía 189
Ectasia de los conductos mamarios 388
Ectasia mamaria ductal 388
Ectopia
del desarrollo 82
vesical 349
Ectropion 364, 365
Edema 122
angioneurótico 213
cerebral 398, 405
corneal 440
de Reinke 214
dérmico 461
faringolaríngeo alérgico 213
inflamatorio difuso 214
síndrome nefrótico 319
Edema pulmonar 2, 122, 160
insuficiencia cardíaca izquierda 143
Edema subcutáneo 122
insuficiencia cardíaca derecha 143
Ejercicio
hipertrofia del músculo esquelético 13
y cardiopatía isquémica 131
Elastina 81
Embarazo 381-386
anemia 382
ectópico 383-384
endometritis 370
épulis 196
hipertensión 382
hiperplasia del tiroides 13
hiperplasia endocervical microglandular 365
hiperplasia-hipertrofia del miometrio 13
infarto cerebral 402
Embolia aérea 127
Embolismo de células tumorales 127
Embolismo de líquido amniótico 127
Embolismo graso 127
hemorragias petequiales del cerebro 405
Embolismo terapéutico 127
Émbolo de nitrógeno 127
Émbolos 126-127
infarto intestinal 235
pulmonares 126, 161
sépticos, absceso cerebral 410
Empiema 187, 189
subdural409
Enalapril 462
Enanismo 487
hipofisario 315
Encefalitis 410
herpes simple 110, 410
infección por VIH 102, 412
nodular microglial 412
Encefalocele 420

Encefalopatías
de Wernicke 121, 418, 419
espongiforme 412
espongiforme bovina 110, 412
hepática 418
hipertensiva aguda 405
isquémica hipóxica 421
Encondroma 484,
solitario 486
Encondromatosis 486
Endocardio engrosado 151
Endocarditis
adicción a drogas intravenosas 154
de Liebman-Sacks 152
infecciosa 154-155
aneurismas micóticos 401
glomerulonefritis segmentaria y focal 332
reumática 158
Endometrio 369-374
cáncer 4748
hiperplasia 13, 15, 48, 372
Endometriosis 371
Endometritis 370
Endomiocardio
biopsia 149
fibrosis 151
Endotelina 61
Endotelio
disfunción 123
glomérulo 323
neutrófilos 60-61
prevención de trombosis 123
Endotoxinas 106
síndrome de dificultad respiratoria aguda 174
Enfermedad antimembrana basa1 glomerular (anti-MBG) 325
Enfermedad aticoantral 209
Enfermedad celiaca 227
atrofia esplénica 284
linfoma de células B 227
linfoma de células T 283
linfoma del tubo digestivo 48
Enfermedad cerebrovascular 400405
Enfermedad de Addison 311
autoinmunidad 103
pigmentación oral 196
Enfermedad de Alzheimer 416-417
Enfermedad de Batten 421
Enfermedad de Becker (miotonía generalizada autosómica recesiva) 437
Enfermedad de Berger 331-332
insuficiencia renal terminal 335
lupus eritematoso sistémico 333
Enfermedad de Binswanger 414
Enfermedad de Buerger 138, 140
Enfermedad de cambios mínimos (nefrosis lipoide) 332
Enfermedad de células falciformes 95, 290
diagnóstico prenatal 85
frecuencia génica 94
mutación del gen de la pglobulina 98
Enfermedad de Chagas *ver* infección por *Trypanosoma cruzi*
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob 110, 412
Enfermedad de Crohn (ileítis regional) 228-229
linfadenopatía 273
malabsorción 227
Enfermedad de depósito lisosómico 511
Enfermedad de depósitos densos (GNMP tipo 11) 329
Enfermedad de Fabry 431
Enfermedad de Gaucher 247, 421, 511
Enfermedad de Graves 302, 303
autoanticuerpos 104
autoinmunidad 103
proptosis 446
Enfermedad de Hand-Schüller-Christian 296, 468
Enfermedad de Hashimoto (tiroiditis de Hashimoto) 302, 304
aumento del tamaño del tiroides 301
autoanticuerpos 104
autoinmunidad 103
Enfermedad de Hirschsprung 241
Enfermedad de Hodgkin 46, 274-277
Enfermedad de Huntington 92, 93, 415416
Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides) 421
Enfermedad de la hemoglobina H 289
Enfermedad de la mano, el pie y la boca 193
Enfermedad de la neurona motora (esclerosis lateral amiotrófica) 415
Enfermedad de las membranas hialinas (síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido) 189-191
Enfermedad de Letterer-Siwe 296, 468
Enfermedad de Lyme *ver Borrelia burgdorferi*
Enfermedad de McArdle (déficit de miofosforilasa) 435
Enfermedad de Meniere 210
Enfermedad de Minimata 118
Enfermedad de Niemann-Pick 247, 421, 511
Enfermedad de Osgood-Schlatter 487488
Enfermedad de Paget
Ósea 477, 479480
fracturas patológicas 483
osteosarcoma 485
pezón 394
varones 397
vulva 363
Enfermedad de Parkinson 415
Enfermedad de Perthes 488
Enfermedad de Pott 493
Enfermedad de Roger 155
Enfermedad de Takayasu 138
Enfermedad de Tay-Sachs 421, 511
Enfermedad de Thomsen (miotonía Congénita autosómica dominante) 437
Enfermedad de Von Recklinghausen Ósea (osteítis fibrosa quística) 480
Enfermedad de Weil 253
Enfermedad de Werdnig-Hoffman 436
Enfermedad de Whipple 225
malabsorción 227
Enfermedad de Wilson 95, 119, 247, 258
neurológica 422
Enfermedad del suero 137
Enfermedad diverticular 236
Enfermedad fibroquística de la mama 388-389
Enfermedad IgA mesangial *ver* Enfermedad de Berger
Enfermedad inflamatoria pélvica
endometritis 370
infección por VIH 101
Enfermedad intestinal inflamatoria crónica 228-230
Enfermedad mixta del tejido conectivo 497
Enfermedad multifactorial 97
Enfermedad neurodegenerativa 414418
Enfermedad neurogénica 432, 433
Enfermedad periqdontal 201-202
Enfermedad poligénica 97
Enfermedad poliquística infantil 349
Enfermedad por arañazo de gato
linfadenopatía 273
respuesta granulomatosa 107
Enfermedad pulmonar destructiva crónica 172-173
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 168-173
ver también Asma; Bronquitis crónica; Enfisema
Enfermedad quística medular 349
Enfermedad reumatoide 490-491, 500-502
afección de Órganos 104
autoanticuerpos 104
autoinmunidad 104
diagnóstico de laboratorio 502
síndrome de Caplan 178
vasculitis 137, 334, 502
Enfermedades autoinmunes 103-105
específica de órgano 103-104
gastritis crónica 221-222
linfoma 48
no específica de Órgano 104
afección pulmonar 180
Enfermedades congénitas 82-99
defectos enzimáticos 302
hiperplasia suprarrenal 315
malformaciones cardíacas 97, 155-157
renales 347-349
sífilis 108
tracto urinario inferior 349
ver también Niños: trastornos del desarrollo
Enfermedades de depósito 511
glucógeno *ver* Enfermedades de depósito de glucógeno
hígado 247
lipidosis 95, 247, 511
neurometabólicas 421
Enfermedades de depósito de lípidos (lipiws) 95, 247, 511
Enfermedades de las partes blandas 495
Enfermedades de transmisión sexual
pene-escroto 360
prostatitis 358
salpingitis 376
vulva 362
Enfermedades demielinizantes 413 414
Enfermedades genéticas 84-99
Enfermedades metabólicas
hereditarias 510-512
Óseas 477480
sistema nervioso central 418 419
Enfermedades mieloproliferativas 295
Enfermedades multisistémicas 496-512
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno (glucogenosis) 247, 511
diagnóstico prenatal 85
efectos musculares 435
herencia 95
miocardiopatía 157
Enfermedades por priones (enfermedades por virus lentos) 110, 412
Enfermedades trofoblásticas 384
Enfisema 170-172
centroacinar (centrolobuliílar) 172
panacinar 172, 258
Entamoeba histolytica 226
sistema nervioso central 413
Enterocolitis necrotizante neonatal 190, 240
Enteropatía por ghten *ver* Enfermedad celiaca
Enterotoxinas intestinales 225, 226
Envejecimiento 32-33
Enzimas hidrolíticas 75
Eosinofilia 291
pulmonar 180
síndromes de hipereosinofilia 225
Eosinófilos
asma 170
herpes gestacional 460
infecciones parasitarias 111
penfigoide 457
pólipos nasales 205
sarna 457
Ependimoblastomas cerebrales 427
Ependimomas 426
Epidermólisis bullosa 458460
esofagitis 219
Epidermophyton 455
Epididimitis 350
Epidídimo
infecciones 350
tumor adenomatoide 351
Epiglotitis aguda 63, 213
Epilepsia
esclerosis tuberosa 422
lupus eritematoso sistémico 498
Epispadias 360
Epistaxis 205
Épulis 196
Épulis de células gigantes 196
Erisipela 456
Eritema 455
multiforme
linfocitos 460
oral 195
reacción farmacológica 462
necrolítico migratorio 314
nudoso
reacción farmacológica 462
sarcoidosis 504
vasculitis 138
tóxico 462
Eritema necrolítico migratorio 314
Eritocitosis *ver* Policitemia
Eritrocitos *ver* Glóbulos rojos
Eritrodermia 472
Eritroplasia de Queyrat 360
Eritropoyetina 317
tratamiento en la supresión de la médula ósea 21
Erosiones 113
Erosiones gástricas 221
Escherichia coli ver E. coli
Escleritis 502
Esclerodermia sistémica (esclerosis sistémica progresiva) 500
autoanticuerpos 104
glomerulopatía 334
seudoobstrucción intestinal 236
Escleromalacia perforante 502
Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de la neuromotora) 415
Esclerosis lateral primaria 415
Esclerosis múltiple 413 414
Esclerosis nodular 275
Esclerosis sistémica 499-500
artritis 491
autoinmunidad 104
Esclerosis sistémica progresiva 104
Esclerosis tuberosa 422423
Esclerotenonitis 446
Escorbuto 121
Escrófula 216
Escroto 360
Esferocitosis hereditaria 93
anemia hemolítica 288
Esfingolípicos 511
Esofagitis 219
reflujo 218, 500
Esófago
acalasia 219
adenocarcinoma 218-219, 220
atresia 84, 239
Candida albicans 219
de Barret 218-219
enfermedades 218-221
esclerosis sistémica 500
estenosis esofágica inferior 218
membranas 286
perforación 219
revestimiento de epitelio cilíndrico 218
tumores 220
ulceración 218, 223
Espacio de Disse 247
Espermatocele 351
Espermatogénesis 314
Espermatozoides 358
Espesor de Breslow 468
Espina bifida 83
Espina bífida oculta 420
Espironolactona 397
Esplenomegalia 284
enfermedad reumatoide 502
esferocitosis hereditaria 288
hemólisis 291
sarcoidosis 503
Espondilitis anquilopoyética 493
Espondiloartritis seronegativas 493
Espondilosis 490
Espongiosis 449, 457
Espongiosis medular 349
Esporotricosis 165
Esquistocitos 285
Esquistosomiasis 111
cáncer de la vejiga 347
eosinofilia pulmonar 180
hepatopatía 253
Esquizoencefalia 420
Esquizofrenia 97
Estadiaje TNM 43
Estado asmático 168
Estado hipermetabólico en quemaduras 113
Estafilomas 444
Esteatorrea 244
Estenosis aórtica 153-154, 157
Estenosis de la arteria renal 136, 321
Estenosis pilórica congénita 240
Estenosis pulmonar 156-157
Estenosis subvalvular 157
Estenosis supravalvular 157
Esteroides
anabólicos *ver* Esteroides anabolizantes
enfermedad de cambios mínimos 332
hepatotoxicidad 257
y cicatrización de heridas 72
ver también Corticosteroides
Esteroides anabolizantes
angiosarcoma hepático 264
hepatotoxicidad 257
Estimulador del tiroides de larga duración (LATS) 303
Estímulos patológicos 9
Estómago 221-225
adenocarcinoma 223-224
cáncer 223-225
epidemiología 53
gastritis crónica 48
nitratos-nitritos 47, 48
nitrosaminas 47
erosiones 221
pólipos 223
tumores 223-225
úlcera crónica 73-74
Úlcera péptica 222-223
Estomatitis 193-194
Estornudo 183
Estrangulación intestinal 235

Estreptoquinasa,
infarto de miocardio 146
trombosis 125
Estrés 131
Estrías grasas 130, 131
Estrógenos 314
cáncer de la mama 47-48
cáncer del endometrio 4748
crecimiento tumoral 47-48
endometriosis 371
exposición intrauterina 360
hiperplasia endometrial 13, 15, 372
tumores de células de Leydig 357
tumores ováricos 380
Estruma ovárico 381
Etanol ***ver*** Alcohol
Etilenglicol 119
Etiología 3
Etretinato 256
Eventración 239
Exantema en alas de mariposa 497
Excitotoxicidad 401
Exoftalmos 303
Exóstosis 486
Exotoxinas 106
diftérica 203
Exploración física 1
Exudado inflamatorio agudo 58-59, 63
fibrinoso 63
macrófagos 63
neumonía lobular 68-69
organización 71
purulento 63
resolución 68-69
seroso 63
Exudados algodonosos 442, 443

Facomatosis 422423
Factor activador de las plaquetas
asma 170
inflamación aguda 61, 66
Factor C3 nefrítico 330
Factor de crecimiento de transformación 72
Factor de crecimiento fibroblástico básico 72
Factor de crecimiento neuoronotrópico ciliar 21
Factor de Hageman (factor **XII)** 66, 106
Factor de necrosis tumoral
adherencia de neutrófilos 61
anticuerpos neutralizantes 62
curación de las heridas 72
efectos sistémicos 42
inflamación aguda 66
secreción por los macrófagos 75
síndrome del shock endotóxico 106
Factor de von Willebrand 123, 124
Factor intrínseco 287
Factor plaquetario 3, 124
Factor reumatoide 490, 502
Factor **XII** 66, 106
Factores ambientales de la enfermedad 112-121
Factores de crecimiento fibroblástico fijadores de heparina 38
Factores de crecimiento plaquetarios
ateroma 132
cicatrización de heridas 72
secreción por el endotelio 61
Factores de crecimiento
adaptación celular 20-21
receptores 49
secreción por macrófagos 75
terapéuticos 21
transformación neoplásica 49-50
Fagocitosis
células microgliales 398
neutrófilos 62
Falta de penetrancia 93
Faringitis bacteriana 203
Faringoamigdalitis diftérica 203
Fármacos
erupciones liquenoides 462
fibrinolíticos 146
hepatotóxicos 257
reacciones adversas 120
vasculitis 137, 462
Fármacos citotóxicos
hepatotoxicidad 257
hipertensión portal 249
Fármacos ototóxicos 211
Fase luteínica 369
Fatigabilidad 437
Feminización 314
Fenacetina
hemólisis 289
nefropatía por analgésicos 339
Fenilcetonuria
diagnóstico prenatal 85
herencia 95
Fenitoína 272
Fenómeno de Raynaud 500
Feocromocitomas 311-312
hipertensión 136-137, 312
Feto
hipoxia 382
síndrome de alcoholismo fetal 118, 419
teratógenos 82
Fibra dietética 48
Fibrilación ventricular 148
Fibrina
exudado inflamatorio agudo 58, 63
formación a partir del fibrinógeno 66
productos de degradación 66
Fibrinógeno
exudado inflamatorio agudo 58
formación del trombo 123-124
Fibrinólisis 123
Fibrinopéptidos 66
Fibroadenoma juvenil 390
Fibroadenosis de la mama 388, 389-390
Fibroblastos
cicatriz colágena 69-71
sensibilidad a cambios ambientales 11
Fibrocitos 71
Fibroelastosis endocárdica 151
Fibrogénesis 72
Fibroides 374-375
Fibrolipomas 495
Fibroma 45
condromixoide 484
no osificante 484
ovárico 380
renal 341
Fibromatosis 471
orbitaria 447
palmar (contractura de Dupuytren) 471
Fibronectina
cicatrización de heridas 72
metástasis tumorales 40-41
Fibrosarcoma 45
Fibrosis
endomiocárdica 151
hepatopatías 247
mamaria 389
meníngea 409
muscular 433
Fibrosis intersticial
enfermedad reumatoide 502
enfermedades autoinmunes no organoespecíficas 180
inducida por fármacos 179
radiación 179
Fibrosis masiva progresiva 178
Fibrosis quística 95, 191-192
atrofia pancreática 270
cirrosis 265
frecuencia del gen 94
íleo meconial 240
malabsorción 227
prolapso rectal 240
tratamiento genético 192
Fibrosis quística mucosa 191
Fibrotecomas 380
Ficomicosis 413
Fiebre glandular ***ver*** Mononucleosis infecciosa
Fiebre reumática 491
aguda 158
diagnóstico 158
endocarditis 158
fibrosis de válvulas cardíacas 152
miocarditis 150, 158
pancarditis 158
Fimosis 360
Fístula
anal 238
enfermedad de Crohn 229
traqueoesofágica 239
vesicoumbilical 349
Fístula traqueoesofágica 239
Fístula vesicoumbilical 349
Fístulas
enfermedad de Crohn 229
tumores malignos 206
Fisuras anales 238
Foco de Assman 80
Foco de Ghon 77-78
Focomelia 83
Foliculitis
destructiva 455
profunda 473
superficial **456,** 473
Folículos pilosos 473474
Formaldehído (formol) 33
Forúnculo del conducto auditivo 208
Forúnculos 456, 473
diabetes 506-507
Fosfatasa ácida 55
Fosfatasa alcalina 245
placentaria 354
Fosfatasa alcalina placentaria 354
Fosfolipasa **A,**
inhibición por esteroides 66
liberación de ácido araquidónico 65
Fosfolipasas 24-25
Fosfolípidos 25
Fotodermatitis 115
Fractura 113, 481483
cicatrización 481
falta de consolidación 482483
femoral 477
nasal 204
patológica 483
enfermedad de Paget 480
mieloma múltiple 295
osteogenesis imperfecta 487
osteoporosis 477, 483
tumores metastásicos Óseos 484
por compresión 477
Fractura del cuello del fémur 477
Fracturas vertebrales por compresión 477
Fragmentos de espinas 81
Fricción 151
Fusobacterium
gingivitis ulcerosa necrotizante aguda 194
neumonía por aspiración 165

Gammapatía monoclonal benigna 296
Gangliocitomas 427
Gangliogliomas 427
Ganglioneuroblastomas 316
Ganglios linfáticos 272-284
cervicales 216-217
del cérvix 81, 215
enfermedad reumatoide 502
paraaórticos 39
peribronquiales 77-78
sarcoidosis 503
supraclaviculares 217, 224
tumores 274284
tumores metastásicos 217, 274
yugulares 217
Ganglios linfaticos cervicales 81, 215
Gangliosidosis 421
Gangrena
de Fournier 360
diabetes 134, 507
vasculopatía periférica aterosclerótica 134
Gardnerella vaginalis
endocervicitis crónica 365
vaginitis 363
Garganta irritada 203
Gargolismo 421, 511
Gastrina 314
Gastritis 221-222
autoinmune (tipo A) 103
crónica y cáncer del estómago 48
Gastritis por ***Helicobacter pylori*** 221, 222
Gastritis por reflujo 222
Gastrosquisis 239
Gen de la glutatión **S** transferasa M1 (GSTM1) 347
Gen de la poliposis adenomatosa del colon (PAC) 232, 233
ver tambien Poliposis adenomatosa familiar del colon
Gen supresor tumoral APC 50
Gen supresor tumoral p53 50
cáncer del pulmón 184
cáncer gástrico 275
cáncer vesical 347
virus del papiloma humano 109
Gen supresor tumoral Rb 50, 184
Genes de mantenimiento 10
Genes supresores tumorales (antioncogenes)
&sezia 50
cáncer del colon 233
cáncer del pulmón 184
p53 ***ver*** gen supresor tumoral p53
Rb 50, 184
y virus del papiloma 47
Genética 84-85
ver también Citogenética
Genética molecular 85, 98-99
Giardia lamblia 225, 226
Ginecomastia 397
tumores de células de Leydig 357
Gingivitis 201-202
ulcerosa necrotizante aguda 194
Glándula pineal 314
tumores de células germinaks 428
Glándulas de Bartholino, quistes 362
Glándulas de Meibomio 439
Glándulas lagrimales 447448
Glándulas paratiroides 306-309
adenomas 307-308
atrofia 18
hiperplasia 13, 308
Glándulas salivales 197-199
tumoraciones cervicales 215
Glándulas sebáceas
adenoma 204
carcinomas 440
Glándulas sudoríparas ecrinas 469
Glándulas suprarrenales 309-312
atrofia 19
hiperplasia suprarrenal congénita 315
metástasis 40
Glaucoma 443445
diabetes 507
Gliadina 227
Glioblastomas 425
Gliomas 45, 424427
anaplásicos 424
del nervio óptico 422, 447
Gliosis 398
astrocítica 72, 398, 404
retiniana 442
Globo faríngeo 219
Glóbulos blancos (leucocitos) 291-295
enfermedades neoplásicas 292-296
leucocitosis 291
Glóbulos rojos
anemia 286-291
microcíticos hipocromos 286
policitemia ***ver*** Policitemia
Glomangiomas 141, 470
Glomerulonefritis 319, 323-335
cambios mínimos 332
con medias lunas 324, 327, 334335
crónica 335
hipertensión 136
manifestaciones clínicas 325-326
membranoproliferativa (mesangiocapilar, GNMP) 329-331, 333
proliferativa difusa aguda 326-327
proliferativa focal y segmentaria ***ver*** Enfermedad de Berger
rápidamente progresiva 327
Glomerulonefritis con medias lunas 324, 327, 334335
Glomerulopatías 318, 323-335
diabetes mellitus 335
lupus eritematoso sistémico 333, 498
mecanismos inmunitarios 325
nomenclatura 324
ver también Glomerulonefritis; Glomerulosclerosis
Glomérulos 317
componentes 323
enfermedades 323-335
hialinización 326, 507
respuesta a la lesión 323-324
Glomerulosclerosis
diabética 335, 507
focal 332-333
Glositis
atrófica 286
déficit de vitamina B, 121
Glucagón 312
Glucagonomas 314
Glucoproteinosis 511
Glutatión peroxidasa 2425
Golpe de calor 114
Gomas 108
Gonadotropina coriónica humana
análisis tumoral 56
coriocarcinoma ovárico 381
marcador tumoral 55
seminomas 354

Gonadotropina coriónica humana ***(cont.)***
tumores de células germinales trofoblásticas 356357
tumores testiculares 357
Gonococos
artritis infecciosa 493
conjuntivitis 439
endocervicitis crónica 365
endometritis 370
infección vaginal 363
orquiepididimitis 350
prostatitis 358
uretritis 360
Gonorrea 238
Gota 491492
cristales de urato 75-76, 81, 491492
tendencia familiar 97
Gota por cristales de pirofosfato cálcico (seudogota) 491, 492
Granuloma 75-81
de colesterol 209
enfermedad de Crohn 228
eosinófilo 296, 468
espermático 351
Mycobacterium marinum (piscifactoria; piscinas) 81
periapical 201
piógeno 470
oral (épulis del embarazo) 196
pulmonar 180
purulento 109
reumatoide intrapulmonar 502
sarcoideo ***ver*** Sarcoidosis
tuberculoso (tubérculos) 76-77
Granuloma de la piscifactoria 81
Granuloma de las piscinas 81
Granuloma inguinal 360, 362
Granulomas de polvos de talco 81
Granulomatosis de Wegener 138
afección renal 334
C-ANCA 139
lesiones nasales 205
vasculitis pulmonar 161
Gránulos de azufre 376
Grasas dietéticas
absorción alterada 227
carcinogénesis 48
metabolismo 242
Grays (Gy) 115
Gubernaculum 350

Haemophilus ducreyi 360, 362
Halotano
hepatitis crónica 256
hepatotoxicidad 257
Hamartoma 46
bronquial 186
del iris 422
dérmico 470
mamario 390
pulmonar 186
retiniano 422
Helmintos 110-112
hepatopatía 253
intestinales 225
pulmonares 112
Hemangioblastoma familiar del sistema nervioso central 342, 423
Hemangioendotelioma 141
Hemangioma 141
capilar 446, 470
cavernoso 446, 470
cerebral 400
esclerosante 471
hepático 263
nasal 206
orbitario 446
Hemangiopericitoma 141
orbitario 446
Hemartrosis 122
Hematemesis 221
Hematocele de la túnica vaginal 352
Hematología 4, 5
Hematomas 122
cerebrales 403, 404, 406
subdurales 406
traumatismo del parto 421
Hematuria 319
enfermedad mesangial IgA (de Berger) 331
lesión glomerular 325
Hemianopsia bitemporal 299
Hemocromatosis 119, 247, 257-258
Hemodiálisis 480
Hemofilia A 96
Hemofilia B 96
Hemólisis 288-291
esplénica 291
microangiopática 291, 297
Hemopericardio 122, 148
aneurisma aórtico disecante 134
Hemoperitoneo 122
Hemopoyesis extramedular 288
hepática 264
Hemoptisis
bronquiectasias 167
cáncer del pulmón 183
Hemorragia 122
antes del parto 385
cerebral petequial 405
coágulo 443
en llama 443
extradural 406
intracerebral
hipertensión 136
malformaciones vasculares 141
síndrome de dificultad respiratoria neonatal 190
intracraneal 400, 403404
subaracnoidea 401, 404-405
hidrocefalia 404, 405, 407
traumática 406
subdural 406
Hemorragia intermenstrual 365
Hemorragias nasales (epístaxis) 205
Hemorroides 140, 238, 248
Hemosiderina 258
endometriosis 371
macrófagos alveolares 160
Hemosiderosis (hemocromatosis secundaria) 119, 247, 258
Hemotórax 122, 187
Mepar lobatum 253
Hepatitis 249-253
activa crónica 104, 254-255
aguda 242
alcohólica aguda 257
crónica 242, 254-256
crónica asociada a fármacos 256
crónica autoinmune (lupoide) 256
crónica lobulillar 255
crónica persistente 255
de células gigantes 264
fiebre amarilla 253
neonatal 259, 264-265
por citomegalovirus 253
por virus de Epstein-Barr 253
TORCH 265
Hepatitis A 250
Hepatitis B 250-251
antigenemia 139
antígeno circulante atrapado 325
cuerpos de inclusión 110
hepatitis crónica 255
hepatocitos en vidrio esmerilado 255
infección persistente 109
neoplasia 46, 47
Hepatitis C 251-252
hepatitis crónica 255
Hepatitis D 251
Hepatitis de células gigantes 264
Hepatitis E 252
Hepatoblastoma 265
Hepatocitos 242
en vidrio esmerilado 255
necrosis 247
regeneración 247
transformación en células gigantes 264
transformación grasa 28
Hepatoesplenomegalia
leucemia mieloide crónica 294
mielofibrosis 295
Herbicidas 119
Herencia autosómica dominante 91, 92-93
Herencia autosómica recesiva 91, 93-95
Herencia mitocondrial 97
Herencia recesiva ligada a X 91, 95-97
Herencia recesiva ligada al sexo 91, 95-97
Heridas de la cabeza 405-407
sordera 211
Heridas incisas 113
Heridas punzantes 113
Hernia de hiato 220
Herniación
cerebral 398-399
disco intervertebral 495
hernia de hiato 220
necrosis de la pared intestinal 235
Herniación de la amígdala cerebelosa 398-399
Herniación de la circunvolución del cíngulo 399
Hemiación diencefálica 399
Hemiación transtentorial 398
Heroína
adicción 118
nefropatía membranosa 328
ver también Drogadicción
Herpes genital 360
latente 109
Herpes gestacional 382
eosinófilos 460
Herpes labial 109, 193
Herpes zoster 109, 430
del trigémino 193
ver también Infección por Herpes zoster
Heterocigotos 91
Heteroplasmia 97
Heterotopía 420
cerebral 447
Hialina 17
Wialina de Mallory 10
Hibridación ***in situ*** 110
Hidátides de Morgagni 351
Hidatidosis ***(Echinococcus granulosus)***
hepatopatía 253
sistema nervioso central 413
Hidroacantoma simple 469
Hidroadenoma
de células claras 469
papilar 363
Hidroanencefalia 421
Hidrocarburos policíclicos 47
Hidrocefalia 407408
hemorragia subaracnoidea 404, 405, 407
quistes coloides 428
Hidrocele de la túnica vaginal 351-352
Hidrocortisona 309
Hidronefrosis 344
hiperplasia prostática benigna 358
válvulas uretrales posteriores 349
Hídrops fetal 289
Midrosálpinx 376
Hidroxiapatita 491
5-Hidroxitriptamina (5-HT)
síndrome carcinoide 154
tumores neuroendocrinos 233-235
Hierro
depósito (hemocromatosis) 119, 247, 257-258
generación de radicales libres 25
toxicidad 119
ver también Hemosiderina
Hígado
absceso 253
adenoma 263
amiloidosis 264, 510
angiosarcoma 264
biopsia 245
cáncer ***ver*** Carcinoma hepatocelular
células ***ver*** Hepatocitos
cirrosis ***ver*** Cirrosis
colestasis 246
desintoxicación 242
diabetes mellitus 264
duelas ***(Clonorchis sinensis)*** 253
enfermedad de células falciformes 290
enfermedades 242-265
destructiva crónica 254
encefalopatía 418
infantiles 264-265
metabólica 257-259
tóxica 256-257
enfermedades de depósito 247
función de almacenamiento 247
funciones 242
glucogenosis 247
hemangioma 263
hepatitis ***ver*** Hepatitis
infarto 248
infección bacteriana 253
infección por protozoos 111
infestación helmíntica 112
insuficiencia
aguda 243
crónica 260
encefalopatía 418
intoxicación por paracetamol 29, 32, 242, 257
intoxicación por paraquat 28, 119
investigación 245
metástasis 39, 263
necrosis 247
necrosis gomosa 30-31
nuez moscada (congestión venosa pasiva crónica) 143, 248
paludismo 253
patología multisistémica 264
sífilis 108
síntesis de la bilis 242
transformación grasa 28, 242, 257
trasplante 264
tumores 263-264
vasculopatías 248-265
Hígado de nuez moscada 143, 248
Hígado graso 28, 245, 257
Higroma quístico 141
Hiperbilirrubinemia
cirrosis biliar primaria 261
conjugada 244
no conjugada 244
ver también Bilirrubina
Hipercalcemia 307-308
cálculos renales 345
cáncer del pulmón 42, 184
hiperparatiroidismo primario 480
mieloma múltiple 295
nefrocalcinosis 339
tumores Óseos metastásicos 484
Hipercalciuria 345
Hipercapnia 160
bronquitis crónica 172
Hipercolesterolemia
diabetes mellitus 131
familiar 93, 512
Hipercromatismo nuclear 35
Hiperemesis del embarazo 381
Hiperesplenismo ***ver*** Esplenomegalia
Hiperglucemia 505
Hiperlipidemias 511-512
aterosclerosis 131
familiar combinada 512
síndrome nefrótico 319
Hiperoxaluria 345, 491
Hiperparatiroidismo
destrucción Ósea 477, 480
osteodistrofia renal 480
primario 307
secundario 308
insuficiencia renal crónica 319
Hiperplasia 12-15
clítoris 315
de células estimulantes del tiroides 302
de la corteza suprarrenal 309
endocervical microglandular 365
endometrial 13, 15, 48, 372
enfermedad reumatoide folicular 502
ganglios linfaticos 272
linfoide reactiva 216
amigdalitis 203
mama 389
nodular 15
nodular sebácea 204
paratiroidea 13, 308
preneoplásica 48
prostática benigna 358-359
regresión 15
sebácea 469
seudocarcinomatosa 457
suprarrenal congénita 315
tímica 284
tiroidea 301
Hiperpotasemia 319
Hiperqueratosis 449
Hipertensión 134-137
acelerada 135, 136
aneurisma aórtico disecante 133
ateroma 131
benigna 135
isquemia retiniana 442
nefrosclerosis 321
cerebral 136, 404
encefalopatía 405
feocromocitoma 136-137, 312
gestacional 382
lesión vascular 404
maligna 136
efectos renales 321
microinfartos renales 322
necrosis fibrinoide 321
nefropatía 136, 320, 321
portal 248-249
primaria (esencial) 135

pulmonar *ver* Hipertensión pulmonar secundaria 135, 136-137
tendencia familiar 97
Hipertensión arterial pulmonar 137
Hipertensión capilar pulmonar 137
Hipertensión intracraneal 398-399
hematoma subdural 406
Hipertensión pulmonar 160
bronquitis crónica 172
insuficiencia respiratoria 159
Hipertermia 114
Hipertiroidismo 301, 302-303
transitorio 315
Hipertrigliceridemia familiar 512
Hipertrofia 12-15
fibras musculares 432
músculo cardíaco 13
pared intestinal 13
regresión 15
ventricular izquierda 13, 136
Hipertrofia ventricular derecha 159
Hiperuricemia 491492
cálculos renales 345
nefropatía por uratos 339
Hiperviscosidad
mieloma múltiple 295
síndrome 281, 296
Hipoacusia *ver* Sordera
Hipoalbuminemia 319
Hipocalcemia 307-309
hiperparatiroidismo secundario 480
Hipoclorhidria 222
Hipoesplenismo 284-285
Hipófisis 298-300
ablación quirúrgica 19
Hipoglucemia
alteración de la producción de energía mitocondrial 24
lesión cerebral 401
Hipoparatiroidismo 308-309
Hipoplasia 19
del desarrollo 19, 82
médula Ósea 291
pulmonar 189
Hipoproteinemia 122
Hipospadias 360
Hipotálamo
hormonas 298-299
panhipopituitarismo 300
Hipotensión
lesión por calor 114
necrosis tubular aguda 320
ortostática idiopática (síndrome de Shy-Drager) 418
Hipotermia 115
maligna 437
Hipótesis de la proliferación clonal 132
Hipótesis trombogénica 132
Hipotiroidismo (mixedema) 303-304
hipotermia 115
infantil 315
Hipoxemia 159
síndrome de dificultad respiratoria aguda 173
Hipoxia 159
alteración de la producción de energía mitocondrial 24
enfisema 170
fetal 382
lesión cerebral 401, 405
lesión cerebral perinatal 420
policitemia 291
sensibilidad celular 32
Hirsutismo 314
Histamina 65
Histiocitoma
fibroso 447
fibroso maligno 471, 495
Histiocitoma cutáneo 470471
Histiocitosis 296
histiocitosis X *ver* Histiocitosis de células de Langerhans
Histocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X) 296, 468
orbitaria 447
Histopatología 4,6,7
Histoplasmosis
linfadenopatía 274
pulmonar 165, 166
reacciones tisulares 109
Historia clínica 1
Holoprosencefalia 420
Homocigotos 91
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
adenohipófisis 298
adenomas productores de ACTH 299
células de los islotes 314
hiperplasia corticosuprarrenal 309
secreción ectópica 184, 310
síndrome de Cushing 310
Hormona antidiurética (ADH; vasopresina)
defecto de producción 300
neurohipófisis 298
secreción inadecuada 184, 300
shock 129
Hormona estimulante del tiroides 300
Hormona folículo-estimulante 314
infertilidad 358
Hormona liberadora de gonadotropina 314
endometriosis 371
leiomiomas uterinos 375
Hormona liberadora de hormona luteinizante 360
Hormona luteinizante 314
síndrome del ovario poliquístico 377
Hormona tiroidea (HT)
adenohipófisis 298
déficit *ver* Hipotiroidismo
exceso *ver* Hipertiroidismo
Hormonas
crecimiento tumoral 4748
marcadores tumorales 55
secreción 298
secreción ectópica 42
Hormonas glucocorticoides 309
Hormonas mineralocorticoides 309
Hueso 476
cicatrización 72
displasia fibrosa 447
dolor
carcinoma metastásico 484
enfermedad de Osgood-Schlatter 487488
enfermedad de Paget 480
mieloma 485
efectos de la irradiación 117
enfermedad
infantiles 487488
lupus eritematoso sistémico 498
enfermedad de células falciformes 290
enfermedad metabólica 477480
fracturas *ver* Fracturas
infección *ver* Osteomielitis
metástasis 40, 483, 484
cáncer de la próstata 360
necrosis *ver* Necrosis avascular Ósea
quistes 487
remodelación 476
traumatismos 113
tumor de células gigantes (osteoclastoma) 484, 487
tumores 483487
fracturas patológicas 483
metales radiactivos 47
orbitarios 447

Ictericia 243-244
médica 246
neonatal 264-265
obstructiva (colestática) 244, 246, 268
quirúrgica 246
Ictiosis ligada a X 96
Ictus 401
pacientes jóvenes 402
Ileítis regional *ver* Enfermedad de Crohn
Íleo 238
Íleo rneconial 240
Impétigo 456
Índice de Reid 172
Índice mitótico 42
Índice nÚc1eo:citoplasma aumentado 35
Indometacina
gastritis aguda 221
inhibición de la vía de la ciclooxigenasa 66
Industria del caucho 46, 47
cáncer de la vejiga 347
Infarto 127-128
cerebral 401403
hemorrágico (venoso) 128
hepático 248
infartos biliares 261
intestino delgado 235
lacunar 401
nefropatía 128, 320, 322
pulmonar 161
rojo (de Zahn) 248
tronco del encéfalo 401
Infarto de miocardio 1, 2, 144149
alopurinol25
Infarto venoso 128
torsión testicular 351
Infartos del tronco del encéfalo 401
Infección
aparato respiratorio 161-167
bacteriana *ver* Infecciones bacterianas
diseminación 105
mecanismos de defensa 105
oportunistas 166-167, 412 413
por hongos *ver* Micosis
quemaduras 114
sistema nervioso central 408413
transplacentaria 382
vira1 *ver* Infecciones virales
y curación de las heridas 71-72
y enfermedad 105
Infección bacteriana 106-108
artritis 493
boca 194
bronquios-bronquiolos 162
cutánea 456
diabetes mellitus 335, 506-507
encefalitis 410
glándulas lagrimales 447
hepática 253
hipoesplenismo 284-285
inflamación granulomatosa 107
intestinal 225-226
linfadenitis aguda 272-273
mastitis 387
meningitis 408409
mielitis 410
osteomielitis 483
pericarditis 151
pielonefritis aguda 337
piógena 107
testicular 350
tracto urinario inferior 343
Infección de las vías respiratorias altas 212-213
Infección del tracto urinario
ascendente 337
defectos del tubo neural 420
embarazo 382
Infección estreptocócica
amigdalitis 203
artritis infecciosa 493
cutánea 456
faringitis 203
fiebre reumática 158
glomerulonefritis proliferativa difusa aguda 326
mastitis 387
meningitis aguda purulenta 408
paquimeningitis 409
quemaduras 114
Infección nosocomial *ver* Infección yatrógena
Infección por *Brucella*
aborto espontáneo 382
linfadenopatía 274
Infección por *Campylobacterjejuni*
artritis reactiva 493
intestinal 225
Infección por *Cryptosporidiumparvum* 225, 226
Infección por *Haemophilus*
artritis infecciosa 493
conjuntivitis 439
epiglotitis aguda 63
infección por VIH 101
pleuresía 189
Infección por *Haemophilus influenzae*
epiglotitis aguda 213
meningitis purulenta aguda 408
neumonía adquirida en la comunidad 164
Infección por *Leishmania* 457
visceral 253
Infección por *Leptospira* (enfermedad de Weil) 253
Infección por *Naegleria* 413
Infección por *Pseudomonas aeruginosa*
fibrosis quística 191
neumonía adquirida en el hospital 164
pleuresía 189
quemaduras 114
Infección por *Salmonella* 225, 226
artritis reactiva 493
osteomielitis 483
VIH 101
Infección por *Salmonella typhi* 225
Infección por *Toxoplasma*
aborto espontáneo 382
abscesos cerebrales 410
coroiditis 441
enfermedades de la retina 442
linfadenitis 216
linfadenopatía 273
SIDA 111, 412
sistema nervioso central 412, 413
sordera 211
Infección por *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas)
acalasia 219
miocarditis 150
sistema nervioso central 413
Infección por *Yersinia enterocolitica*
artritis reactiva 493
intestinal 225
linfadenopatía 274
respuesta granulomatosa 107
Infección por *chlamydias*
endometritis 370
orquiepididimitis 350
prostatitis 358
salpingitis 376
Infección por dermatofitos
cutánea 455
reacciones tisulares 109
Infección por papovavirus
cuerpos de inclusión 110
leucoencefalopatía multifocal progresiva 412, 414
Infección por virus del herpes zoster
encefalitis 412
infección del sistema nervioso central 411
latente 109, 410
oral 193
varicela-zoster *ver* Varicela
Infección por virus del papiloma humano
cáncer del cérvix 365-366, 368
condiloma acuminado 238, 360
genes de supresión tumoral 47
hibridación *in situ* 110
infección por VIH 101, 102
lesiones vulvares 362
neoplasia 47
papilomas laríngeos 214
proliferación celular 109
vaginitis 363
verrugas virales *ver* Verrugas virales
Infección vaginal por mycoplasma 363
Infecciones amebianas
abscesos cerebrales 410
colitis 226
conducto anal 238
hepatopatía 253
Infecciones estafilocócicas
diabetes 506
piel 456
vaginal 363
Infecciones micobacterianas
cutáneas 457
oportunistas 167
respuesta inflamatoria granulomatosa 75, 107
sistema nervioso central 412
Infecciones por *Shigella* 225
Infecciones por hongos 109
abscesos cerebrales 410
candidiasis *ver* Candidiasis
cutáneas 455
esofágicas 219
inflamación orbitaria 446
orales 193
otitis externa 208
pulmones 165
reacciones granulomatosas macrofágicas 76
sistema nervioso central 412413
subcutáneas 456
vulvares 361-362
Infecciones por parásitos 110-112
malabsorción 227
sistema nervioso central 413
Infecciones por protozoos 110-111
hepatopatía 253
intestinales 225
sistema nervioso central 111, 413
Infecciones torácicas recurrentes 191
Infecciones virales 109-110
bronquios-bronquiolos 162
cutáneas 453455
diabetes mellitus 505, 506-507
diagnóstico histológico 110
encefalitis-mielitis 410

Infecciones virales ***(cont.)***
hepatitis 250-253
intestinales 225
latentes 109
meningitis linfocíticas 409
necrosis celular 109
neumonitis intersticial 165
orales 193
orquitis 350
pericarditis 151
persistentes 109-110
sistema nervioso central 410412
tiroiditis 302
vulvares 361-362
Infecciones yatrogénicas (nosocomiales)
lesiones cutáneas 462
neumonía 164-165
neumotórax 188
Infertilidad
femenina
salpingitis 376
síndrome del ovario poliquístico 377
masculina 358
Infestación por gusanos 110
malabsorción 227
Inflamación
aguda (reacción inflamatoria aguda) ***ver*** Inflamación aguda
crónica 57, 72-81
granulomatosa 75-81
Inflamación aguda 57-72
activación endotelial 60-61
cambios vasculares 58
efectos clínicos 58
macrófagos 63
mediadores 58, 59
mediadores químicos 65-66
neutrófilos 59-62
permeabilidad vascular 67
reacciones celulares 59
reparación fibrosa (cicatriz colágena) 68, 69-72
resolución 68-69
tratamiento farmacológico 66
Inflamación-absceso periapical 200-201
Inhalación de humos 113
Inhibidores de la proteasa 170
Inmunocomplejos
endocarditis 155
glomerulonefritis membranoproliferativa 329, 330
glomerulonefritis proliferativa difusa aguda 326
glomerulopatías 325
lupus eritematoso sistémico 497, 498
nefropatía membranosa 327-329
ver también Hipersensibilidad: tipo III
Inmunodeficiencia 100-102
Inmunoglubilinas
exudado inflamatorio agudo 58, 59
mieloma 485
neoplasias de células plasmáticas 295
Inmunohistoquímica
diagnóstico tumoral 56
infecciones virales 110
linfoma 283
Inmunopatología 4, 7
Inmunosupresión
candidiasis oral 193
estomatitis herpética 193
infecciones parasitarias 111
infecciones virales 110
micosis del sistema nervioso central 412-413
neumonías oportunistas 166
tuberculosis 77
Insecticidas 119
Insuficiencia cardíaca 142-144
Insuficiencia cardíaca congestiva 143-144
Insuficiencia cardíaca derecha ***ver*** Cor pulmonale
Insuficiencia corticosuprarrenal 311
Insuficiencia renal ***ver*** Insuficiencia renal aguda; Insuficiencia renal crónica
Insuficiencia renal 322-323
Insuficiencia renal aguda 319
uratos 492
Insuficiencia renal crónica
amiloidosis 336
anemia 21
diabetes 507
eritropoyetina recombinante 21
hiperplasia de la glándula paratiroides 308
hipertensión 136
hipocalcemia 309
osteomalacia 479
Insuficiencia renal terminal 320, 326, 335
Insuficiencia respiratoria 159-160
tipo 1 ***ver*** Hipoxia
tipo 11 ***ver*** Hipercapnia
Insuficiencia ventricular izquierda 142-143
células de insuficiencia cardíaca 160
crónica resistente al tratamiento 149
estenosis-insuficiencia mitral 152-153
hipertensión 136
tras infarto de miocardio 148
Insulina 312
Insulinomas 313-314
Interferón 48
Interleuquina-1
adherencia de neutrófilos 61
bloqueo de receptores 62
cicatrización de heridas 72
efectos sistémicos 42
gota 492
inflamación aguda 66
secreción por macrófagos 75
Interleuquina-5 170
Interleuquina-8 66
Intestino ***ver*** Colon
Intestino
duplicaciones 239
enfermedad vascular 235-236
enfermedades 225-226
invaginación 240
metaplasia 222
seudoobstrucción 236
tumores 230-235
Intoxicación acuosa 300
Intoxicación por metales 118
Intoxicación por monóxido de carbono 119, 418
Intoxicación por plomo 118
anemia sideroblástica 288
neuropatías periféricas 430
Intususcepción 235, 240
Involución 12, 15
embrionaria fallida 82
fisiológica 18
Iridociclitis 440
Iritis 440, 441
Irradiación corporal total 116
Islotes de Langerhans 312
Isoniazida
anemia sideroblástica 288
hepatitis crónica 256
hepatotoxicidad 257
neuropatías periféricas 430
Isquemia
atrofia 19, 128
cerebral, diabetes 507
colon 235-236
lesión cerebral 401
miocárdica 144
oclusión vascular lenta 128
pared intestinal 235-236
renal 321
respuesta vascular 23-24
retiniana 442
y reparación celular 71

Kernicterus 265
Klebsiella
neumonía adquirida en el hospital 164
neumonía adquirida en la comunidad 164
neumonía lobar 163
pleuresía 189
Kuru 110
Kwashiorkor 120

Labio leporino 97, 193
Lactancia 387
Lactobacillus acidophilus 363
Lagunas hipertensivas 136
Laminina 40
Laringe 212-217
carcinoma 214-215
Laringitis 213
Lavado broncoalveolar 187
Leiomioma 45
aborto espontáneo 382
cervical 365
cutáneo 472
del intestino delgado 230
del miometrio 374-375
esofágico 220
estómago 223
Leiomiosarcoma 45
del estómago 225
del intestino delgado 230
paratesticular 351
uterino 375
Leishmaniasis visceral 253
Lentigo maligno 466
Lepra 81, 457
Leptomeningitis 408409
Lesión alveolar difusa 173, 174
Lesión axonal 405
Lesión celular subletal 26-28
Lesión eléctrica 117
Lesión por sobrecarga 113, 488, 494
Lesiones a saltos 228
Lesiones de los nervios craneales 504
Lesiones debidas a la deceleración 405
Lesiones deportivas 113, 494, 495
Lesiones expansivas 504
Lesiones fibroóseas orbitarias 447
Lesiones numulares 186
Lesiones por contragolpe 405
Lesiones por deceleración 113, 405
Lesiones por explosión 113
sordera 211
Lesiones por jet 151
Lesiones premalignas 48
Lesiones tendinosas 113, 494
Leucemia 45, 292-295
afección hepática 263
aguda linfoblástica 292-293
aguda no linfoblástica 293-294
crónica linfocítica 294
crónica mieloide (granulocítica) 52, 294-295
de células peludas 48, 294
Leucemia-linfoma de células T del adulto 282-283
Leucocitosis 291
Leucodistrofia 421
células globoides 421
desmielinización 414
metacrómica 421
neuropatía periférica 431
Leucoencefalitis hemorrágica aguda 405
Leucoencefalopatía multifocal progresiva 412, 414
Leucoma 440
Leucomalacia periventricular 421
Leucotrienos
asma 170
inflamación aguda 65, 66
Ligamentos, rotura 494
Linfadenitis
aguda 272-273
sífilis 107
Linfadenopatía
angioinmunoblástica 282
dermatopática 272
enfermedad de Crohn 273
generalizada persistente 101, 274
hiliar bilateral 503
infección por VIH 274
leucemia linfocítica crónica 294
reactiva 272
Linfangiomas orbitarios 446
Linfangitis carcinomatosa 186
Linfáticos
diseminación de la infección 105
exudado inflamatorio agudo 59
infección por protozoos 111
infestación helmíntica 112
invasión tumoral 39
melanoma maligno 468
pulmonares 186
Linfocitosis 291
Linfocitos
citotóxicos 53
diferenciación 278
eritema multiforme 460
inflamación crónica 74
liquen plano 460
ver también células B; células T
Linfogranuloma venéreo 360, 362
linfadenopatía 274
Linfoma 45, 274-284
afección hepática 263
amígdalas 203
biopsia 283
clasificación 278
clasificación de Kiel 278
enfermedad autoinmune crónica 48
enfermedad de Hodgkin 46, 274-277
etiología 284
extraganglionar (MALT) 283
gástrico 225
glándula lagrimal 448
graduación 278
investigación 283
maligno 217
mama 397
nasofaringe 206
no hodgkiniano 274-284
orbitario 446447
sistema nervioso central 427
supervivencia-pronóstioo 283
testículos 357
timo 284
tiroides 48
zona T 282
Linfoma de Burkitt 46, 282
orbitario 446
Linfoma de células B 279-282
centroblástico 281
difuso 279-280, 281
enfermedad celiaca 227
folicular 52, 279, 281
inmunoblástico 281
infección por VIH 102
intestino delgado 230
linfoblástico 282
linfocítico de células pequeñas 281
linfoplasmacitoide 281
Linfoma de células T 282-283
anaplásico de células grandes 283
cerebriforme 282
cutáneo 472
de alto grado 282-283
de bajo grado 282
inmunoblástico 283
linfoblástic0 283
linfocítico 282
pleomórfico (leucemia-linfoma de células del adulto) 282-283
Linfomas no hodgkinianos 274-284
amígdalas 203
Linfopenia 291
lupus eritematoso sistémico 498
Lípidos
hipótesis de la insudación 132
peroxidación de las membranas celulares
placas 129-130
Lipófagos 387
Lipofuchinosis ceroide 421
Lipofuscina (pigmento de desgaste) 16, 17
melanosis coli 237
Lipofuscinosis ceroide 421
Lipomas 45
cordón espermático 351
intestino delgado 230
intramuscular 495
subcutáneo 495
Lipopolisacárido de la pared celular bacteria 106
Lipoproteínas de alta densidad 131
Lipoproteínas de baja densidad 130, 131
Liposarcomas 45, 495
Liquen escleroso
pene 360
vulva 361
Liquen plano 452
linfocitos 460
oral 195, 196
vulva 361
Liquen simple crónico 361
Líquido cefalorraquídeo (LCR)
esclerosis múltiple 414
hidrocefalia 407408
meningitis crónica-granulomatosa 409
meningitis linfocítica 409
meningitis purulenta aguda 408
Listeria monocytogenes
aborto espontáneo 382
encefalitis-mielitis 410
meningitis purulenta aguda 408, 409
Litio 304
LSD 118
Lunares ***ver*** Nevos melanocíticos
Lupus eritematoso ***ver*** Lupus eritematoso sistémico
Lupus eritematoso sistémico 496-499
aborto espontáneo 382
afección orgánica 104
anomalías hematológicas 498
antígenos circulantes atrapados 325
artritis 491, 498
autoanticuerpos 104

autoinmunidad 104
criterios diagnósticos 496
discoide 195, 497
enfermedad glomerular 333, 498
epilepsia 498
erupciones cutáneas 497
estudio inmunológico 499
inmunopatología 7
lesiones orales 195, 498
nefropatía 333, 498
nefropatía membranosa 328
síntomas musculosqueléticos 498
trastornos neurológicos 498
vasculitis 137, 497
vasculitis linfocítica 140
vegetaciones de las válvulas cardíacas (endocarditis de Liebman-Sacks) 152
Lupus pernio 504
Lupus vulgar 457

Macrófagos
células de insuficiencia cardíaca 160
exudado inflamatorio agudo 58
formación de ateroma (células espumosas) 129, 130
formación de granulomas 75
formación de tubérculos 76-77
inflamación aguda 63
inflamación crónica 74-75
papel secretor 75
policariones 77
síndrome del shock endotóxico 106
Macroglobulinemia de Waldenstrom 281, 296
Maculopatía diabética 507
Madurella 456
Malabsorción
osteomalacia 479
postinfecciosa 228
síndromes 226-228
Malacoplaquia 358
Malaria ***ver*** Paludismo
Malformación de Arnold-Chiari de tipo II 420
Malformaciones arteriovenosas 141
hemorragia intracraneal 400
ictus 401
Malformaciones vasculares 141-142
Malrotación intestinal 239
Mama
absceso 387
cáncer 391-397
diagnóstico 396
diseminación 395
estadiaje 43, 395
estrógenos 4748
factores de riesgo 395-396
familiar 396
grasas dietéticas 48
intraductal 391-392
invasivo 37, 393-394
lobulillar 392
masculino 397
medular 394
mucoide (coloide) 394
pronóstico 395
tubular 394
enfermedades 387-397
hiperplasia epitelial preneoplásica 48
quistes 388-389
transformación fibroquística 388-389
tumores 390-397
Manchas color vino de Oporto 470
Manchas ((café con leche)) 422
Mandíbula 215
Marasmo 120
Marcadores tumorales 55
Masa apendicular 238
Masa diverticular 236
Masa tuboovárica 376
Masculinización 314
Mastitis 387
periductal (ectasia ductal) 388
Mastocitoma solitario 461
Mastocitos
asma 170
urticaria 461
Mastoiditis aguda 209
Mediastinitis 219
Mediastino
lesiones 187
tumores 284
Medicina de laboratorio 4-8
análisis del cariotipo 90
autoanticuerpos diagnósticos 104
cirrosis biliar primaria 262
enfermedades pulmonares 187
hepatitis crónica 255
hepatopatías 245
inflamación aguda 67
neuroblastoma 316
pancreatitis 269
vasculitis por hipersensibilidad 139
Médula de bambú 493
Médula espinal
atrofia del músculo esquelético 19
déficit de vitamina **B12** 287, 418
degeneración ósea combinada subaguda 121
traumatismos 406407
tumores metastásicos 423
Médula Ósea
células madre, clonas anormales 287-288
efectos de la irradiación 117
embolismo 127
hipoplasia 291
infiltración 288, 292
leucemia aguda 293
leucemia linfocítica crónica 294
leucemia mieloide crónica 294
mieloma múltiple 295, 296
supresión 21
trasplante 297
tratamiento con eritropoyetina recombinante 21
tumores 47
Médula suprarrenal 309
neuroblastoma 316
tumores 311-312
Meduloblastoma 427
Megacolon tóxico agudo 230
Megaesófago 219
Megauréter 344
hiperplasia prostática benigna 358
Melanoma lentigo maligno 467
Melanoma maligno 45, 466468
epidemiología 53
nasal 206
ocular 441
palpebral 440
radiación ultravioleta 115, 466-467
vulvar 363
Melanoma maligno de extensión superficial 467468
Melanoma maligno lentiginoso acral 467468
Melanosis coli 237
Melfalán 179
Membrana basa1 glomerular 317, 323-324
cambios estructurales 325
enfermedad anti-MBG 325
Membrana hialina 173, 174
Meninges, fibrosis 409
Meningioma 423424
orbitario 447
Meningitis 408409
absceso cerebral 410
criptocócica 412
crónica 409, 504
granulomatosa 409
hidrocefalia 407
linfocítica 409
SIDA 412
purulenta 63
purulenta aguda 408409
sordera 211
tuberculosa 409, 413
Meningocele 420
Meningomielocele 420
Menisco, desgarros 494
Menstruación retrógrada 371
Mercurio
intoxicación 118
neuropatías periféricas 430
Merlín 422
Mesangio 323-324
Mesotelioma maligno
peritoneal 239
pleural 179, 189
Metabolismo hidrocarbonado 242
Metabolismo lipídico 242
Metabolismo proteico 242
Metabolitos reactivos de oxígeno 24-25
Metaloproteinasas 41, 72
Metaplasia 12, 19-20
apocrina 388
endometrial 369
epitelio peritoneal 371
intestinal 222
Metaplasia escamosa 20
bronquitis crónica 172
cálculos renales 345
epitelio corneal 440
nasofaringe 206
Metaplasia ósea 20
Metástasis 37
cerebrales 40
fenómenos celulares 4041
hematógenas 39
hepáticas 39, 263
melanoma maligno 468
orbitarias 441, 447
patrones (huellas específicas) 41
pulmonares 40
sistema nervioso central 423
suprarrenales 40
vías 39-41
Metildopa
hepatitis crónica 256
hepatotoxicidad 257
Metotrexato
fibrosis intersticial 179
hepatotoxicidad 257
Mialgia 432
lupus eritematoso sistémico 498
Miastenia grave 437
autoinmunidad 103
Micosis fungoide 282, 472
Microabscesos de Monro 453
Microadenomas 300
Microaneurismas retinianos 442
Microatelectasia 160
Microbiología 4
Microcefalia 420
Microfilariasis 180
Microglía 398
Microscopía electrónica 56
Microsporum 455
intestinal 225
Mielitis 410
Mielocele 420
Mielofibrosis 295
Mieloma 485
afección tubular renal 339
múltiple 295, 485
Mielomatosis múltiple 485
Mielomeningocele 83
Mielopatía vacuolar 412
Miocardiopatías 149-150
dilatada (congestiva) 150
distrofia muscblar de Duchenne 434
hipertrófica 150
infantiles 157
restrictiva 151
Miocardio
atrofia parda 17
isquemia 144
Miocarditis 150, 158
Miocarditis de células gigantes 150
Miocarditis tifoidea 150
Mioglobina 56
Miometrio 374-375
hiperplasia-hipertrofia, embarazo 13
involución ***post partum*** 18
Miopatía 432
atrofia de fibras de tipo 2 435
carcinomatosa 435
congénita 433
endocrina 435
inflamatoria 435
mitocondrial 435
proximal, cáncer del pulmón 184
relacionada con tumores 42
secundaria 435
Miositis, cuerpos de inclusión 435
Miotonía 437
Mitogénesis 72
Mixedema ***ver*** Hipotiroidismo
Mixoma auricular 150
Mola hidatiforme 384-385
Molécula de adherencia celular vascular 1 (VCAM-1) 61
Molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1) 61
Molécula de adherencia leucocitaria endotelial 1 (ELAM-1; Selectina E) 61
Moléculas de adherencia celular
adherencia de neutrófilos 61
y metástasis 4041
Molusco contagioso 454
cuerpos de inclusión 110
Monocitosis 291
Monómeros de cloruro de vinilo 264
Mononeuritis múltiple 504
Mononeuropatía 428
Mononucleosis infecciosa (fiebre glandular) 193, 216
Morfea 500
Mosaicismo **88**
Mucina epitelial polimorfa 56
Mucoceles (quistes de retención mucosa) 197-198
apéndice 238
vesícula biliar 267
Mucolipidosis 511
Mucopolisacaridosis 95, 421, 511
Mucormicosis 413
Muerte cardíaca súbita 148
valvulopatía aórtica 153-154
Muerte somática 33
Músculo esquelético 432433
atrofia 432
denervación 19
desuso 19, 478, 495
envejecimiento 18
heridas 495
hipertrofia 13
infestaciones helmínticas 112
poliarteritis nodosa 139
Músculo
biopsia 432
enfermedades 432437
enzimas 432
trastornos funcionales 437
trastornos neurogénicos 436
ver también Músculo esquelético
Mutación
espontánea 93
radiación corporal total 116
Mycobacterium avium-intracellulare 1
Mycobacterium balnei 457
Mycobacterium bovis 81
Mycobacterium leprae 81, 457
respuesta inflamatoria granulomatosa 75, 107
sistema nervioso periférico 430
Mycobacterium marinum 81
Mycobacterium scrofulaceum 81
Mycobacterium tuberculosis
infección cerebral 413
meningitis crónica-granulomatosa 409
necrosis caseosa 30-31
neumonía 164
osteomielitis 483
respuesta inflamatoria granulomatosa 75, 107
tuberculosis pulmonar 76-80
Mycoplasma pneumoniae 164

Nariz 204-206
sífilis 108
Nariz en silla de montar
sífilis 108
traumatismo 204
Nasofaringe 206
Necrobiosis lipoidea 81, 462
Necrólisis epidérmica tóxica 462
Necrosis 23, 26, 29-31
apéndice (apendicitis gangrenosa) 238
caseosa 30-31, 77
celular 109
células hepáticas 247
coagulativa 30-31, 127
congelación 114
enzimas sanguíneas 32
glioblastomas 425
gomosa 30-31, 108
hemorrágica 30-31, 128
hepatocitos 247
laminar cortical 402
lupus eritematoso sistémico 498
muscular 433
Ósea avascular 108, 482
por licuefacción 30-31
reperfusión 25
segmentaria 321
sífilis terciaria (gomas) 30-31, 108
Necrosis cortical renal 322
Necrosis del ovillo glomerular 322
glomerulonefritis segmentaria y focal 332
Necrosis fibrinoide 30-31
hipertensión maligna 321
radiaciones 116
Necrosis gomosa 30-31

Necrosis grasa 30-31
mama 387
pancreatitis 268
Necrosis papilar 343
diabetes mellitus 335-336, 507
Necrosis por licuefacción (colicuativa) 30-31
Necrosis por reperfusión 25
Necrosis segmentaria del ovillo glomerular 321
Necrosis tubular
aguda 320, 338-339
uratos 492
Nefritis
intersticial 339, 492
lupus 498
púrpura de Henoch-Schonlein 332
radiación 339
Nefroblastoma (tumor de Wilms) 342-343
Nefrocalcinosis 339
Nefroesclerosis hipertensiva benigna 136, 321
Nefronas 317
Nefronoptisis 349
Nefronoptisis juvenil familiar 349
Nefropatía
diabética 335-336, 507
membranosa 327-329, 333
lupus eritematoso sistémico 333
por analgésicos 339
uratos 339
Nefropatía intersticial 336-339
Nefropatía poliquística del adulto 93, 348-349
Nefrosclerosis hipertensiva benigna 136, 321
Nefrosis lipoide (enfermedad de cambios mínimos) 332
Neisseria gonorrhoeae 360
Neisseria meningitidis 409
Nematodos 110
Neoplasia intraepitelial cervical 366-367
infección por VIH 101, 102
Neoplasia intraepitelial cervical glandular 367
Neoplasia intraepitelial del pene 360
Neoplasia intraepitelial vulvar 362
Neoplasias ***ver*** Tumores
Neovascularización 442
Nervio óptico
atrofia 442
gliomas 422, 447
Nervios
atrapamiento 430
compresión 430
enfermedad de Paget del cráneo 480
tumores Óseos metastásicos 484
diseminación de infecciones 105
poliarteritis nodosa 139
Neumoconiosis 177-178
Neumoconiosis de los mineros del carbón 177-178
Neumonía 162-165
adquirida en el hospital (nasocomial) 164165
adquirida en la comunidad 164
aspiración 165
atípica 164, 165
Candida 165, 166
clasificación 162
criptocócica 165
intersticial linfocítica 102
lobular 68-69, 163
oportunista 166-167
viral 164
Neumonía por ***Legionella*** 164, 166
adquirida en el hospital 165
Neumonía por ***Pneumocystis carinii***
niños con SIDA 102
oportunista 167
SIDA 111
Neumonitis
alérgica extrínseca (hipersensibilidad) 177
intersticial
aguda 165
crónica idiopática (alveolitis fibrosante criptogenética) 177
descamativa 177
linfocítica 167
usual 177
Neumopatía intersticial 175-179
Neumotórax 187, 188
Neuralgia del trigémino 193
Neurilemonas ***ver*** Schwannomas
Neuroblastomas
anomalías citogenéticas 52
cerebral 427
médula suprarrenal 316
Neurocitomas centrales 427
Neurofibroma 471
esofágico 220
nervios periféricos 431
nodular 431
orbitario 447
partes blandas 495
plexiforme 431
Neurofibromatosis 1 (síndrome de Von Recklinghausen) 54, 93, 422, 471
Neurofibromatosis 2 (neurofibromatosis bilateral del acústico) 93, 422
Neurofibromina 422
Neurohipófisis 298
enfermedades 300
Neuroma
acústico 211, 422
amputación 431
postraumático 431
Neuronas, cromatólisis 398
Neuronopatía bulboespinal ligada a **X** 92
Neuropatía 428-431
desmielinización inmunitaria aguda 430
diabética ***ver*** Diabetes mellitus: neuropatía
focal periférica 428
hipertrófica 430
periférica ***ver*** Neuropatía periférica
relacionada con tumores 42
tóxica 430
Neuropatía periférica 431
alcoholismo 118, 418-419, 430
cáncer del pulmón 184
diabetes 507
Neutrófilos 60
colitis ulcerosa 229
dermatitis herpetiforme 460
disminución (neutropenia) 291
emigración 58, 60, 62
endotelio 60-61
enzimas lisosómicas 62
exudado inflamatorio agudo 58
factores quimiotácticos 60-61
fagocitosis 62
glomerulonefritis proliferativa difusa aguda 327
inflamación aguda 59-62
marginación 58, 60
meningitis purulenta aguda 408
necrosis tisular local 107
pielonefritis 337.
psoriasis 453
síndrome del shock endotóxico 106
vasculitis por hipersensibilidad 138, 139
Neutropenia 291
Nevo de Spitz (juvenil) 465
Nevo en fresa 470
Nevo melanocítico (lunar) 465-466
azul 465
compuesto 465
conjuntival 440
de Spitz 465
de unión 465
displásico 466
en fresa 470
intradérmico 465
uveal 441
vulvar 363
Nevos azules 465
Niños
corteza suprarrenal 315-316
enfermedades del oído 212
enfermedades endocrinas 315-316
enfermedades Óseas 487488
enfermedades pulmonares 189-192
hepatopatía 264-265
miocardiopatías 157
SIDA 102
síndrome nefrótico 336
Nitratos-nitritos 47, 48
Nitrofurantoína
eosinofilia pulmonar 180
hepatitis crónica 256
Nitrosaminas 47
adenocarcinoma gástrico 223
Nódulo de Troisier 217
Nódulos de Aschoff 158
Nódulos de Kimmelstiel-Wilson 335
Nódulos de Picker 451
Nódulos de Virchow 224
Nódulos del cantante 214
Nódulos reumatoides 81, 491, 501-502
Noradrenalina 309
Nutrición
carcinogénesis 48
curación de heridas 71
fibra dietética 48
grasa ***ver*** Grasas dietéticas
tuberculosis 77
y enfermedad 120-121

Obesidad 120
cardiopatía isquémica 131
Obstrucción de la unión pelvicoureteral 344
Oclusión de arterias cerebrales 401, 404
Oftalmitis simpática 446
Oídos 207-212
efectos de la irradiación 117
lóbulo accesorio 212
seromucotímpano 209, 210, 212
tumores 212
Ojos 438-448
anatomía 438
efectos de la radiación 117
enfermedad de células falciformes 290
infestaciones helmínticas 112
sarcoidosis 504
síndrome de Alport 348
traumatismos 446
Oligoastrocitoma 426
Oligodendrocito 398
Oligodendroglioma 426
Oligohidramnios 189
Oliguria 319
necrosis tubular aguda 339
Oncocitoma 341
Oncocitomas renales 341
Oncogenes 34, 49-50
cáncer de la mama 395
cáncer del pulmón 184
Onfalocele 239
Órbita 446448
congelada 447
Oreja en coliflor 207
Orejas de murciélago 212
Órgano de Zuckerkandl 312
Organofosfatos 119
Orofaringe 203
Orquidectomía 360
Orquidopexia 350
Orquiepididimitis 350
tuberculosa 338
Orquitis 350
Osteítis fibrosa quística 480
Osteoartritis 488-490
uso articular repetitivo 494
Osteoartropatía hipertrófica pulmonar 184
Osteoblastoma benigno (osteoma osteoide gigante) 486
Osteoblastos 476
reparación Ósea 72
Osteoclastoma (tumor Óseo de células gigantes) 484, 487
Osteoclastos 476
Osteocondritis 108
Osteocondroma benigno (exóstosis recubierta de cartílago) 486
Osteodistrofia renal 477, 480
Osteogénesis imperfecta 93, 483, 487
Osteoide 72
Osteoma osteoide 484, 486
gigante (osteoblastoma benigno) 486
Osteomalacia 477, 478-479
déficit de vitamina D 121, 476
fracturas patológicas 483
hemodiálisis 480
hipofosfatémica (raquitismo resistente a la vitamina D) 96, 340
insuficiencia renal crónica 479
Osteomas 45
marfil 486
osteoide ***ver*** Osteoma osteoide
Osteomielitis 483
tuberculosa 493
Osteoporosis 477-478
fracturas patológicas 477, 483
lupus eritematoso sistémico 498
Osteosarcoma 45, 484, 485
enfermedad de Paget 480
Otitis externa 207, 208
cuerpo extraño 212
sordera 211
Otitis media 208-209
absceso cerebral 410
con derrame (serotímpano) 209, 210, 212
crónica supurativa 209
infantil 212
sordera 211

Otosclerosis 210
Ovarios 314, 376-381
efectos de las radiaciones 117
mucinosos 379
poliquísticos 377
tumores endometrioides 379
tumores epiteliales 378
tumores serosos 378
Oviiios neurofibrilares
distrofia miotónica 434
enfermedad de Alzheimer416
Óxido nítrico
inflamación aguda 66
prevención de trombosis 123
secreción por el endotelio 61
síndrome del shock endotóxico 106
Oxifenisatina 256
Oxitocina 298

P-selectina **6**1
Pabellón auricular
enfermedades adquiridas 207
malformaciones congénitas 207, 212
Paladar hendido 97, 193
Paludismo 110
hepatopatía 253
sistema nervioso central 413
Pancarditis reumática 158
Pancitopenia
anemia aplásica 287
esplenomegalia 284
Páncreas
adenocarcinoma 270-271
atrofia 270
diabetes mellitus de tipo 1 505
enfermedades 268-271
malabsorción 226, 227
tejido endocrino 312-314
tumores 270-271
Pancreatitis 227, 268-270
Panencefalitis esclerosante subaguda 410
Panhipopituitarismo 300
Pannus 491
Papiledema 399, 443
hipertensión intracraneal 399
Papiloma 45
amigdalino 203
conjuntival 440
de células de transición 206
invertido 206
laríngeo 214
mamario ductal 390
nasal 206
plexo coroideo 426
Papilomatosis laríngea juvenil 214
Paquigiria 420
Paquimeningitis 409
Paracetamol (acetamenofén)
hepatitis crónica 256
hepatotoxicidad 29, 32, 242, 257
necrosis centrolobulillar 247
Parafimosis 360
Paraganglioma 212
Parálisis bulbar progresiva 415
Parálisis periódica 437
Parálisis periódica hiperpotasémica 437
Paramiotonía congénita 437
Paraplejia 407
defectos del tubo neural 420
Paraquat 28, 119
Paraqueratosis 452
Parathormona (hormona paratiroidea, PTH) 306, 309
formación de hueso 476
Paresia inmunitaria 295
Párpados 439440
carcinoma basocelular 440, 448
Parvalbúmina 24
Patogenia de la enfermedad 1, 3
Patología diagnóstica ***ver*** Medicina de laboratorio
Patología especial 4
Patología molecular 4
Patología química 4, 5, **6**
Patología tubotimpánica 209
Pelagra 121
Pelvis renal
carcinoma de células transicionales 347
obstrucción 344
Pene 360
Pénfigo vulgar
acantolisis 457-458

esofagitis 219
oral 195
Penfigoide
eosinófilos 460
oral 195
Penicilamina
lesión tubular renal 334
nefropatía membranosa 328
Penicilina 180
Péptido intestinal vasoactivo (VIP) 314
Perforación timpánica 208-209
Pericardio
derrame seroso 65, 158
exudado fibrinoso 64
roce pericárdico 64
Pericarditis
aguda 151
infarto de miocardio 148
bacteriana 151
cáncer del pulmón 184
icmunitaria 151
maligna 151
posquinírgica 151
reumática 158
urémica 151
Pericondritis 108
Periodontitis crónica 202
Peritoneo 238-239
tumores 239
Peritonitis 105, 238
Peróxido de hidrógeno 25
Personalidad 131
Petequias 122, 461
Pezón
accesorio (politelia) 397
adenoma 391
carcinoma escamoso 397
enfermedad de Paget 394, 397
Picnosis 29
Pie de atleta 455
Pie de Madura 456
Piel
angiosarcomas 470
biopsia 475
de naranja 395
dermatitis *ver* Dermatitis
efectos de la radiación 117
enfermedades ampollosas 457463
exantemas 382
infecciones 453457
infestaciones helmínticas 112
luz ultravioleta 47
quistes 469
sarcoidosis 504
sífilis 107
traumatismos 113
tuberculosis 457
tumores 463469
Pielitis 343
Pielonefritis
aguda 337
crónica 337-338
diabetes mellitus 335-336, 507
hipertensión 136
infección del tracto urinario inferior 343
tuberculosa 338
válvulas uretrales posteriores 349
Piemia portal 253
Pigmentación, labios-mucosa oral 196
Pigmento por desgaste (lipofuscina) 16, 17
Pilomatrixoma 469
Pinguécula 439440
Pioderma gangrenoso 138
Piometrio 370
Pionefrosis 343
Piosalpinx 376
Pirosis 218
Pitiriasis rosácea 453
Pitiriasis versicolor 455
Pityrosporum 451
Placa bacteriana (dientes) 199-200, 202
Placas ateromatosas 144-145
Placas seniles 416
Placenta
abruptio 385
anomalías 383
infección transplacentaria 382
previa 386
Plaquetas 296-297
Plasmina
inflamación aguda 66
inhibición de la cascada de la coagulación 123
Plasmocitoma 296
cerebral 427
solitario 485
Plasmodium esp. 111
Plasmodium falciparum 413
Platelmintos 110
Pleomorfismo 35
Pleomorfismo nuclear 35
Pleura 187-189
carcinoma metastásico 189
derrame 187, 188
infecciones 105
investigación 188
placas 189
tumores 48
Pleuresía 163, 189
Pneumococcus esp.
neumonía adquirida en el hospital 165
neumonía lobar 163
Podocitos 323-324
Poliarteritis nodosa 138, 139
enfermedad glomerular 334
lesiones vasculíticas 461
microscópica 322, 334
P-anca 139
Policitemia (eritrocitosis) 160, 291
enfermedad de von Hippel-Lindau 423
infarto cerebral 402
Policitemia rubra vera 291, 295
Polidipsia 300
Polimastia 397
Polimiositis 435
afección orgánica 104
autoinmunidad 104
Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción 99
Polineuropatía 428
Poliodistrofia difusa 412
Polipéptido pancreático 312
Poliposis adenomatosa familiar del colon 54, 232
gen supresor tumoral APC 50
herencia 93
Pólipos
cervicales 365
del colon 231
ver también Poliposis adenomatosa familiar del colon
endometriales 371
granulación inflamatoria crónica 209
gástricos 223
nasales 204-250
orales 196
Poliquistosis renal
del adulto 93, 348-349
infantil 349
Polirradiculoneuropatía
desmielinizante crónica 430
postinfecciosa aguda (síndrome de Guillain-Barré) 430
Politelia 397
Poliuria
diabetes insípida 300
insuficiencia renal crónica 319
necrosis tubular aguda 339
nefrocalcinosis 339
PoZyposis coli ver Poliposis adenomatosa familiar del colon
Porencefalia 420, 421
Porfiria 431
Poroma ecrino 469
Portadores de enfermedades genéticas 91, 94
Poxvirus 454
Prealbúmina 431
Preeclampsia 137
Prematuridad 189-190
Presbiacusia 211
Presión venosa yugular elevada 143
Proctitis 229
Producción alterada de energía mitocondrial 23-24
Productos químicos agrícolas 119
Progestágenos 365
Progesterona 314
Prolapso de la mucosa del esfínter anal 236
Prolapso rectal 240
Proptosis 446
Prostaciclina (PGI,)
inflamación aguda 66
prevención de trombosis 123
secreción por el endotelio 61
Prostaglandinas
asma 170
inflamación aguda 65, 66
Próstata 358-360
cáncer
adenocarcinoma 358, 359-360
metástatis osteoescleróticas 484
testosterona 48
hiperplasia nodular 15
Prostatitis 358
tuberculosa 338, 358
Proteasas 75
Proteína ácida fibrilar glial 56
Proteína C
anticoagulación 123
ausencia congénita 124
Proteína C reactiva 67
Proteína de Bence-Jones 295, 296
mieloma 339
Proteína precursora del Alzheimer (PPA) 417, 509
Proteína S
anticoagulación 123
ausencia congénita 124
Proteínas ***ras*** 184
Proteínas de fase aguda 67
Proteínas del golpe de calor 10
Proteíncinasas 24
Proteinuria 319
amiloidosis 336
diabetes 507
enfermedad mesangial IgA (de Berger) 331
glomerulosclerosis focal 332
nefropatía membranosa 327
patología química 6
preeclampsia 382
Proteoiisis 10
Proteus esp.
infección del tracto urinario inferior 343
neumonía adquirida en el hospital 164
prostatitis 358
Protooncogenes 21, 50
Protrombina 123-124
Prueba de aglutinación con látex 502
Prueba de exhalación de urea 222
Prueba de Rose-Waaler 502
Prúrigo nodular 451
Prurito
cirrosis biliar primaria 261
ictericia 244
vulvar 361
Psicosis de Korsakoff 419
Psicosis maniaco-depresiva 97
Psittacosis 166
Psoriasis 452-453
artropatía 493
tendencia familiar 97
Pterigion 440
Pulmón
absceso 65
causas 167
complicaciones 167
neumonía por aspiración 165
Staph. aureus 164
adenocarcinoma 181, 182
biopsia 187
cáncer 181-186
adenocarcinoma 181, 182
amianto 48
anaplásico de células grandes 181, 183
anaplásico de células pequeñas (células de avena) 181, 183, 185
bronquoalveolar 182-183
células escamosas 181, 182
de células no pequeñas 181, 185
diagnóstico 184
diseminación 182
epidemiología 53
estadiaje TNM 184185
hipercalcemia 42
metastásico 40
patología molecular 184
síndromes extrapulmonares no metastásicos 184
síntomas 183
sobre cicatriz 182
sustancias radiactivas 47
tabaco 46, 47, 181
tasas de supervivencia 185
tumores centrales (hiliares) 181
tumores neuroendocrinos 186
tumores periféricos 181
colapso (atelectasia) 160
efectos de la radiación 117
émbolos 126, 161
enfermedad de células falciformes 290
enfermedad granulomatosa 180
enfermedad intersticial 175-179
enfermedad restrictiva 173-180
enfermedad reumatoide 502
enfermedades relacionadas con el amianto 48, 179, 189
fibrosis intersticial *v.* Fibrosis intersticial
fibrosis masiva progresiva 178
hamartomas 186
infección por protozoos 111
infestación helmíntica 112
neumopatía obstructiva 168-173
niños 189-192
panal ver Pulmón en panal
patologia vascular-hemodinámica 160-161
sarcoidosis 504
sepsis 410
técnicas diagnósticas 187
tumores metastásicos 184, 186
Pulmón del aficionado a los pájaros 177
Pulmón del granjero 177
Pulmón en panal 176
esclerosis sistémica 500
Pulpitis 200-201
Púrpura 122, 461
trombótica trombocitopénica 297
vasculitis de hipersensibilidad 138, 139
Púrpura de Henoch-Schonlein
microinfartos renales 322
nefritis 332
vasculitis por hipersensibilidad 137, 138
Pus 62, 107
empiema (espacio pleural) 187, 189
Pústulas psoriásicas 453
Putrefacción 33

Queilitis angular 286
Queloides 207, 471
Quemadura solar 115
Quemaduras 113-114
lesiones eléctricas 117
Quemodectoma 215
Queratina
colesteatoma 209
material extraño endógeno 76, 81
Queratinocitos
curación de quemaduras 114
degeneración reticular 458
Queratitis 440
déficit de vitamina B,, 121
Queratoacantoma 473
Queratoconjuntivitis seca 502
Queratocono 440
Queratomalacia 121
Queratoquistes odontogénicos 202
Queratosis
actínica (solar) 207, 464
del fumador 214, 215
friccional 196
seborreica (verruga seborreica) 473
Quilomicronemia familiar 512
Quilotórax 187
Quimiotaxis
cicatrización de las heridas 72
neutrófilos 60-61
Quimioterapia 179
Quinina 289
Quiste
aracnoideo 428
broncogénicos 189
branquial 217
chocolate 371
cutáneo 469
cuerpo lúteo 377
de inclusión con revestimiento mesotelial 376
de la glándula de Meibomio 439, 448
del conducto tirogloso 217
dental 202
dentígeno 202
dermoide 447
sistema nervioso central 428
epidermoide 76, 81, 469
epididimario (espermatocele) 351
glándula lagrimai 448
glándulas de Bartholino 362
laríngeo 214
mamarios 388-389
Óseo aneurismático 487

Quiste *(cont.)*
ovárico 376-377
párpados 440
periodontal 202
pilar 469
renal 348-349
retención mucosa ***ver*** Mucoceles
sistema nervioso central 428
teca-luteínico 377
trompa de Falopio 376
vulvar 362
Quiste de Meibomio 439, 448
Quiste de retención mucosa ***ver*** Mucocele
Quiste del conducto tirogloso 217
Quistes branquiales 217
Quistes broncogénicos 189
Quistes de chocolate 371
Quistes dentígeros 202
Quistes epidermoides 76, 81, 469
Quistes tecaluteínicos 377

Rabdomiomas 45, 150, 423
Rabdomiosarcomas 45
del músculo esquelético 495
del oído 212
orbitarios 447
paratesticulares 351
vaginales 364
Radiación ***ver*** Radiación ultravioleta
Radiación ultravioleta
lesión cutánea 115
melanoma maligno 115, 466-467
neoplasia 115
síntesis de vitamina D 478
tumores cutáneos 47
Radiaciones
anomalías cromosómicas 87
corporal total 116
exposición 115-116
fibrosis intersticial 179
hipertensión portal 249
lesión vascular 116
lesiones por 115-117
nefritis por radiaciones 339
síndrome por radiación 116
transformación neoplásica 47
y cicatrización de heridas 72
ver también Radiación ultravioleta
Radiaciones ionizantes ***ver*** Radiaciones
Radicales hidroxílicos 25
Radicales libres
eliminación 24-25
envejecimiento 33
generación 25
Radiculopatía 428
Radón 116
cáncer del pulmón 181
Ránula 198
Raquitismo 478
déficit de vitamina D 131
resistente a vitamina D (osteomalacia hipofosfatémica) 96, 340
Raquitismo resistente a vitamina D 96, 340
Reacción de injerto frente a huésped 297
Reacción en cadena de la polimerasa 98
infección viral 110
Reacción inflamatoria granulomatosa
bacterias 107
ganglios linfaticos 272, 273-274
micosis 109
Reacciones de fotosensibilidad 497
Reacciones de hipersensibilidad 102-103
neumonitis (neumonitis alérgica extrínseca) 177
tipo 1 102
asma 170
conjuntivitis 439
dermatitis atópica 207, 451
infecciones parasitarias 111
rinitis alérgica 204
tendencia familiar 97
tipo II 102
tipo III 102
antígenos bacterianos 106
neumonitis alérgica extrínseca 177
ver también Inmunocomplejos
tipo IV (de tipo inmunitario) 102
antígneos bacterianos 106, 107
infecciones parasitarias 111
neumonitis alérgica extrínseca 177
sífilis 107, 108
tuberculosis pulmonar 76
vasculitis 137, 138-139
Receptor de factor de crecimiento epidérmico 184
Receptores de glutamato 401
Recesión gingival 202
Red trabecular 443-444
Reflujo vesicoureteral
pielonefritis 337
uréteres bífidos 349
Región glótica 212-213
tumores 214-215
Región supraglótica 212-213
tumores 214-215
Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística 192
Regurgitación aórtica 153-154
Renina 317
Reparación fibrosa 57
Resistencia a la insulina 505
Respuesta tisular ante la lesión 57-81
Retículo endoplásmico 27
Retina 442-443
desprendimiento 443
diabetes 507
Retinitis pigmentosa 442
Retinoblastoma 54, 93, 443
genes supresores tumorales 50
Retinoblastoma familiar ***ver*** Retinoblastoma
Retinopatía
diabética 442, 507
pigmentaria 442
Rianodina 437
Rickettsia, encefalitis-mielitis 410
Rifampicina 244
Rinitis 204-205
Rinitis alérgica 204
Rinofima 204, 474
Riñón 317-343
absceso perinéfrico 337
adenocarcinoma 341-342
adenomas 341
agenesia 83, 347-348
amiloidosis 336, 510
angiomiolipoma 341
apolillado 322
biopsia por punción 7, 325
cálculos 345
carcinoma de células claras 342
de la esclerodermia aguda 500
diabetes mellitus 335-336, 507
displasia 83, 347-348
efectos de la radiación 117
en esponja medular 349
en herradura 348
enfermedad de células falciformes 290
enfermedad quística 348-349
enfermedades congénitas 347-349
esclerosis sistémica 500
estado terminal 320, 326, 335
fibroma 341
funciones 317
hiperplasia vicariante 15
hipertensión 136, 320, 321
infarto 128, 320, 322
insuficiencia ***ver*** Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica
isquemia 321
lupus eritematoso sistémico 498
microinfartos 322
necrosis caseosa 30-31
necrosis coagulativa 30-31
nefronas 317
oncocitoma 341
poliarteritis nodosa 139
poliquístico ***ver*** Poliquistosis renal
trasplante 340-341
tumores 341-343
vasculopatías 320-323
ver también Glomerulopatía; Nefritis; Nefropatía
Rosácea 204, 474
Rotavirus 225
Rubéola
aborto espontáneo 382
cataratas Congénitas 442
infección del sistema nervioso central 411
malformaciones cardíacas congénitas 155
sordera 211
Rubeosis iridis 507

Salpingitis 376
endometritis 370
Sangre
enfermedades 286-297
gases 159
infecciones por protozoos 111
presión
disminuida ***ver*** Hipotensión
elevada ***ver*** Hipertensión
regulación 135
Sarcoidosis 180, 502-504
diabetes insípida 300
efectos musculares 435
glándulas lagrimales 448
granulomas 81, 462
hígado 264
linfadenopatía 273
nasal 205
panhipopituitarismo 300
Sarcoma
de Ewing ***ver*** Sarcoma de Ewing
de Kaposi 46, 102, 142, 470
estómago 225
estromal endometrial 374
mama 397
paratesticular 351
Sarcoma de Ewing 46, 484
anomalías citogenéticas 52
Sarcoptes scabiei 457
Sarna 457
Schwannoma benigno (neurilemoma)
antiguo 472
cutáneo 472
de nervios periféricos 431
de partes blandas 495
del octavo par craneal (neuroma del acústico) 211, 212, 422
esofágico 220
orbitario 447
Schwannoma del nervio vestibulococlear 211, 212, 422
Schwannomina (merlina) 422
Secuelas 3
Secuencias inestables de repetición de trinucleótidos 92
Secuestro broncopulmonar 189
Seminomas 284, 352, 354
diseminación 357
Seno preauricular 212
Senos de Aschoff-Rokitansky 267
Senos frontales ausentes 191
Septicemia 105
insuficiencia corticosuprarrenal 311
miocarditis 150
pielonefritis 337
síndrome de dificultad respiratoria aguda 174
Seromucotímpano 209, 210, 212
Serratia esp. 164
Seudogota 491, 492
Seudomixoma peritoneal 239
Seudoparkinsonismo vascular 402
Seudoquiste pancreático 269
Seudotumores orbitarios 446
Shock 128-129
cardiogénico 128, 142
Shock anafiláctico 128
Shock hipovolémico 128
quemaduras 113
Shock neurogénico 128
Shock obstructivo 128
Shock septicémico 128
Sialadenitis crónica 199
Sialolito 198
SIDA 100-102
esofagitis 219
infecciones gastrointestinales 225
infección por ***Cryptosporidium parvum*** 226
infecciones protozoarias 111
linfadenopatía, 274
neumonitis intersticial linfocítica 167
sarcoma de Kaposi 46, 102, 142, 470
sistema nervioso central 412
Sideroblastos en anillo 288
Siderosis bulbar 446
Sieverts (Sv) 115
Sífilis
aneurismas 133
ateroma 108
chancro 107
congénita 108
hígado 253
infección del canal anal 238
lesiones vulvares 362
necrosis granulomatosa 30-31
pene 360
respuesta granulomatosa 107
sistema nervioso central 108
ulceración oral 194
Signo de Courvoisier 271
Signo de Nikolsky 458
Signo de Troisier 224
Silicosis 178
Sindactilia 84
Síndrome adrenogenital 316
Síndrome carcinoide 154, 315
Síndrome cerebral 116
Síndrome de Alport 348
Síndrome de Alport ligadb a X 348
Síndrome de Behcet
esofagitis 219
úlceras orales 195
Síndrome de Brown-Séquard 407
Síndrome de Budd-Chiari 249
Síndrome de Caplan 178, 502
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth 431
Síndrome de Churg-Strauss 138
eosinofilia pulmonar 180
vasculitis pulmonar 161
Síndrome de Conn 310
hipertensión 137
Síndrome de Crigler-Najjar 244
Síndrome de Cushing 310
hipertensión 137
Síndrome de dificultad respiratoria aguda 173-175
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto 106
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (enfermedad de la membrana hialina) 189-191
Síndrome de Down 88-89
Síndrome de Dressler 149
Síndrome de Edwards 89
Síndrome de Fanconi 340
Síndrome de Felty 502
Síndrome de Gardner 232
Síndrome de Gerstmann-Straussler 412
Síndrome de Gilbert 244
Síndrome de Goodpasture 180, 325
glomerulonefritis proliferativa primaria 332
Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneuropatía postinfecciosa aguda) 430
Síndrome de Horner 184
Síndrome de Hunter 421, 511
Síndrome de Hurler (gargolismo) 421, 511
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida ***ver*** SIDA
Síndrome de Kartagener 191
Síndrome de Klinefelter 89, 91
infertilidad 358
Síndrome de Kugelberg-Welander 436
Síndrome de la mejilla abofeteada 455
Síndrome de la Úlcera solitaria 236
Síndrome de la válvula mitral blanda (prolapso de la válvula mitral) 153
Síndrome de las cinturas 435
SíndrUme de Li-Fraumeni 54
Síndrome de los cilios inmóviles 191
Síndrome de Marfan 93
aneurisma aórtico disecante 133
luxación del cristalino 441
Síndrome de Meigs 380
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) 54, 315
síndrome de NEM I 315
tumores de células insulares 313, 315
síndrome de NEM II 315
carcinoma medular del tiroides 305, 315
síndrome de NEM III 315
Síndrome de Patau 89
Síndrome de Peutz-Jeghers 196, 232
pólipos gástricos hamartomatosos 223
Síndrome de Plummer-Vinson 220
Síndrome de Potter 348
Síndrome de Reiter 360, 493
lesiones cutáneas 453
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica 62, 106
riñones 322
SDRA 174
Síndrome de Reye 265
Síndrome de Sézary 282, 472
Síndrome de Sheehan 300
Síndrome de Shy-Drager 418
Síndrome de Sjogren
autoanticuerpos 104
ojos secos 448
Síndrome de Stein-Leventhal 314, 377

Síndrome de Stevens-Jonhson 195
Síndrome de Sturge-Weber 470
Síndrome de toxemia preeclámptica 382
Síndrome de Trousseau 271
Síndrome de Turner 89-90
  aborto espontáneo 382
Síndrome de Von Hippel-Lindau (hemangioblastoma familiar del SNC) 342, 423
Síndrome de Von Recklinghausen 54, 93, 422, 471
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen **3**11
Síndrome de Zollinger-Ellison 314
Síndrome del cromosoma **X** frágil 92
Síndrome del maullido de gato 86
Síndrome del nevo displásico 466
Síndrome del niño fláccido 433
Síndrome del ojo seco (queratoconjuntivitis seca) 502
Síndrome del ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) 377
Síndrome del prolapso mucoso 236
Síndrome del shock endotóxico 106, 128
Síndrome del shock tóxico 105, 363
Síndrome estafilocócico de la piel escaldada 456
Síndrome gastrointestinal 116
Síndrome hemolítico urémico 297, 323
Síndrome hemopoyético 116
Síndrome miastenico de Lambert-Eaton 437
  cáncer del pulmón 184
Síndrome nefrítico 319
  agudo 136
  glomerulonefritis proliferativa difusa aguda 326-327
  lesión glomerular 325
Síndrome nefrótico 319
  amiloidosis 336
  causas 336
  diabetes mellitus 335
  en niños 336
  enfermedad de cambios mínimos 332
  glomerulosclerosis focal 332
  histopatología 7
  nefropatía membranosa 327
Síndromes de amiloidosis familiar 431, 509
Síndromes de Ehlers-Danlos 93
  aneurisma aórtico disecante 133
Síndromes de hipereosinofilia 225
Síndromes mielodisplásicos 288
  anemia refractaria 287-288
  clasificación 288
  leucemia 287-288
Síndromes NEM *ver* Síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple
Síndromes neoplásicos hereditarios 54
Síndromes paraneoplásicos 42
Síndromes por avitaminosis 121
Síndromes por trisomía 86, 88-89
Síntomas 1
Síntomas clínicos 1
Sinusitis
  absceso cerebral 410
  maxilar 205
Siringoma 469
Siringomielia 408
Sistema cardiovascular
  infecciones protozoarias 111
  sífilis 108
Sistema de las cininas
  inflamación aguda 66
  síndrome del shock endotóxico 106
Sistema del complemento
  activación 25
  fragmento C5a
    adherencia de neutrófilos 61
    inflamación aguda 66
  GNMP tipo 11 329, 330
  inflamación aguda 66
  síndrome del shock endotóxico 106
Sistema endocrino 298
Sistema nervioso central
  alcoholismo 418-419
  alteraciones del desarrollo embriológico 419-421
  enfermedades metabólicas 418-419
  hemangioblastoma familiar 342
  infección 408413
  infección parasitaria 413
  infecciones oportunistas 412413
  infecciones por hongos 412-413
  infecciones protozoarias 111, 413
  infecciones virales 410-412
  infestaciones helmínticas 112
  intoxicaciones 418-419
  linfomas 427
  metástasis 423
  poliarteritis nodosa 139
  respuesta a la lesión 398-399
  sarcoidosis 504
  SIDA 412
  sífilis 108
  traumatismos 405-407
  tumores 423-428
  tumores embrionarios 427, 428
Sistema nervioso periférico
  enfermedades *ver* Neuropatías
  regeneración 429
  sarcoidosis 504
  traumatismos 430
  tumores 431
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
  hipertensión secundaria 135
  shock 128-129
Situs inversus 191
Somatostatina 312
Sordera
  de conducción 211
  enfermedad de Meniere 210
  infantil 212
  neurosensorial 211
  seromucotímpano 209, 210, 212
Southern blot 98
Staphylococcus aureus
  artritis infecciosa 493
  fibrosis quística 191
  foliculitis 456
  foliculitis superficial 473
  endocarditis infecciosa aguda 154
  mastitis 387
  neumonía 164
  neumonía por aspiración 165
  neumonitis intersticial 165
  osteomielitis 483
  paquimeningitis 409
  quemaduras 114
Streptococcus pneumoniae
  meningitis purulenta aguda 409
  neumonía adquirida en la comunidad 164
  pleuresía 189
Streptococcus viridans 154
Sulfonamidas
  hepatitis crónica 256
  hepatotoxicidad 257
  neuropatías periféricas 430
Superóxido dismutasa 24-25
Surfactante
  pérdida 160
  síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido 189, 190
Sustancia P 170
Suturas (como cuerpos extraños) 81

Tabaco
  ateroma 131
  cáncer de la vejiga 347
  cáncer del pulmón 46, 47, 181
  cáncer laríngeo 214
  carcinoma del cérvix 368
  enfermedad de Buerger 140
  enfermedad pulmonar obstructiva crónica 172-173
  enfisema 172
  laringitis crónica 213
  metaplasia escamosa 20
  placas blanquecinas orales 196
  queratosis 214, 215
  sinusitis maxilar crónica 205
Tabes dorsal 108
Tabique nasal desviado 204
Taenia solium 413
Talasemias 95, 289
Tapón de cera 208
Tapón plaquetario 124
Taponamiento cardíaco 148
Tatuaje de amalgama 196
Tecoma 380
Tejido cicatricial 57
  quemaduras 114
  valvulopatías 152
Tejido de granulación 69
Tejido de granulación vascular 69
Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)
  enfermedad no hodgkiniana 277
  linfoma gástrico 225
  linfomas extraganglionares 283
  nasofaringe 206
Tejidos paratesticulares 350
Tendencia familiar 97
Tenosinovitis estenosante 494
Tensión intraocular 443
Teratógenos 82
Teratoma 45, 284
  ovárico 381
  sistema nervioso central 428
  testicular 352
Terminología 3
Testículos 314, 350-358
  atrofia 18
  efectos de la radiación 117
  falta de descenso 350, 354
  infecciones (orquitis) 350
  necrosis hemorrágica 30-31
  sífilis 108
  torsión 351
  tumores *ver* Tumores testiculares
Testosterona 314
  cáncer de la próstata 48, 360
  hiperplasia adrenal congénita 315
  tumores de células de Leydig 357
Tetraciclinas **257**
Tetracloruro de carbono 119
Tetralogía de Fallot 83, 156-157
Tetraplejía 407
Thorotrast 264
Tiamina *ver* Vitamina **B,**
Tibia en sable 108
Timo 284
  involución 18
  miastenia grave 437
  secreción hormonal 314
Timomas 284
Timpanoesclerosis 210
Tinción de Papanicolaou 367
Tinnitus 210
  neurofibromatosis 422
Tiña 435, 455
Tiroglobulina (coloide tiroideo) 300
Tiroides 300-305
  cáncer 305
    yodo radiactivo 47
  efectos de la radiación 117
  enfermedad, proptosis 446
  engrosamiento (bocio) 301-302
  hiperplasia gestacional 13
  linfoma 48
  neoplasias benignas 37
  nódulos 304-305
  proptosis 446
  tumor 301, 305
  tumoraciones cervicales 215
  tumores malignos 305
Tiroiditis
  atrófica primaria 304
  autoinmune 302
    linfoma tiroideo 48
  de De Quervain 302
  de Hashimoto *ver* Enfermedad de Hashimoto
  linfocítica focal 302
  vira1 302
Tiroiditis de células gigantes 302
Tiroiditis de De Quervain (de células gigantes; granulomatosa) 302
Tirotoxicosis 302
Tiroxina (T4) 300
Tofos 492
Tolerancia a la glucosa alterada 505
Tos 183
Tracto gastrointestinal
  cáncer
    antígeno carcinoembrionario 53
    nitrosaminas 47
  efectos de la radiación 117
  infecciones protozoarias 111
  infestaciones helmínticas 112
  poliarteritis nodosa 139
Tracto urinario inferior 317
  cálculos 345
  enfermedades 343-347
  enfermedades congénitas 349
  tumores 346-347
Tracto urinario superior 317
Transaminasas
  hepatitis aguda 250
  hepatopatías 245
Transferrina 245
Translocaciones robertsonianas 86
Transtiretina **5**10
Traqueobronquitis 162
Trasplante
  antígenos HLA 105
  corazón 155
  córnea 440
  hígado 264
  medula Ósea 297
  rechazo 105, 297
  riñón 340-341
Trasplante de Órganos *ver* Trasplante
Trasposición de los grandes vasds 157
Trastornos del desarrollo 82-83
  agenesia *ver* Agenesia del desarrollo
  hipoplasia 19, 82
  órbita 447
  sistema nervioso central 419-421
  ver también Niños: Enfermedades congénitas
Tratamiento con oro
  lesión tubular renal 334
  nefropatía membranosa 328
  toxicidad 118
Tratamiento trombolítico 146
Tratamientos genéticos 192
Traumatismo
  hueso-tendón 113
  lesiones de piel-partes blandas 113
  mecánico 112-113
  neumotórax 188
  ocular 446
  sistema nervioso central 405-407
Traumatismo musculoesquelético 113
Trematodos *ver* Duelas
Treponema pallidum 107
  encefalitis-mielitis 410
  meningitis crónica-granulomatosa 409
  sífilis 362
Trichomonas vaginalis 363
  endocervicitis crónica 365
Trichophyton 455
Tricoepitelioma 464, 469
  nasal 204
Tricotilomanía 474
Trigliceridos
  acumulación en células 28
  aterosclerosis 131
  hipertrigliceridemia familiar 512
Triyodotironina (T3)300
Trombina 124
Trombocitemia
  esencial 297
  primaria 295
Trombocitopenia
  autoinmune 104
  idiopática 296297
  lupus eritematoso sistémico 498
Trombocitosis reactiva 297
Tromboembolismo 125, 126-127
  infartos renales 322
Tromboembolismo pulmonar 126
Tromboflebitis 271
Trombolisis 66
Trombomodulina 123
Trombosis 1, 122-125
  ateroma 132
  cardiopatía isquémica 145
  infarto de miocardio 148
  lupus eritematoso sistémico 498
  senos venosos 402
  válvulas cardíacas 152
  vasos sanguíneos cerebrales 400
  vena porta 248
  venas profundas 126-127
Tromboxano **A,**
  agregación plaquetaria 124
  inflamación aguda 66
  secreción endotelial 161
Trompa de Eustaquio 204
Trompas de Falopio 375-376
  embarazo ectópico 383-384
Tropheryma whippelii 225
Tubérculo de Darwin 212
Tuberculoma 410, 413
Tubérculos 76-77
  de Darwin 212
Tuberculosis
  abierta 80
  absceso (tuberculoma) 410, 413
  artritis 493
  bovina 81
  bronconeumonía **78**
  cerebral 413
  cistitis 338

Tuberculosis ***(cont.)***
complejo primario 77-78
cutánea 457
del cérvix 216
del tubo digestivo 225
endometritis 370
epididimitis 350
fibrocaseosa reactiva 80
granulomas (tubérculos) 76-77
intestinal 225
laríngea 213
latente 78
linfadenopatía 273
mastitis 387
meningitis 409, 413
metastásica (órgano aislado) 80
miliar 78, 338
necrosis caseosa 30-31
nódulo de Assmann 80
nódulo de Ghon 77-78
orquiepididimitis 338
osteomielitis 483
peritonitis 238
pielonefritis 338
primaria 77-78
prostatitis 338, 358
pulmonar 76-80
pulmonar reactiva 80
respuesta inmunitaria del huésped 77
salpingitis 376
secundaria 77, 80
silicotuberculosis 178
Tuberina 423
Tubulopatías renales 318, 336-340
Túbulos renales 317
Tumefacción mitocondrial 27
Tumefacción turbia 27
Tumor de células granulares 196
Tumor de Warthin 198
Tumor de Wilms 342-343
Tumor en turbante 469
Tumor Óseo de células gigantes (osteoclastoma) 484, 487
Tumoraciones cervicales 215-217
Tumores 34-56
anomalías citogenéticas 52
anomalías congénitas 49-50
apéndice 238
APUD 46, 313
benignos 35
características histológicas 35
resección quirúrgica 42
biología (carcinogénesis) 46-53
bronquiales 310
canal anal 238
carcinógenos químicos 47
carcinoides ***ver*** Tumores neuroendocrinos
cardíacos 150
causas virales 47
células ***ver*** Células: neoplásicas
clasificación 4546
crecimiento
control por citoquinas 48
hormonas 4748
tasa 38-39
cutáneos 463469
de Brenner 378, 380
de células de la granulosa 380
de células de Leydig 314, 357
de células de Merkel 468469
de células germinales ***ver*** Tumores de células germinales
de células granulares 196
de células insulares 313-314
de células plasmáticas 295-296
de Krukenberg 224, 381
de la dermis 469472
de la glándula parótida 198
de la trompa de Falopio 376
de las amigdalas 203
de las glándulas salivales 197-199
de las glándulas sudoríparas ecrinas 469
de los nervios periféricos 431
de los senos 206
de tejidos mesenquimales 45
de Warthin 198
del cuerpo carotídeo 215
del epitelio odontogénico 202-203
del estómago 223-225
del oído 212
del pabellón auricular 207
del timo 284
del tracto urinario inferior 346, 347
desmoplásicos 38
diagnóstico 54-56
efectos sistémicos 42
embrionarios 45, 316, 427, 428
epidemiología 46, 53-54
epiteliales 45, 448
esofágicos 220
estadiaje 4243
estromales 38, 230, 231
estudios citogenéticos 51
factores angiogénicos 38
fibrohistiocitarios 470-471
ganglios linfaticos 274-284
glómicos 141, 470
graduación 42
hepáticos 263, 264
heterogeneidad genética 51
hidrocefalia 407
hueso ***ver*** Hueso: tumores
intestinales 230-235
laríngeos 214-215
letales 42
malignos
anaplásicos 35
bien diferenciado 35
caquexia 42
diseminación ***ver*** Metástasis
diseminación linfática 39
diseminación transcelómica 39
diseminación vascular 39
estadiaje 4243
falta de diferenciación 35
infecciones secundarias 42
invasión local 37, 39
letales 42
metástasis ***ver*** Metástasis
poco diferenciados 35
rasgos histológicos 35
secundarios (metástasis) 37
mama 390-397
mediastínicos 284
médula ósea 47
médula suprarrenal 311-312
müllerianos mixtos 374, 379
mutaciones genéticas adquiridas 51
nasales 206
nasofaringe 206
neoplasia ***in situ*** 4344
neuroectodérmicos primitivos 316, 427
nomenclatura 4546
obstructivos 42
orbitarios 446-447
ováricos 378-381
palpebrales 440
pardos 480
peritoneales 239
phylloides 391
pleurales 48
plexo coroideo 426
progresión 51
pulmonares 181-186
radiación ultravioleta 115
renales 341-343
respuestas inmunitarias 52-53
secreción excesiva de hormonas 42
sistema nervioso central 423428
tasas de supervivencia 56
terminología 34
testiculares ***ver*** Tumores testiculares
tiroides 301, 305
uterinos 372-374
vaginales 364
valoración histológica 42
vasculares 141-142
ver también Carcinoma
Tumores APUD (apudomas) 46, 313
Tumores carcinoides ***ver*** Tumores neuroendocrinos
Tumores de amígdalas 203
Tumores de Brenner 378, 380
Tumores de células de la granulosa 380
Tumores de células de Merkel 468469
Tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastomas) 314, 357, 380
Tumores de células germinales 45, 284
glándula pineal 428
ováricos 381
sistema nervioso central 428
testiculares 352-358
Tumores de células insulares 313-314
Tumores de células plasmáticas 295-296
hueso 485
Tumores de Krukenberg 224, 381
Tumores de la glándula parótida 198
Tumores de la región subglótica 214-215
Tumores de las vainas nerviosas ***ver*** Neurofibromas; Schwannomas
Tumores de tejidos mesenquimales 45
Tumores del canal anal 238
Tumores del cuerpo carotídeo 215
Tumores del plexo coroideo 426
Tumores del saco vitelino
alfa-fetoproteína 356
del sistema nervioso central 428
ováricos 381
testiculares 356
Tumores dérmicos 469472
Tumores embrionarios 45, 316
sistema nervioso central 427, 428
Tumores endometrioides 372-373, 379
Tumores epiteliales
glándula lagrimal 448
nomenclatura 45
Tumores estromales 38, 230, 231
Tumores glómicos (glomangiomas) 141, 470
Tumores malignos ***ver*** Carcinoma; Tumores
Tumores müllerianos mixtos 374, 379
Tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) 316, 427
Tumores neuroendocrinos (carcinoides) 46, 315
apéndice 238
colon 231, 233-235
esófago 233
estómago 225
intestino 233-235
intestino delgado 230
pulmón 186
timo 284
Tumores pardos 480
Tumores testiculares 352-358
de células de Leydig (células intersticiales) 314, 357
de células de Sertoli (androblastoma) 314, 357, 380
de células germinales 352-358
de los cordones sexuales 357
del saco vitelino (tumor del seno endodérmico) 356
estromales 357
falta de descenso testicular 350, 354
marcadores de células tumorales 357
metástasis 357
neoplasia de células germinales ***in situ*** 354
seminoma ***ver*** Seminoma
trofoblásticos 356-357
Túnica vaginal 351, 352

Ubicuitina 10
Úlcera duodenal 223
crónica 73-74
úlceras
aftosas 194-195
cecales 6
de las piernas 461, 474
duodenales 73-74, 223
en huella de caracol 107
esofágicas 218, 223
orales 193-195
pépticas 72-74, 222-223
síndrome de la úlcera solitaria 236
vasculíticas en piernas 461
Ulegiria 420, 421
Uñas frágiles 286
Uraco persistente 349
Uremia 319
Uréteres
bífidos 349
obstrucción 344
Ureteritis 343
tuberculosa 338
Ureterocele 349
Uretra 360
obstrucción 344
válvulas posteriores 349
Uretritis por ***Ureaplasma urealyticum*** 360
Uretritis
bacteriana aguda 343
gonocócica 360
no gonocócica 358, 360
Urografía 339
Urolitiasis 345
Uropatía obstructiva crónica 358
Urotelio 343
Urticaria 461
reacción farmacológica 462
Urticaria pigmentosa 461
útero
adenomiosis 370
carcinoma seroso papilar 373
fibroma 374-375
leiomiosarcomas 375
malformaciones congénitas 382
tumores 372-374
Úvea 440-441
Uveítis 440-441
sarcoidosis 504
Úvula bífida 193

Vagina 363-364
Vaginitis 363
candidiásica 362, 363
Valproato sódico 257
Válvula mitral
estenosis 152-153
insuficiencia 148, 153
prolapso (síndrome de la válvula mitral blanda) 153
regurgitación 153
Valvulitis infecciosa 151
Valvulopatía aórtica 153-154
Valvulopatía pulmonar 154
Valvulopatía tricúspide 154
Varicela 453
necrosis celular epitelial 109
pulmonar 165
Varices esofágicas 140, 221, 248
Varicocele 140, 351
Variz de la safena 140
Vasculatura posglomerular 317
Vasculitis 137-140
cerebral 412
enfermedad reumatoide 137, 334, 502
hipersensibilidad (leucocitoclástica) 137, 138-139, 461
lesiones cutáneas 461
linfocítica 140, 461, 502
lupus eritematoso sistémico 137, 497
medicina de laboratorio 139
neuropatía periférica 431
pulmonar 161
síndromes 138
Vasculopatía
hepática 248-265
intestinal 235-236
neuropatía periférica 431
renal 320-323
retina 442
Vasopresina ***ver*** Hormona antidiurética
Vasos preglomerulares 317
enfermedades 320
Vegetaciones 125, 152
Vegetaciones marasmáticas 152
Vejiga
adenocarcinoma 347
carcinógenos 46, 47
carcinoma de células de transición 346-347
carcinoma escamoso 347
denervación 407
divertículos 344
extrofia (ectopia vesical) 347, 349
infestaciones helmínticas 112
metaplasia escamosa 20
obstrucción 344
Vejiga urinaria ***ver*** Vejiga
Venas, anomalías estructurales 140
Venas varicosas 140
Verruga
plantar 454
seborreica 473
ver también Infección por virus del papiloma humano; Papilomas
Verrugas virales 109, 454
del cérvix 109
nasales 206
Vértigo paroxístico 210
Vesícula biliar 266-267
Vesícula biliar en porcelana 267
Vesículas 449, 457
Vía de la ciclooxigenasa 66
Vía de la lipooxigenasa 66
Vías biliares
adenomas 263
carcinoma 268
Vibrio cholerae 226
VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) 100-102
carcinoma cervical 368
encefalitis 102, 412

giomerulosclerosis focal 332
infección del sistema nervioso central 411,412
infección persistente 109
linfadenopatía 274
miocarditis 150
sarcoma de Kaposi 46, 102, 142, 470
seroconversión 101
ver también **SIDA**
Viremia 105
Virilización 377
Virus
anomalías cromosómicas 87
infecciones *ver* Infecciones virales
transformación neoplásica 47
Virus Coxsackie
enfermedad mano-pie-boca 193
meningitis linfocítica 409
miocarditis 150
pleuresía 189
Virus de Epstein-Barr
hepatitis 253
linfoma de Burkitt 282
meningitis linfocítica 409
miocarditis 150
mononucleosis infecciosa 193
neoplasia 46, 47
Virus de la coriomeningitis linfocítica 409
Virus de la fiebre amarilla
hepatitis 253
necrosis de hepatocitos 109
Virus de la gripe
miocarditis 150
necrosis de células epiteliales 109
neumonitis intersticial 165
traqueobronquitis 162
Virus de la inmunodeficiencia humana *ver* VIH
Virus de la leucemia humana de células T tipo 1 (HTLV-1)
infección del sistema nervioso central 411
linfomas de células T 282-283
neoplasia 47
Virus de la poliomielitis
encefalitis-mielitis 410
infección del sistema nervioso central 411
meningitis linfocítica 409
muerte neuronal 109
Virus de la rabia
cuerpos de inclusión 110
diseminación neurológica 105
encefalitis-mielitis 410
infección del sistema nervioso central 411
muerte neuronal 109
Virus de la varicela zoster *ver* Herpes zoster
Virus de las paperas
meningitis linfocítica 409
orquitis 350
Virus de **Norwalk** 225
Virus del herpes simple
aborto espontáneo 382
cervicitis 365
cuerpos de inclusión 10
encefalitis 110, 410
enfermedad retiniana 442
esofagitis 219
estomatitis 193
infección del sistema nervioso central 411
infección latente 109
infección oportunista
mielitis 410
necrosis de células epiteliales 109
piel 453
queratitis 440
vaginitis 363
vulvitis 361-362
Virus del sarampión
bronquiolitis obliterante 162
infección del sistema nervioso central 411
neumonitis intersticial 165
panencefalitis esclerosante subaguda 410
Virus JC 411
Virus sincitial respiratorio 162
Vitamina **A**
déficit 121
malabsorción 227
metaplasia escamosa corneal 440
Vitamina B12 (cobalamina)
déficit 121
anemia perniciosa *ver* Anemia: perniciosa
degeneración combinada subaguda de la médula espinaí 287, 418
gastritis crónica autoinmune 222
neuropatía periférica 431
malabsorción 227
Vitamina D
déficit 121
osteomalacia 476, 478
formación de hueso 476
malabsorción 227
metabolismo 478, 479
síntesis 478
Vitamina E
déficit 121
malabsorción 227
Vitamina K
déficit 121
malabsorción 227
ictericia obstructiva 244
Vitíligo 103
Vólvulo 235, 239
Vólvulo sigmoide 235
Vulva 361-363
carcinoma verrucoso 464

Xantelasma 440
Xantina oxidasa 25
Xeroderma pigmentoso 54
radiación ultravioleta 115
Xeroftalmia 121

Yodo dietético 302

Zigomicosis
reacciones tisulares 109
sistema nervioso central 413
Zonas de Looser 478
Zoster *ver* Herpes zoster

1

LA ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL CENTRO DE LA MEDICINA

LA ANATOMÍA PATOLÓGICA ES EL ESTUDIO DE LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN, CAUSAS, MECANISMOS Y EFECTOS DE LAS ENFERMEDADES

Es fundamental que médicos y cirujanos comprendan en profundidad los procesos patológicos si quieren detectar, diagnosticar y tratar todas las enfermedades de un modo competente y riguroso. La anatomía patológica es, por tanto, un componente básico de la educación médica para todos los médicos, enfermeros y demás profesionales sanitarios, y sirve para aumentar grandemente la destreza y la eficiencia de todos ellos.

Para que un médico pueda interpretar las molestias que aquejan a un paciente (los **síntomas** de la enfermedad) y entender las anomalías observadas en la exploración (los **signos** de la enfermedad), es importante que esté familiarizado con todo el abanico de alteraciones posibles en cada órgano o tejido.

Si a ese conocimiento se añade el de las posibles causas de la alteración, podrá disponer análisis y pruebas y, en último extremo, tratar la enfermedad.

La anatomía patológica es la piedra angular de la medicina clínica y su estudio debe ir unido a la práctica clínica.

El conocimiento de las formas de presentación de las enfermedades constituye el cimiento de la capacidad del médico para establecer el diagnóstico.

Esta capacidad se basa en escuchar de boca del paciente el relato de las características de la enfermedad (la historia clínica), así como en la simple **exploración física**.

Síntomas clínicos

Un hombre se queja ante su médico de la aparición brusca de un dolor continuo, opresivo e intenso en el centro del pecho, que irradia hacia el lado izquierdo del cuello y baja por el brazo izquierdo. El paciente menciona también que ha experimentado previamente y de forma transitoria un dolor similar, aunque menos intenso, en el pecho al realizar ejercicio físico, pero que desaparecía con el reposo. El último episodio se asocia con ahogo intenso y gran malestar general. El paciente tiene la piel sudorosa y fría, y su presión arterial es baja.

Incluso sin la exploración física, el médico puede hacerse una idea de los procesos patológicos más probables y sabrá qué mecanismos están actuando y cuáles son los factores causales y los efectos más habituales. De este modo puede instaurar un tratamiento inmediato, que puede salvar la vida del paciente. Gracias a su conocimiento de las diversas enfermedades que pueden afectar al corazón y de sus causas, el médico deduce que el paciente sufre probablemente una enfermedad grave de las arterias coronarias, que se han obstruido parcialmente por un proceso patológico llamado **ateroma** (véase cap. 8) y que esta obstrucción parcial ha privado en ocasiones al músculo cardíaco de suficiente sangre arterial oxigenada en momentos de actividad física intensa, con aparición de un dolor cardíaco (**angina**).

La conclusión es que el episodio más reciente puede haberse debido a la obstrucción completa de la arteria por la formación de un coágulo sanguíneo (**trombo**). Esto ha interrumpido completamente el aporte de sangre arterial a una parte de la pared muscular del corazón y, como consecuencia, han muerto las células del miocardio por falta de oxigeno. El médico establecerá el diagnóstico provisional de **infarto de miocardio**. El conocimiento de la etiología más probable de una enfermedad permite planificar racionalmente las investigaciones para confirmar el diagnóstico clínico. En este caso el electrocardiograma (ECG) mostrará cambios diagnósticos y los niveles sanguíneos de las enzimas liberadas por el músculo cardiaco muerto estarán elevados.

El conocimiento de los mecanismos implicados (**patogenia**) permite también llevar a cabo el tratamiento; en este caso la administración de una sustancia que favorezca la lisis del trombo permite la reperfusión del músculo cardiaco y puede limitar la amplitud de la lesión.

El proceso mental del médico será el ilustrado en la *figura 1.1.*

1. LA ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL CENTRO DE LA MEDICINA

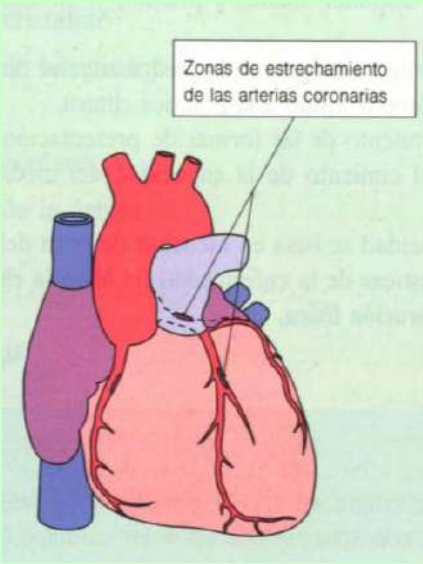
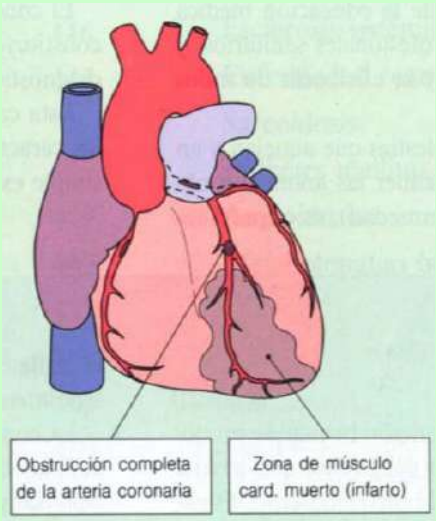
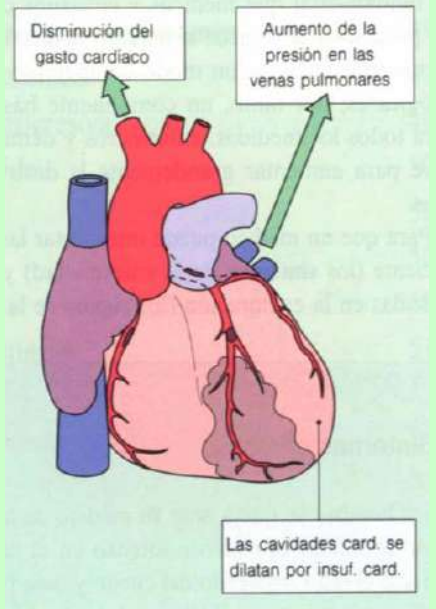
Presentación	Los antecedentes de dolor torácico que mejora con el reposo significa que las arterias coronarias están muy estrechas por un ateroma que obstruye parcialmente su luz.	El dolor torácico constante significa que el paciente sufre ahora un verdadero **infarto de miocardio**, y que la arteria coronaria esta completamente obstruida, quizás por un trombo.	Las complicaciones inmediatas que puede presentar este paciente son insuficiencia ventricular izquierda, con disminución del gasto cardiaco (responsable de la piel sudorosa y fría y de la presión arterial baja). Además, el ventrículo izquierdo lesionado es incapaz de vaciarse completamente durante la sístole, por lo que aumentará la presión en la aurícula izquierda y en las venas y capilares pulmonares. Esto hará que pase agua de la sangre capilar pulmonar a los alvéolos y provoque diseña (**edema pulmonar**).
Alteraciones Patológicas Relevantes			
Diagnóstico	La reducción del aporte al músculo cardiaco debe haber producido los síntomas de dolor torácico sólo con el ejercicio, cuando el corazón trabaja duro y necesita mucha sangre y oxígeno. Es típico que este tipo de dolor (**angina de esfuerzo**) desaparezca con el reposo.	Ahora debe haber una zona de músculo cardiaco muerto en la pared del ventrículo izquierdo y la vida del paciente está en peligro. Debo vigilar la aparición de síntomas y signos de las complicaciones inmediatas del infarto al miocardio. El músculo cardiaco infartado tardará unas 8 semanas en reparar mediante cicatrización, hasta entonces existe peligro.	La diseña y el shock deben significar que el paciente presenta insuficiencia ventricular izquierda Es mejor que comience el tratamiento inmediatamente para mejorar el gasto y fortalecer el músculo ventricular izquierdo lesionado.

Fig. 1.1 El proceso diagnóstico requiere el conocimiento de la anatomía patológica.

Castellano	Lenguaje técnico	Explicación
Tipo de enfermedad	Historia natural	La historia natural de una enfermedad abarca muchos aspectos, como sus causas, efectos iniciales, evolución, efectos tardíos y resultado final (pronóstico). Muchas enfermedades pueden diagnosticarse en una fase precoz si et médico es consciente de sus causas y efectos iniciales.
Factor o factores causales	Etiología o factores etiológico	Algunas enfermedades tienen una causa única y bien definida, p. ej., una infección. En otras actúan muchos factores etiológicos y no existe una causa única.
Mecanismos de enfermedad	Patogenia	Mecanismos por los cuales el proceso patológico inicial produce alteraciones estructurales y funcionales y por tanto, síntomas y signos.
Efectos de la enfermedad	Secuelas	Las secuelas (o complicaciones) de una enfermedad son los efectos secundarios.

Fig. 1.2 Términos empleados habitualmente en patología.

La anatomía patológica abarca todos los aspectos de la enfermedad

Para referirse a las formas, causas, mecanismos y efectos de las enfermedades se emplean términos especiales, que se recogen y explican la *figura 1.2.* Una enfermedad puede ser el resultado de alteraciones primarias a tres niveles.

- Función genética.
- Función fisiológica/bioquímica.
- Disposición estructural de células, tejidos y órganos.

Muchas enfermedades reflejan alteraciones en los tres niveles, dado que una anomalía genética induce una anomalía bioquímica y ésta, a su vez, se manifiesta en una anomalía estructural. La comprensión correcta de la anatomía patológica exige, por tanto, unos sólidos conocimientos de biología celular, estructura (histología y anatomía) y fisiología. Puesto que la mayor parte de esta información puede encontrarse en textos especializados referidos a otros aspectos de la biología humana, hemos evitado en esta obra presentaciones profusas de material normal.

Todas las enfermedades se fundamentan en un número limitado de respuestas tisulares

Frente a los distintos procesos patológicos, las células y los tejidos no tienen más que un número limitado de respuestas, que pueden considerarse como respuestas patológicas básicas. La primera parte de este libro está dedicada a los principios que rigen esas respuestas, que son los siguientes:

- Adaptación celular a los cambios de su entorno (capítulo 2).
- Lo que sucede cuando las células no pueden adaptarse y las formas que tienen de morir (capítulo 3).
- Trastornos por crecimiento celular anormal, por ejemplo, el cáncer (capítulo 4).
- Respuestas tisulares a las lesiones y forma de curarse los tejidos (capítulo 5).
- Factores genéticos e inmunológicos de la enfermedad (capítulo 6).
- Factores ambientales adversos que causan enfermedades (capitulo 7). Estos procesos patológicos básicos se ilustran con ejemplos de la práctica médica.

1. LA ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL CENTRO DE LA MEDICINA

Un mismo proceso patológico produce efectos distintos

Además de conocer los tipos básicos de procesos patológicos en si mismos, es necesario saber cómo afectan a diferentes órganos y tejidos. Por ejemplo, aunque el capítulo 4 se ocupa de la patología básica de los tumores benignos y el cáncer, también hay que saber qué tumores se dan en cada tejido y órgano, y su historia natural, sobre todo en lo que se refiere a su progresión y pronóstico. Por ejemplo, un tipo frecuente de cáncer llamado carcinoma epidermoide puede aparecer en muchos órganos y tejidos, como piel, boca, esófago, ano, cuello del útero y árbol bronquial. Aunque el tumor conserva el mismo nombre en todos los sitios, se comporta de forma muy diferente en cada uno de ellos. Por ejemplo, un carcinoma epidermoide de la piel progresa lentamente, cura con facilidad y tiene buen pronóstico, por lo que no suele amenazar la vida del paciente. Por cl contrario, un carcinoma epidermoide del esófago o el árbol bronquial progresa más rápidamente, es difícil de curar y tiene mal pronóstico, poniendo en peligro la vida del paciente.

No existe ningún atajo para adquirir estos conocimientos, por lo que es necesario familiarizarse con las características de las enfermedades comunes a diversos sistemas orgánicos. Este método se denomina anata mía patológica especial y se presenta en los capítulos 8 al 23. En ellos se ofrece una amplia explicación de la anatomía patológica de cada sistema orgánico, centrándonos en las enfermedades más frecuentes e importantes que, según nuestra experiencia, es imprescindible conocer con cierto detalle. Sobre enfermedades menos frecuentes o importantes sólo presentamos los datos más significativos, generalmente de forma fácilmente asimilable, mediante una lista o tabla.

La anatomía patológica cubre cinco disciplinas principales

Tradicionalmente, la patología se subdividía en cinco disciplinas principales, que reflejan la manera en que se practica la medicina clínica en los centros hospitalarios.

Histopatología: estudio de las enfermedades desde la perspectiva de las alteraciones estructurales, especialmente las histológicas, de células y tejidos. Este libro, en su mayor parte, se encuentra dedicado a la histopatología.
Hematología: estudio de las enfermedades primarias de la sangre, así como de los efectos de otras enfermedades sobre aquélla.
Patología bioquímica: estudio de las enfermedades desde la perspectiva de sus alteraciones bioquímicas, tanto como enfermedades primarias como por los efectos de otras enfermedades sobre los parámetros bioquímicos en sangre, orina y otros tejidos.
Microbiología: estudio de las enfermedades desde la perspectiva del aislamiento, identificación y tratamiento de las infecciones por bacterias, hongos, virus y parásitos. La microbiología suele dividirse en virología y bacteriología.
Inmunopatología: estudio de las enfermedades a través del análisis de la función inmunitaria, especialmente mediante la identificación de las enfermedades primarias del sistema inmunitario, así como de los efectos de otras enfermedades sobre el mismo.

Como consecuencia de los recientes avances en biología molecular está emergiendo como nueva disciplina la patología molecular. Muchas enfermedades pueden definirse actualmente mediante la detección de alteraciones moleculares, en vez de estructurales.

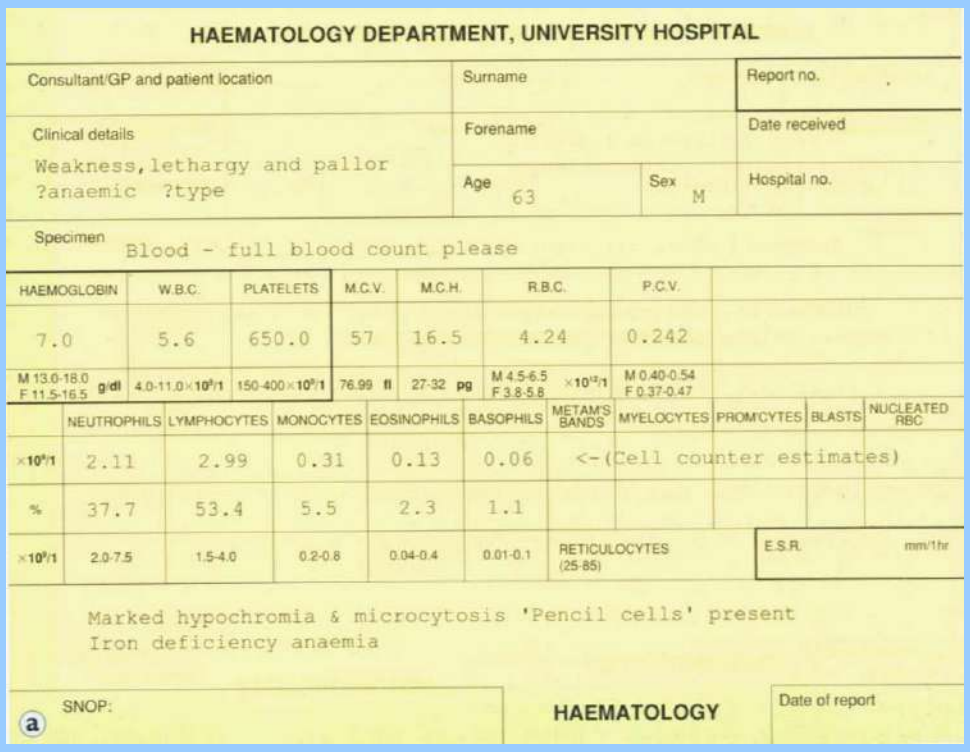
Dado que existen libros especializados en hematología, patología bioquímica, microbiología e inmunopatología, que se ocupan de ellas con detalle, este texto presenta sólo los aspectos más relevantes de esas materias, integrados en los diferentes capítulos.

LA ANATOMÍA PATOLÓGICA ES LA BASE DE LA MEDICINA DE LABORATORIO CLÍNICO

Los procesos patológicos pueden producir muchos efectos, algunos de los cuales se manifiestan por alteraciones de la composición celular y bioquímica de la sangre. Con frecuencia, la primera manifestación de un proceso patológico no ocurre en su localización primaria, sino que aparece en forma de efectos secundarios. Por ejemplo, en la diabetes mellitus, aunque la alteración primaria se sitúa en el páncreas, el diagnóstico puede realizarse analizando los niveles de glucosa en sangre y orina. La detección y el análisis de este tipo de efectos secundarios son de enorme valor para deducir la naturaleza y localización de los procesos patológicos subyacentes y contribuyen decisivamente al cuidado del paciente. En ello se basa la patología diagnóstica, que cada vez se conoce más como medicina de laboratorio.

Para confirmar o detectar enfermedades, el médico o el cirujano envía muestras del paciente al laboratorio y solicita los análisis oportunos. Los resultados, junto con otras investigaciones como exploraciones radiológicas, pueden señalar la localización y la naturaleza más probable del proceso patológico. Si es necesario puede obtenerse una muestra tisular de un órgano enfermo con el fin de establecer un diagnóstico preciso mediante examen histológico. En las *figuras 1.3* y *1.4* se muestran dos ejemplos ilustrativos de esto.

Fig. 1.3(a) Un varón de 63 años se queja de debilidad y somnolencia crecientes En la exploración está muy pálido, lo que sugiere que sufre anemia El médico toma una muestra de sangre para análisis hematológico y los hallazgos de laboratorio indican una ingesta insuficiente de hierro o una pérdida excesiva de sangre.



HAEMATOLOGY DEPARTMENT, UNIVERSITY HOSPITAL

Consultant/GP and patient location | Surname | Report no.

Clinical details: Weakness, lethargy and pallor ?anaemic ?type | Forename | Date received

Age: 63 | Sex: M | Hospital no.

Specimen: Blood - full blood count please

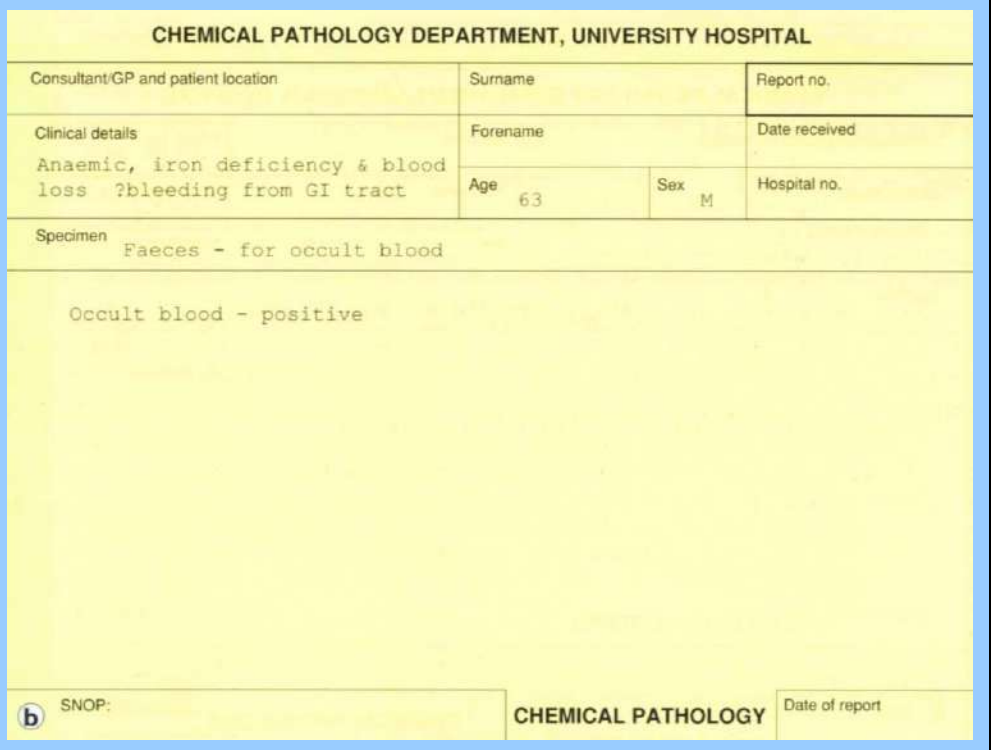
HAEMOGLOBIN	W.B.C.	PLATELETS	M.C.V.	M.C.H.	R.B.C.	P.C.V.
7.0	5.6	650.0	57	16.5	4.24	0.242
M 13.0-18.0 F 11.5-16.5 g/dl	4.0-11.0×10⁹/l	150-400×10⁹/l	76.99 fl	27-32 pg	M 4.5-6.5 F 3.8-5.8 ×10¹²/l	M 0.40-0.54 F 0.37-0.47

	NEUTROPHILS	LYMPHOCYTES	MONOCYTES	EOSINOPHILS	BASOPHILS	METAM'S BANDS	MYELOCYTES	PROM'CYTES	BLASTS	NUCLEATED RBC
×10⁹/l	2.11	2.99	0.31	0.13	0.06	<-(Cell counter estimates)				
%	37.7	53.4	5.5	2.3	1.1					
×10⁹/l	2.0-7.5	1.5-4.0	0.2-0.8	0.04-0.4	0.01-0.1	RETICULOCYTES (25-85)		E.S.R. mm/1hr		

Marked hypochromia & microcytosis 'Pencil cells' present
Iron deficiency anaemia

(a) SNOP: | HAEMATOLOGY | Date of report

Fig. 1.3(b) En un nuevo interrogatorio, el paciente refiere que en ocasiones sus heces son muy oscuras. Se envía una muestra fecal al laboratorio de bioquímica para su análisis.



CHEMICAL PATHOLOGY DEPARTMENT, UNIVERSITY HOSPITAL

Consultant/GP and patient location | Surname | Report no.

Clinical details: Anaemic, iron deficiency & blood loss ?bleeding from GI tract | Forename | Date received

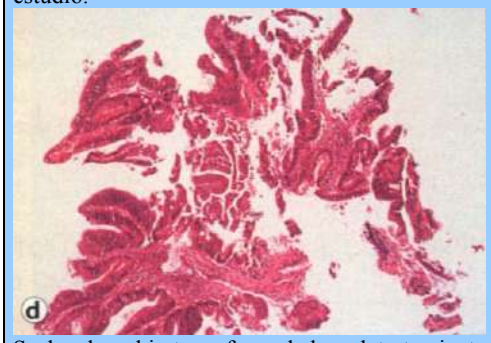
Age: 63 | Sex: M | Hospital no.

Specimen: Faeces - for occult blood

Occult blood - positive

(b) SNOP: | CHEMICAL PATHOLOGY | Date of report

Fig. 1.3(c y d) El paciente sangra por el intestino, pero ¿a qué nivel? La exploración radiológica con un enema de bario sugiere una alteración en el ciego. Con la ayuda de un colonoscopio, el cirujano explora toda la longitud del colon y encuentra una úlcera de bordes elevados en la zona de la alteración radiológica del ciego. Toma algunas muestras de tejido de los bordes y el lecho de la úlcera, y las envía al laboratorio de histopatología para su estudio.



Se ha descubierto enfermedad y el tratamiento puede iniciarse inmediatamente. En el momento de la consulta el paciente no tenía ninguna molestia intestinal y el diagnóstico se estableció gracias a la investigación de un efecto secundario.

HISTOPATHOLOGY DEPARTMENT, UNIVERSITY HOSPITAL

Consultant/GP and patient location	Surname		Report no.
Clinical details: Iron deficiency anaemia bleeding from gut. Colonoscopy - ulcer in gut. Biopsied	Forename		Date received
	Age: 63	Sex: M	Hospital no.

Specimen: Fragments of caecal ulcer

Histology - Biopsy of caecal ulcer shows invasive, poorly differentiated adenocarcinoma

(c) SNOP: HISTOPATHOLOGY Date of report

Fig. 1.4(a) Una mujer de 47 años es ingresada por debilidad, somnolencia e hinchazón de los dedos de las manos y los pies. La paciente menciona que la orina se ha vuelto especialmente «densa» y muy espumosa. El médico envía muestras de orina y sangre al laboratorio de bioquímica para su análisis.

CHEMICAL PATHOLOGY DEPARTMENT, UNIVERSITY HOSPITAL

Consultant/GP and patient location	Surname		Report no.
Clinical details: Urine thick & frothy ?proteinuria Oedema - ?low serum albumen	Forename		Date received
	Age: 47	Sex: F	Hospital no.

Specimen: (A) Urine - for protein (B) Blood - for albumen

(A) Urine - protein - 14.70g/save. Volume 1.5 litre/save

(B) Blood - albumen - 18g/litre (N=24-48)

(a) SNOP: CHEMICAL PATHOLOGY Date of report

Fig. 1.4(b) Con estos datos de pérdida intensa de proteínas en orina y nivel bajo de albúmina sérica, unidos a los datos clínicos, el médico sabe que la paciente sufre un síndrome nefrótico (véase la pág. 319). La lesión primaria estará en el riñón y su naturaleza requiere otros análisis. Se realiza una biopsia por punción del riñón y se envían las pequeñas muestras renales obtenidas al laboratorio de histopatología para su estudio con microscopio óptico y electrónico.

HISTOPATHOLOGY DEPARTMENT, UNIVERSITY HOSPITAL

Consultant/GP and patient location	Surname		Report no.
Clinical details Oedema, proteinuria & hypoalbumenaemia Nephrotic syndrome ?cause	Forename		Date received
	Age 47	Sex F	Hospital no.

Specimen: Needle biopsy of kidney

Paraffin sections - 5 glomeruli, all showing diffuse basement membrane thickening and mesangial increase

Electronmicroscopy - immune complex deposition in subepithelial, subendothelial, intramembranous and mesangial locations

Immunofluorescence - granular deposition of IgG, IgM, IgA, C_3 and C1q

Conclusion - Lupus glomerulonephritis, with a membranous pattern

(b) SNOP: HISTOPATHOLOGY Date of report

Fig. 1.4(c) El informe sugiere que la enfermedad renal es secundaria a una enfermedad inmunológica diseminada, el lupus eritematoso sistémico (véase cap. 23). El médico envía entonces otra muestra de sangre al laboratorio de inmunopatología para confirmar el diagnóstico.

Y ¡por fin! El diagnóstico queda establecido y puede comenzarse el tratamiento de esta enfermedad potencialmente mortal.

IMMUNOPATHOLOGY DEPARTMENT, UNIVERSITY HOSPITAL

Consultant/GP and patient location	Surname		Report no.
Clinical details Nephrotic syndrome Renal biopsy histology suggests SLE nephritis	Forename		Date received
	Age 47	Sex F	Hospital no.

Specimen: Blood

C_3 - 0.40g/l (N=0.63-1.19)
C_4 - 0.07g/l (N=0.11-0.43)
C3dg - 25units/ml (n=5-12)-grossly elevated
ANA - 1:1600 (IgG class)
ENA - Sm-positive
Ro-negative
La-negative
ds DNA - Crythidia Lucilliae-positive 1:80
ELISA 1048iu/L-strong positive

The autoantibody profile is highly suggestive of SLE, and the hypocomplementaemia indicates active disease.

(c) SNOP: IMMUNOPATHOLOGY Date of report

1. LA ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL CENTRO DE LA MEDICINA

La medicina de laboratorio es decisiva en la práctica médica y quirúrgica

Una de las primeras responsabilidades de su aprendizaje médico y quirúrgico consiste en solicitar estudios de laboratorio importantes para descifrar la naturaleza de la enfermedad que padecen los pacientes bajo su custodia. Estos análisis de laboratorio cubren todo el espectro de disciplinas de la medicina de laboratorio, y la muestra más habitual es la sangre.

El desarrollo de técnicas para obtener pequeñas muestras tisulares (biopsias) de modo fácil e indoloro a partir de casi todas las zonas del organismo ha tenido un gran impacto sobre la medicina clínica. Cada vez se confía más en el examen histológico directo de células, tejidos y órganos anormales a la hora de establecer un diagnóstico. Ante muchas enfermedades, la práctica médica actual consiste en la localización exacta de una alteración, mediante modernas técnicas de imagen (tomografía computadorizada, imagen por resonancia magnética y ecografía), seguida del estudio directo del tejido anormal mediante un método de biopsia dirigida; la muestra tisular puede examinarse con técnicas microbiológicas, histológicas, inmunológicas o bioquímicas.

Una buena práctica clínica exige:

- Conocer las enfermedades más frecuentes de cada órgano, para tener en cuenta los procesos patológicos más probables que puedan causar una alteración.
- Conocer la patología básica subyacente a cada proceso patológico, para poder tomar las muestras apropiadas y solicitar las pruebas más importantes.
- Comprender las técnicas de investigación para poder interpretar los resultados de la medicina de laboratorio y establecer el diagnóstico.

La anatomía patológica y la medicina de laboratorio sostienen en gran medida la práctica médica. Este texto es una introducción a la anatomía patológica y a la medicina de laboratorio desde un punto de vista histopatológico. Ofrece una visión de la patología básica que está detrás de los principales procesos morbosos y, mediante la exposición de las enfermedades más frecuentes de cada órgano, proporciona una base sólida para la práctica clínica.

2

ADAPTACIÓN CELULAR A LA ENFERMEDAD

LAS CÉLULAS SON UNIDADES ADAPTABLES

Las células están constantemente expuestas a cambios de su entorno

Las condiciones a las que se ven expuestas las células están sujetas a cambios constantes corno resultado de los procesos fisiológicos normales y de los cambios ambientales externos, incluidos los efectos del tratamiento médico. Por ejemplo, el patrón dc ingesta alimenticia de un individuo puede modificarse o los niveles de hormonas circulantes pueden aumentar o disminuir. Por otra parte, el individuo puede verse sometido a un tratamiento farmacológico o a temperaturas extremas.

Si las células fueran sistemas estáticos y rígidos, los cambios de su entorno afectarían profundamente a las funciones tisulares, pero existen mecanismos homeostáticos que permiten a células y tejidos afrontar con éxito esos problemas. Es importante saber que estos mecanismos no entran en juego sólo en situaciones fisiológicas, sino también para limitar el daño sufrido como respuesta a procesos patológicos.

Las células se adaptan a cambios tolerables de su entorno modificando su metabolismo o su patrón de crecimiento

Para mantener su funcionamiento normal, las células poseen la capacidad fisiológica de adaptarse a cambios ambientales tolerables. Muchas de estas modificaciones son **adaptaciones metabólicas fisiológicas** y representan una regulación fina de la función metabólica a nivel bioquímico que no se refleja en cambios estructurales fácilmente detectables. Por ejemplo:

- Durante periodos de ayuno se movilizan ácidos grasos del tejido adiposo para obtener energía.
- Durante períodos de falta relativa de calcio se moviliza calcio de la matriz ósea mediante la actividad de los osteoclastos bajo a influencia de la parathormona.
- Tras la administración de ciertos fármacos (p. ej., rifampicina, que es un preparado antimicrobiano) se induce la formación de enzimas microsomales en las células hepáticas que facilitan el metabolismo del fármaco.

Otras adaptaciones a cambios ambientales son las **adaptaciones estructurales fisiológicas** debidas a un cambio del patrón normal de crecimiento y que van acompañadas de cambios estructurales fácilmente detectables. Estos cambios estructurales adaptativos normales pueden dividirse en tres amplios grupos:

- **Aumento de la actividad celular** (aumento del tamaño o número de células), generalmente por aumento de las demandas funcionales sobre un tejido o por aumento del estímulo hormonal.
- **Disminución de la actividad celular** (reducción del tamaño o número de células), generalmente por reducción del estimulo hormonal de un tejido o por disminución de las demandas funcionales.
- **Alteración de la morfología celular** (cambio de diferenciación celular), que se produce cuando los cambios del ambiente que rodea la célula provocan una alteración de la estructura de ésta.

Los cambios intensos del ambiente que rodea la célula se denominan estímulos patológicos

Algunos cambios ambientales quedan fuera del ámbito tolerable de la normalidad. A menudo son debidos a una enfermedad y entonces se denominan estímulos patológicos. Hay que subrayar que el limite entre cambios patológicos y fisiológicos del ambiente celular no es rígido, como tampoco lo es la definición de lesión celular o tisular significativa. Por ejemplo, la exposición a radiaciones UV al tomar el sol produce respuestas de la piel que varían desde la inducción de la producción de melanina (fisiológica) hasta la de graves ampollas y el desprendimiento de la epidermis (patológica).

Las principales causas de enfermedad que pueden modificar el entorno celular se recogen en la *figura 2.1.*

Tipo	Ejemplos
Genética	Defectos genéticos, defectos cromosómicos
Nutricionales	Deficiencia o exceso de sustancias dietéticas, p ej., hierro, vitaminas
Inmunitarias	Lesiones producidas por el sistema inmunitario p. ej., autoinmunidad
Endocrinas	Defecto o exceso de actividad hormonal
Agentes físicos	Traumatismos mecánicos, lesiones térmicas, irradiación
Agentes químicos	Intoxicación por muchos agentes, p, ej., metates pesados, disolventes, fármacos
Infecciosas	Infección por virus, bacterias, parásitos, hongos y otros organismos
Anoxia	Habitualmente secundaria a alteraciones respiratorias o de la circulación

Fig. 2.1 causas de estímulos patológicos.

LA RESPUESTA DE ESTRÉS CELULAR A LA LESIÓN

Las células lesionadas producen proteínas que las protegen del daño recibido

En respuesta a algunos estímulos patológicos, las células presentan una serie de cambios metabólicos conocidos como **respuesta de estrés celular**, que es un mecanismo celular básico importante que permite a las células sobrevivir a las agresiones ambientales, Las células agredidas desactivan los genes que codifican proteínas estructurales (**genes de mantenimiento**) y expresan en gran cantidad aquellos que codifican una serie de proteínas con funciones de organización y protección celular (**genes de estrés celular**). Muchas de las proteínas de estrés celular fueron descritas inicialmente al estudiar la respuesta al shock térmico experimental, y por ello uno de los grupos principales es el de las **proteínas del shock térmico (PST)**. Los términos generales de «proteína del shock térmico» y de «proteína de estrés celular» son sinónimos.

Las proteínas de estrés celular son imprescindibles para la viabilidad celular

Las proteínas de estrés se expresan a niveles bajos en las células normales, donde realizan funciones importantes, pero sus niveles aumentan tras la exposición a estímulos lesivos, Experimentalmente se puede inducir una respuesta de estrés celular como respuesta a estímulos tan distintos como calor, hipoxia, metales pesados, radiaciones e infección vírica. Una prueba de la importancia biológica fundamental de esta res puesta celular es que las proteínas de estrés muestran un grado altísimo de preservación entre especies, situándose muchas de ellas entre los productos génicos más preservados a lo largo de la evolución. Esta preservación evolutiva sugiere que las proteínas de estrés celular son indispensables para la supervivencia celular y el aumento de su producción en la respuesta de estrés celular proporciona el suplemento necesario de proteínas de estrés en condiciones patológicas.

Las proteínas de estrés celular son citoprotectoras

Los miembros del grupo PST de proteínas de estrés celular se clasifican según su tamaño.

Las proteínas de shock térmico pequeñas actúan como «carabinas moleculares», asociándose transitoriamente a proteínas normales o lesionadas para protegerlas de la agresión.

La **ubicuitina** es una proteína abundante en las células normales y ayuda a eliminar proteínas viejas o dañadas actuando como cofactor de la proteolisis. Una vez marcadas por la ubicuitina, las proteínas dañadas son reconocidas y degradadas por proteasas específicas (*fig. 2.2*).

En algunas células sometidas a estrés crónico, grupos permanentes de elementos celulares anormales y ubicuitina forman masas visibles conocidas como **cuerpos de inclusión** dentro del citoplasma. Un ejemplo de este fenómeno se presenta cuando las células hepáticas se ven expuestas crónicamente al alcohol y forman masas de un filamento intermedio, citoqueratina, ubicuitina, visibles en forma de cuerpos de inclusión que se tiñen de color rosa y reciben el nombre de **sustancia hialina de Mallory**. Otro ejemplo son los **cuerpos de Lewy** de las células nerviosas (véase pág. 415).

La producción de proteínas de estrés celular tras la exposición a un estímulo lesivo es una respuesta rápida que reduce la lesión de la célula y asegura su viabilidad. Las proteínas de estrés celular sólo pueden proteger hasta un cierto límite; estímulos más graves conducen a la degeneración o la muerte de la célula (véase cap. 3).

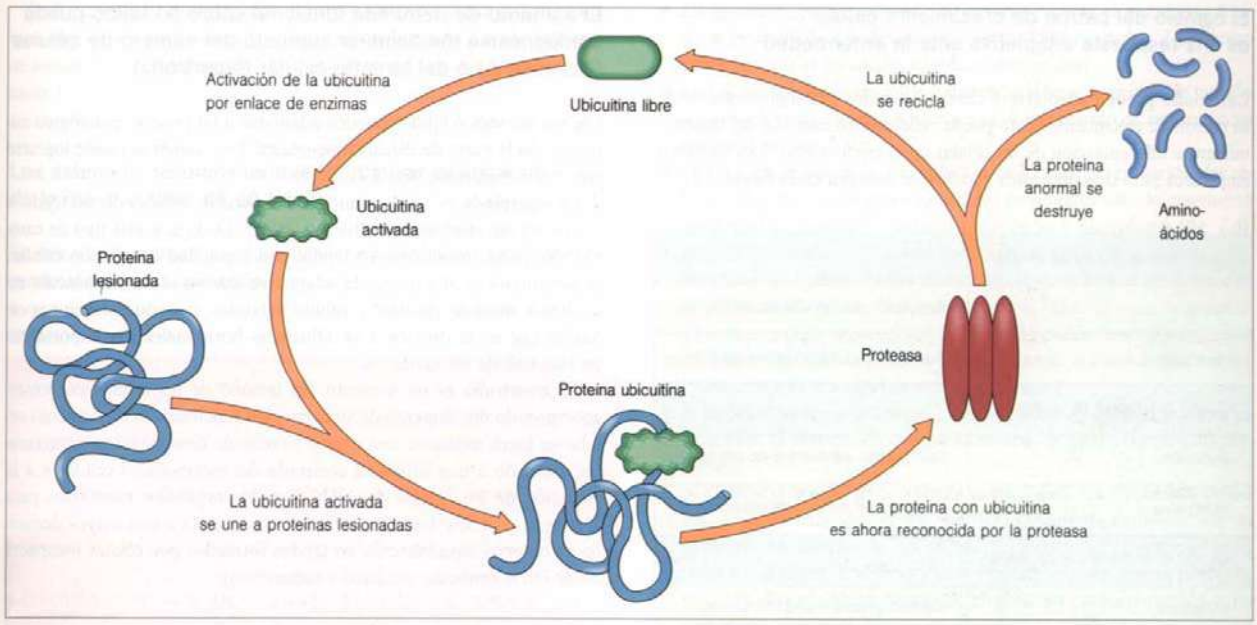


Fig. 2.2 Función de la ubicuitina en el estrés celular.
Las proteínas dañadas son reconocidas por una serie de enzimas que unen covalentemente la proteína dañada a la ubicuitina para formar una proteína modificada. Este proceso marca a la proteína para su degradación por una proteasa citosólica. Como resultado de ello, la ubicuitina queda liberada y vuelve a formar un depósito de ubicuitina libre en el citoplasma celular, mientras que la proteína dañada se elimina.

RESPUESTAS DE ADAPTACIÓN A LA ENFERMEDAD

Las células responden a los estímulos lesivos ampliando sus procesos adaptativos

Además de producir una respuesta de estrés celular inmediata, las células pueden adaptarse a los estímulos lesivos modificándose para alcanzar un nuevo estado constante de metabolismo y estructura que las haga más aptas para sobrevivir en un entorno anormal. Las células pueden adaptarse a un estímulo patológico (enfermedad) ampliando las tres res puestas adaptativas fisiológicas:

- Aumento de la actividad celular.
- Disminución de la actividad celular,
- Alteración de la morfología celular.

La incapacidad para adaptarse con éxito a un cambio ambiental hace fracasar la función celular y puede provocar una lesión subletal o la muerte celular, como se expone en el capítulo 3. Esto puede deberse a que la célula lesionada sea especialmente susceptible a ese estímulo patológico o a que el estímulo sea tan intenso que supere a la respuesta de estrés celular y a otras reacciones adaptativas.

Los diferentes tipos celulares muestran diferentes grados de susceptibilidad a los cambios ambientales. Algunas células, como las neuronas cerebrales, son muy sensibles a los cambios de su entorno y mueren rápidamente en situaciones distintas a la fisiológica. Otras células, como los fibroblastos, son extremadamente resistentes a las lesiones y peden sobrevivir a cambios metabólicos intensos, por ejemplo, a una privación completa de oxigeno, durante períodos de tiempo relativamente prolongados sin sufrir daño aparente.

El cambio del patrón de crecimiento celular es una respuesta adaptativa ante la enfermedad

Las células pueden adaptarse a ciertos estímulos patológicos alterando su patrón de crecimiento. Esto puede reflejarse en cambios del tamaño, número o diferenciación de las células en el tejido afecto. Los términos empleados para describir estos cambios se recogen en la *figura 2.3*.

Cambio del tamaño de las células	
Atrofia	Reducción del tamaño de las células
Hipertrofia	Aumento del tamaño de las células
Cambio del número de células	
Involución	Disminución del número de células
Hiperplasia	Aumento del número de células
Cambio de la diferenciación celular	
Metaplasia	Cambio estable a otro tipo celular

Fig. 2.3 cambios del patrón de crecimiento celular.

El aumento de demanda funcional sobre un tejido puede compensarse mediante el aumento del número de células (hiperplasia) o del tamaño celular (hipertrofia)

Ciertos órganos o tejidos pueden adaptarse a un proceso patológico aumentando la masa de células funcionales. Este aumento puede lograrse por dos mecanismos (*fig. 2.4*).

La **hiperplasia** es un aumento del número de células de un tejido a través del incremento de la división celular. Dado que este tipo de cambio sólo puede producirse en tejidos con capacidad de división celular, la hiperplasia es una respuesta adaptativa que no se da en músculo esquelético, músculo cardíaco o células nerviosas, que son poblaciones celulares que no se dividen. Las influencias hormonales son importantes en este tipo de respuesta.

La **hipertrofia** es un aumento del tamaño de las células existentes acompañado del aumento de su capacidad funcional. El crecimiento celular se logra mediante una mayor síntesis de componentes estructurales, asociado a una actividad acelerada del metabolismo celular y a la elevación de los niveles de ARN y de los orgánulos necesarios para la síntesis proteica. La hipertrofia como respuesta a una mayor demanda se observa especialmente en tejidos formados por células incapaces de dividirse (músculo cardíaco y esquelético).

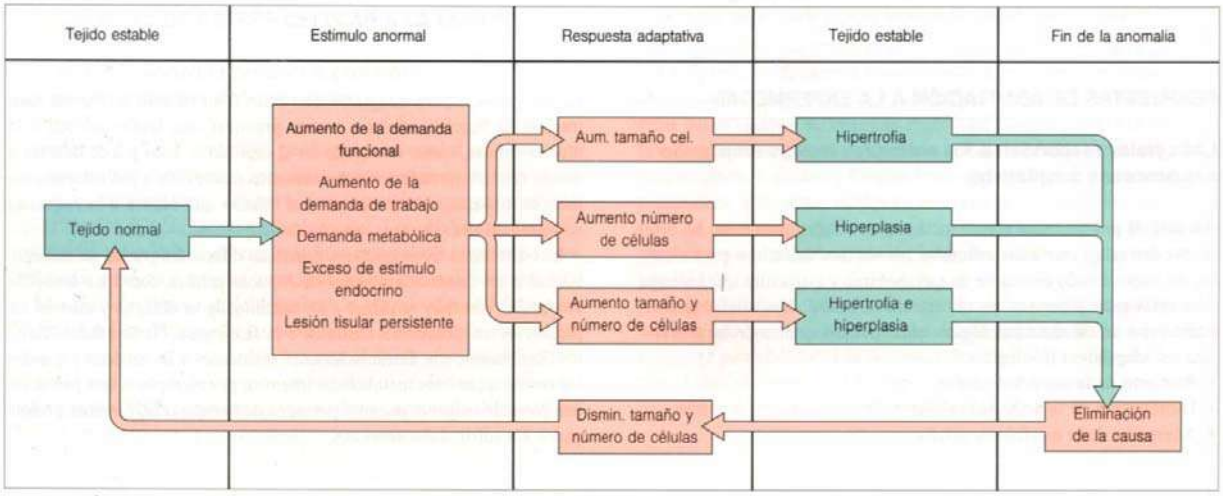


Fig. 2.4 Respuestas adaptativas que dan por resultado un aumento de la masa tisular.
El aumento de la demanda funcional o la estimulación endocrina son los estímulos que ocasionan normalmente la hipertrofia y la hiperplasia. Estos nuevos patrones de crecimiento son estables mientras persiste el estímulo causal, pero una vez cesa éste el tejido recupera su patrón de crecimiento normal.

La hipertrofia y la hiperplasia pueden ocurrir de forma independiente o simultánea para compensar una mayor demanda y habitualmente se asocian a aumento del tamaño y del peso del órgano o tejido implicado.

Los estímulos fisiológicos pueden causar el aumento de la masa celular de un tejido

El aumento de la masa de células funcionales mediante hipertrofia o hiperplasia puede ser fisiológico.

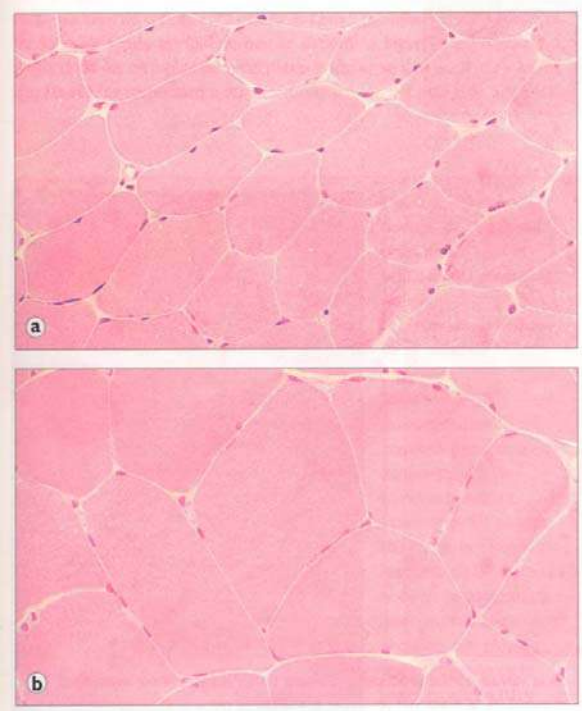


Fig. 2.5 Hipertrofia del músculo esquelético en respuesta al ejercicio. La hipertrofia en ausencia de hiperplasia es típica del músculo, donde el estímulo es el aumento de la demanda de trabajo. Con el mismo aumento microscópico, (a) muestra fibras musculares de un corte transversal del músculo sóleo de un varón normal de 50 años y (b) muestra fibras del mismo músculo en un veterano corredor de maratón. Obsérvese el gran aumento de tamaño de las fibras en respuesta a la demanda exigida por el maratón.

- La glándula tiroides aumenta de tamaño durante el embarazo, debido al estímulo de los elevados niveles de TSH asociados al embarazo sobre las células epiteliales tiroideas (*hiperplasia*).
- En los atletas, las fibras musculares esqueléticas aumentan de tamaño (hipertrofia) en respuesta al ejercicio y al incremento de las demandas metabólicas (*fig. 2.5*).
- Bajo la influencia de la estimulación endocrina del embarazo, las células del epitelio mamario y las células musculares lisas del miometrio aumentan en número y tamaño (hipertrofia e hiperplasia) (*fig. 2.6*).
- Bajo la influencia del estímulo endocrino ovárico del ciclo menstrual, las glándulas endometriales aumentan de tamaño a consecuencia de la proliferación celular (hiperplasia) (*fig. 2.7*).

El aumento de la masa celular de un tejido puede deberse a estímulos patológicos. También se produce un aumento de la masa celular funcional como respuesta a algunas enfermedades.

- Si el calcio sérico está anormalmente bajo, las glándulas paratiroides aumentan el número de células secretoras de paratohormona (hiperplasia).
- Si el flujo a través de la válvula aórtica está muy reducido (véase pág. 153), la musculatura del ventrículo izquierdo responde con un aumento del tamaño de las células del miocardio (hipertrofia) para vencer la resistencia al flujo y asegurar una presión arterial adecuada (*fig 2.8*). Esto también ocurre en el músculo cardíaco cuando la hipertensión sistémica hace que aumente la demanda funcional del corazón (véase pág. 136).
- La obstrucción del colon por un tumor provoca un aumento de tamaño (hipertrofia) de las células musculares lisas de la pared intestinal por encima de la obstrucción.

Fig. 2.6 Hiperplasia e hipertrofia del miometrio en el embarazo. A la izquierda, un útero normal con una masa normal de músculo liso en su pared. A la derecha, el útero de una mujer recientemente embarazada: es evidente el enorme aumento de la masa de músculo liso. A nivel celular, esto se debe a hiperplasia e hipertrofia del músculo liso uterino.

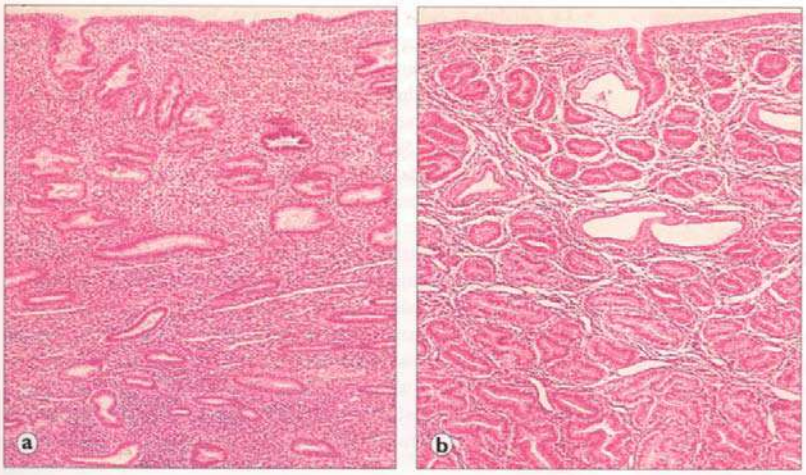


Fig. 2.7 Hiperplasia del endometrio en respuesta a estrógenos.
(a) Endometrio inactivo.
(b) Endometrio proliferativo.
La microfotografía (a) muestra glándulas endometriales en ausencia de estímulo estrogénico. La microfotografía (b) muestra el aumento del número de células de las glándulas y la hiperplasia de éstas, como respuesta a la secreción de estrógeno dentro del ciclo menstrual normal. Este es un ejemplo de hiperplasia fisiológica.

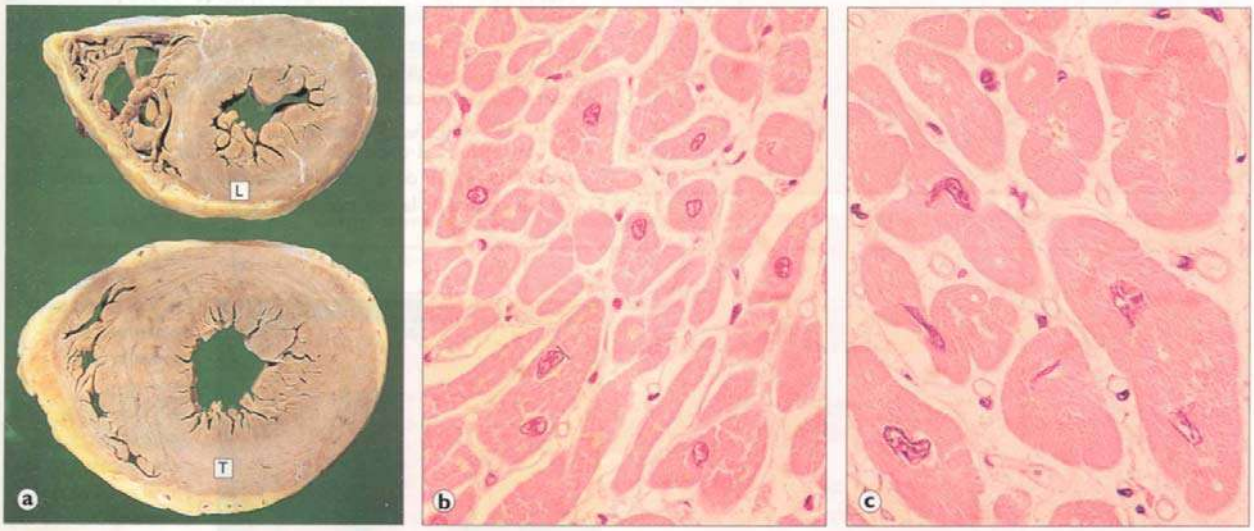


Fig. 2.8 Hipertrofia del músculo cardíaco en respuesta a una enfermedad valvular.
(a) Cortes transversales de un corazón normal y otro con hipertrofia ventricular izquierda.
(b) Histología del músculo cardíaco de un corazón normal.
(c) Histología del músculo cardíaco de un corazón hipertrofiado.
La pieza macroscópica superior (a) muestra el grosor normal de la pared ventricular izquierda **(L)**, que puede compararse con la pared muy engrosada **(T)** de la pieza inferior, tomada de un corazón en el que una gran estenosis de la válvula aórtica producía resistencia frente al vaciamiento ventricular. El aumento de la masa del ventrículo izquierdo se debe al engrosamiento de las células musculares cardíacas por hipertrofia. Esto se comprueba comparando el diámetro de las fibras del corazón normal (b) con las del corazón enfermo (c). Obsérvese que el tamaño de los núcleos en el músculo cardíaco hipertrofiado también es mayor; y se ha observado que estos núcleos son con frecuencia poliploides (es decir, que contienen varias veces la cantidad normal de ADN).

- Los estrógenos producidos por ciertos tumores ováricos provocan una proliferación anormal del endometrio (hiperplasia), que aumenta de tamaño, y originan un patrón anormal de hemorragia menstrual.
- Si un riñón es extirpado o deja de funcionar, aumenta el tamaño y el peso del riñón sano para compensar la pérdida. El proceso hiperplásico origina un crecimiento de estructuras como los glomérulos, y a menudo recibe el nombre de **hiperplasia compensadora**.

La hiperplasia puede no ser uniforme y a veces se presenta en forma de nódulos

La hiperplasia puede no ser uniforme en todo el tejido; en tal caso aparecen nódulos de crecimiento celular excesivo (**nódulos hiperplásicos**) entre áreas de tejido normal, lo que se denomina **hiperplasia nodular**. La mayoría de los ejemplos de hiperplasia nodular se dan en tejidos en los que las células responden a una hormona trófica. Es probable que la hiperplasia observada en estos sea el resultado de un trastorno de la capacidad del tejido en cuestión para responder a la hormona. La hiperplasia nodular es frecuente sobre todo en las glándulas prostática (*flg. 2.9*), tiroides y suprarrenal, y en la mama.

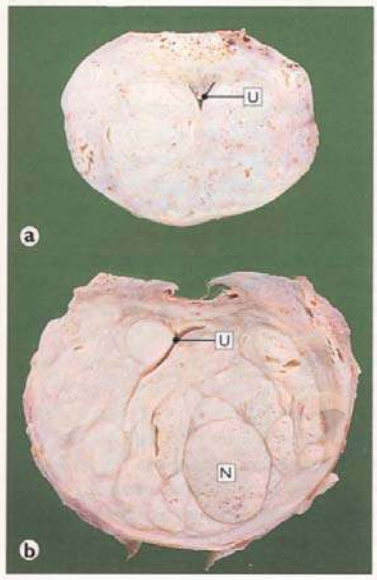


Fig. 2.9 Hiperplasia nodular de la glándula prostática.
(a) Glándula prostática normal.
(b) Hiperplasia nodular de la glándula prostática.
Estas piezas macroscópicas corresponden a cortes transversales de la glándula prostática. Obsérvense los nódulos **(N)** en (b), que son el resultado de la hiperplasia nodular. Se trata de una afección muy frecuente en ancianos, que provoca una compresión de la uretra prostática **(U)** y dificultades para la micción.

Al cesar el estímulo causante de la hiperplasia o la hipertrofia, el tejido vuelve a la normalidad

Un rasgo típico de la hiperplasia es que el patrón de crecimiento alterado termina cuando cesa el estimulo ambiental causante y el tejido regresa a su estado normal. Por ejemplo, en casos de hiperplasia endometrial, la eliminación de la causa de los niveles anormales de estrógenos hace que el endometrio se normalice. Esta característica distingue a la hiperplasia de la neoplasia (formación de tumores como el cáncer, que se estudia en el cap. 4), en la cual existe un crecimiento celular excesivo que no regresa al eliminar el estímulo ambiental causal.

La disminución de la demanda funcional provoca una reducción del número o del tamaño celular

Cuando la masa de células funcionales de un tejido disminuye, se dice que el tejido ha sufrido una atrofia. Existen dos mecanismos de reducción tisular (*fig. 2.10*).

La disminución del tamaño y el volumen de células individuales, asociada a la reducción del metabolismo y a una menor síntesis de pro teínas estructurales. La reducción física del tamaño de ciertas células se logra mediante un aumento del catabolismo de las proteínas estructurales por autofagia, con el traslado de los elementos estructurales sobrantes al sistema lisosómico (*fig. 2.11*).
La muerte de células propias de un órgano o tejido, con reducción del número de células funcionantes. En este caso se activan genes específicos que desencadenan la disolución celular. Una de las manifestaciones morfológicas de este tipo de muerte celular se denomina **apoptosis** (*fig. 2.12*). La **involución** es una forma de atrofia fisiológica de los órganos que implica apoptosis celular.

2. ADAPTACIÓN CELULAR A LA ENFERMEDAD

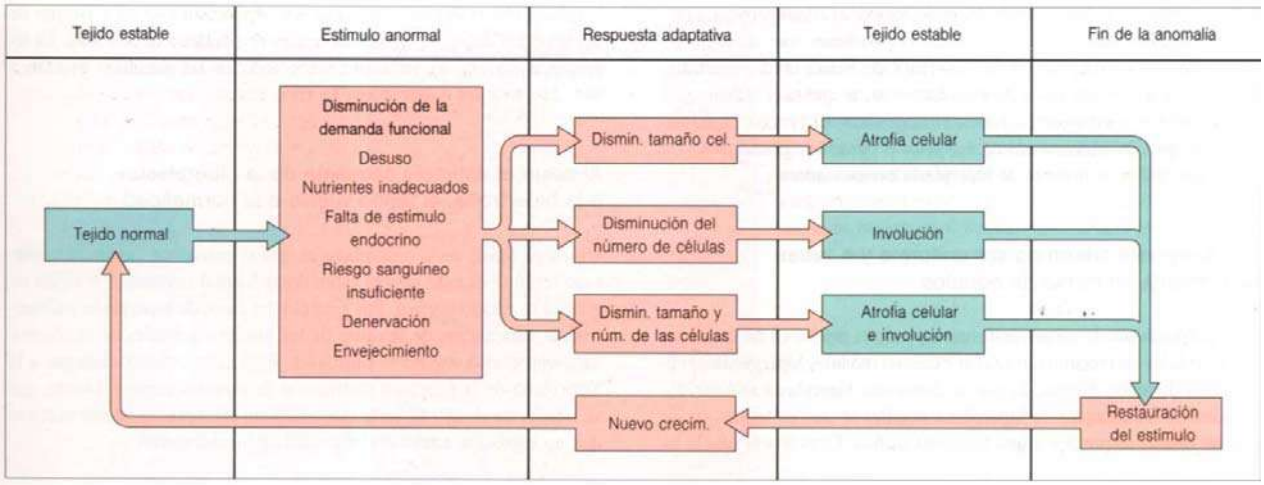


Fig. 2.10 Respuestas adaptativas que disminuyen la masa tisular. La disminución de la demanda funcional y la reducción de estímulos tróficos de nutrientes son los estímulos que causan habitualmente la involución o atrofia celular. Los tejidos atróficos o involutivos tienen patrones de crecimiento estables que persisten mientras se mantenga la falta de estímulo o demanda que los provocó. No obstante, cuando vuelve a existir un estímulo o una demanda adecuados, el tejido recupera su patrón normal de crecimiento.

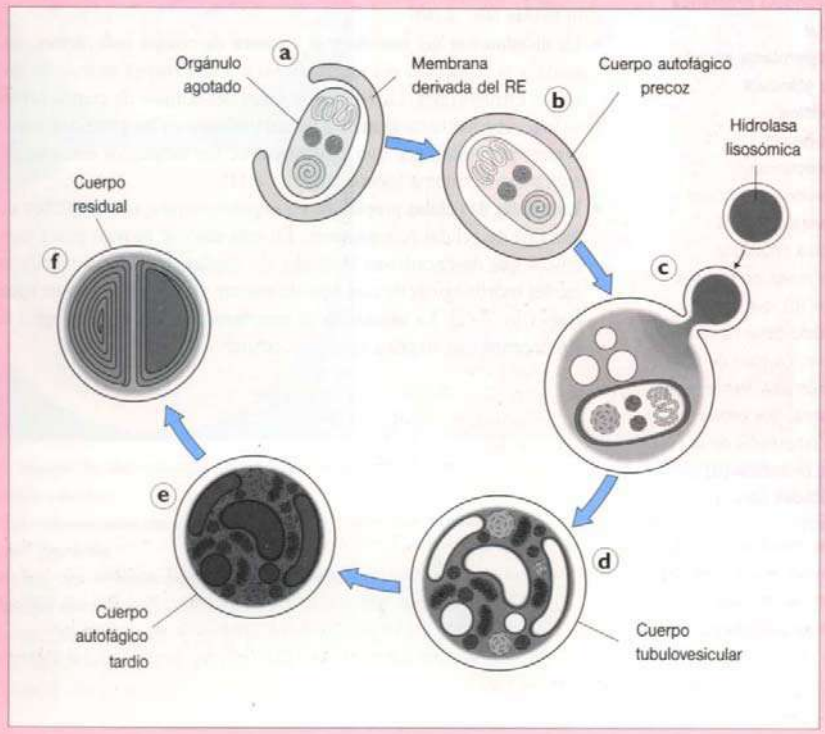


Fig. 2.11 Autofagia y atrofia celular. En la atrofia celular se destruyen proteínas y orgánulos estructurales de la célula, con reducción paralela del tamaño y la capacidad funcional de la misma. Se trata de una respuesta adaptativa, puesto que permite a la célula sobrevivir en condiciones adversas al reducir sus necesidades metabólicas. Los componentes celulares son eliminados mediante un proceso de **autofagia**: los orgánulos celulares innecesarios son envueltos por una membrana derivada del retículo endoplásmico (RE) (a), formándose un cuerpo autofágico (b) que a continuación se funde con vesículas que contienen hidrolasas ácidas lisosómicas (c). La acción de las hidrolasas degrada los orgánulos. Las células que están sufriendo atrofia activa contienen numerosas vacuolas autofágicas reconocibles en el microscopio electrónico. Estos cuerpos se vuelven electrones, pero presentan patrones tubulares o vesiculares (debido a procesos de fusión de membranas), por lo que reciben también el nombre de **cuerpos tubulovesiculares** (d). Los cuerpos autofágicos tardíos (e) son más electrodensos y pueden formar cuerpos residuales (f) que contienen un material celular lamelar no digerido y rico en lípidos denominado **lipofuscina** (véase *fig. 2.13*).

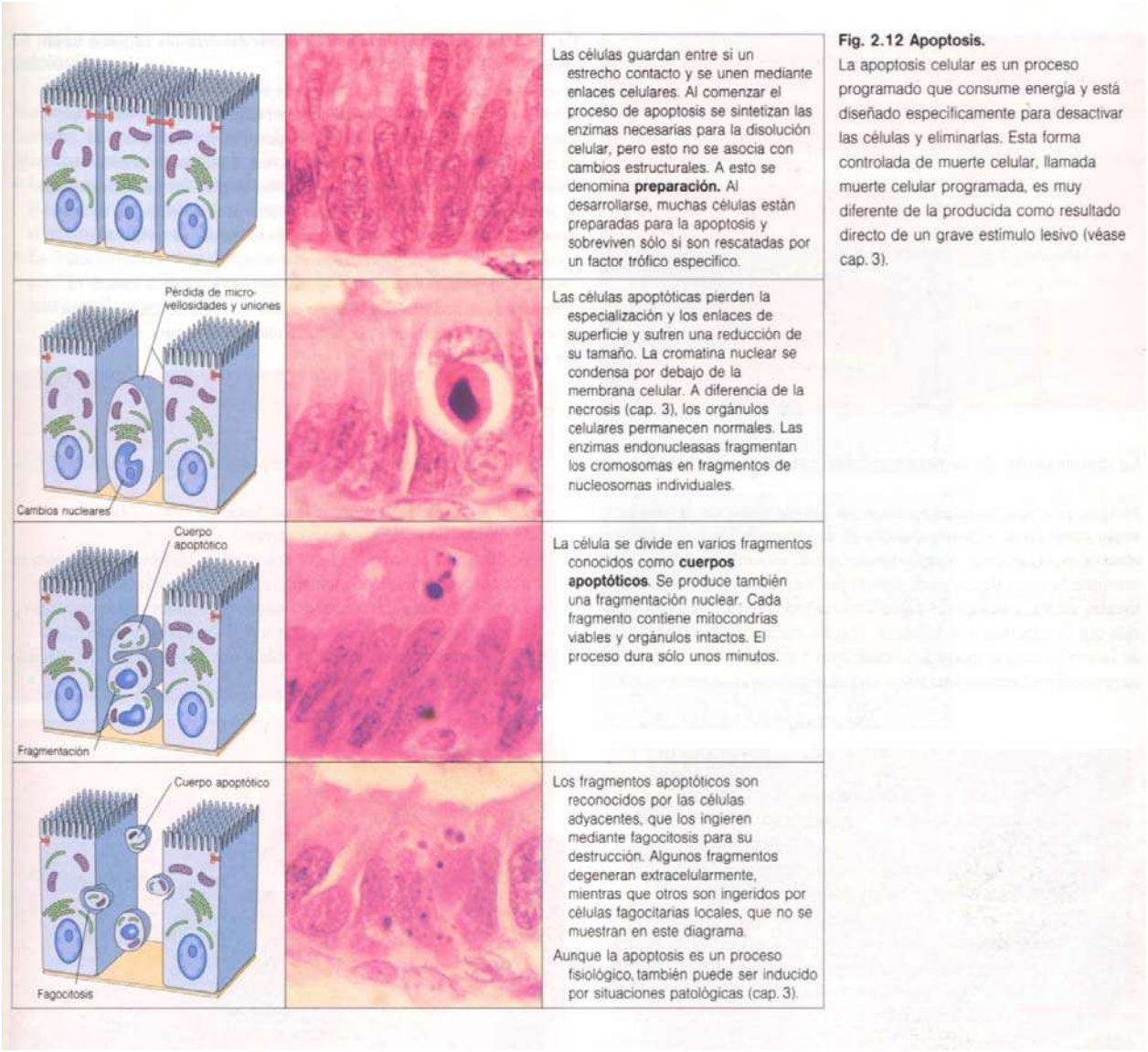


Fig. 2.12 Apoptosis.
La apoptosis celular es un proceso programado que consume energía y está diseñado específicamente para desactivar las células y eliminarlas. Esta forma controlada de muerte celular, llamada muerte celular programada, es muy diferente de la producida como resultado directo de un grave estímulo lesivo (véase cap. 3).

En muchos tejidos que han sufrido atrofia celular se acumula un pigmento pardo llamado lipofuscina dentro de las células encogidas. El pigmento, compuesto por material lipídico degenerado en lisosomas secundarios, se produce por la destrucción de membranas y orgánulos celulares mediante autofagia (*fig. 2.13*). La lipofuscina se acumula especialmente en las fibras miocárdicas atróficas de los ancianos, lo que da lugar a una coloración parduzca macroscópicamente evidente del miocardio (**atrofia parda**).

La atrofia suele asociaría a una reducción del tamaño y el peso de un órgano o tejido. En algunos casos la masa celular perdida por la atrofia o la involución celular es reemplazada por tejido adiposo o fibroso, con lo cual se mantiene el tamaño del órgano. Este tejido sustitutivo con frecuencia aparece en forma de un material muy eosinófilo llamado **sustancia hialina**.

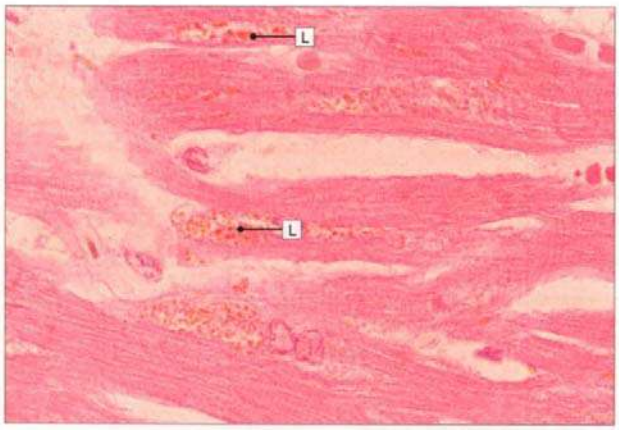
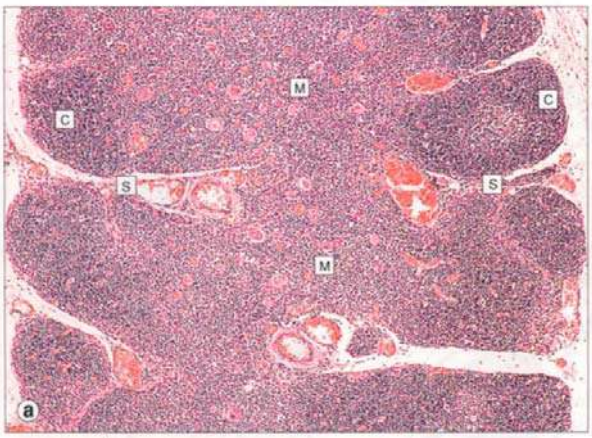


Fig. 2.13 La lipofuscina en la atrofia celular del músculo cardíaco de un anciano.
La atrofia celular se asocia a la autofagia de elementos celulares estructurales, con la consiguiente disminución del tamaño celular. Uno de sus efectos es que el material no digerible, formado principalmente por fosfolípidos, se acumula en cuerpos derivados de los lisosomas. Este material puede observarse con el microscopio óptico en forma de gránulos pardo-amarillentos (**L**) llamados de lipofuscina, que pueden verse aquí en el miocardio de una mujer de 90 años. Al examen ultraestructural, la lipofuscina consta de un material electrodenso con gránulos de diversos tamaños limitados por una membrana, a menudo en forma de figuras similares a las de la mielina. La lipofuscina suele acompañar a la atrofia celular que se produce en muchos tejidos con el envejecimiento, por lo que a menudo se la denomina **pigmento por uso y desgaste.**

La disminución de la masa celular puede ser fisiológica

Muchos procesos fisiológicos requieren que se desactive la respuesta tisular como parte de una reducción de la demanda funcional. Esto se observa especialmente cuando disminuye el estímulo endocrino que mantiene la masa de un tejido diana, por ejemplo cuando la glándula tiroides vuelve a su tamaño normal tras la hiperplasia fisiológica inducida por la pubertad o el embarazo. En los ancianos una combinación de factores, como la menor actividad física y el cambio de ritmo de las secreciones endocrinas, conduce a una disminución de tamaño (atrofia) de muchos órganos y tejidos. Ejemplos de atrofia o involución fisiológica:

- El timo involuciona durante la adolescencia (*fig. 2.14*).
- El miometrio involuciona *post partum*,
- Al disminuir la actividad física con la edad, las fibras del músculo esquelético disminuyen de tamaño (atrofia del envejecimiento).
- En la glándula paratiroides del anciano disminuye el número de células secretoras de hormona, que son sustituidas por adipocitos.
- El testículo se atrofia con la edad por disminución del estimulo gonadotrófico.



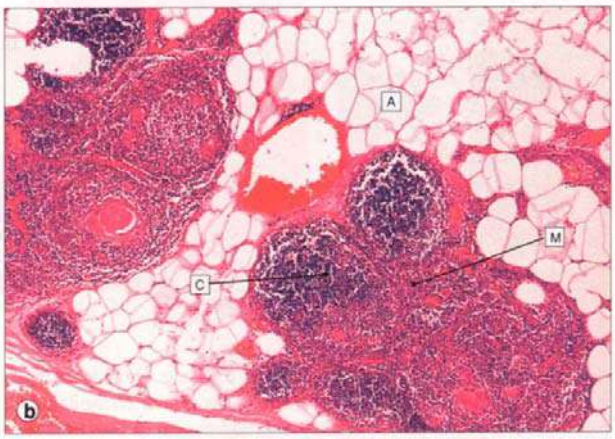


Fig. 2.14 Involución del timo.
(a) Timo de un niño.
(b) Timo de un adulto.
La microfotografía (a) muestra la gran celularidad de un timo infantil, densamente poblado por células linfoides que forman la corteza (**C**) y la médula (**M**) del timo, con tabiques divisorios (**S**). En contraste, el timo del adulto (b) sufre una involución asociada a una gran reducción de tamaño y, como en muchos casos de involución, a su sustitución por tejido adiposo (**A**).

La masa celular disminuye en algunos estados patológicos

Muchos procesos patológicos provocan una reducción de la demanda funcional, la estimulación hormonal o nerviosa o la nutrición de los tejidos; como respuesta adaptativa se produce una atrofia o involución.

- Las fibras musculares esqueléticas de la pierna sufren atrofia celular si se inmoviliza aquélla, por ejemplo cuando se coloca un yeso para el tratamiento de una fractura (*atrofia por desuso*).
- La disminución gradual del riego sanguíneo de un tejido provoca una pérdida de células funcionales por involución, así como por atrofia celular (*atrofia isquémica*).

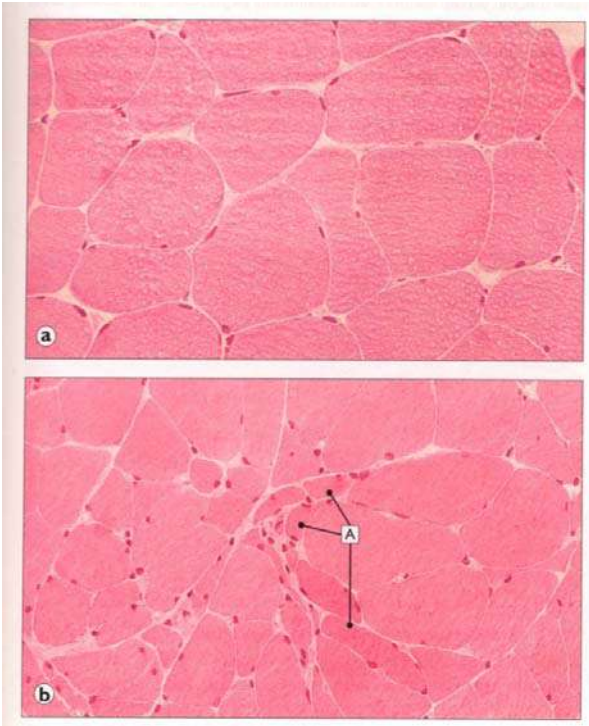


Fig. 2.15 Atrofia del músculo esquelético con desnervación.
(a) Músculo normal.
(b) Músculo desnervado.
La microfotografía (a) muestra fibras de músculo esquelético normal. En la microfotografía (b) se observa cómo la lesión de muchos de los axones del principal nervio del músculo ha provocado la atrofia de las fibras (**A**), inervadas por ellos. Las fibras son pequeñas y angulosas. Con el tiempo, los axones pueden retoñar y reconectar algunas fibras desnervadas.

- Una lesión de los axones que inervan un músculo produce atrofia de las fibras musculares incriminadas (*atrofia por denervación*) (*fig. 2.15*).
- Tras la ablación quirúrgica de la hipófisis, disminuye el numero y tamaño de las células de la corteza suprarrenal por falta de estimulo por la ACTH (*fig. 2.16*).
- Tras un traumatismo de la médula espinal, se atrofian las fibras musculares inervadas por las raíces nerviosas afectadas.

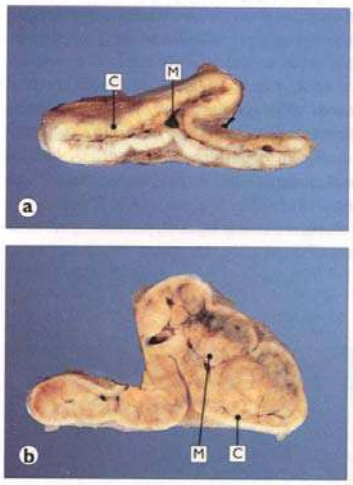


Fig. 2.16 Atrofia de la glándula suprarrenal.
(a) Suprarrenal atrófica.
(b) Suprarrenal normal.
La pieza (b) es de una glándula normal; se puede distinguir la corteza amarilla (**C**) de la pequeña cantidad de médula gris (**M**). El corte (a) es de un paciente que sufrió la extirpación de la hipófisis, con la consiguiente falta de ACTH. Ello produjo una disminución del tamaño de la glándula suprarrenal que afecta a la corteza.

La disminución de la masa celular por trastornos del desarrollo se denomina hipoplasia y agenesia

Ciertos trastornos del desarrollo ocasionan la formación de órganos anormalmente pequeños o la falta completa de desarrollo de algunos órganos o tejidos. Estos casos deben distinguirse de la atrofia y la involución, en las que el tejido o el órgano en cuestión se ha desarrollado previamente de forma normal. El crecimiento incompleto o parcial de un órgano, con disminución de su tamaño, se denomina **hipoplasia**. La falta total de crecimiento de un órgano durante el desarrollo se denomina **agenesia**.

Los tejidos pueden adaptarse a estímulos ambientales mediante un cambio de la diferenciación celular que se conoce como metaplasia

Ciertos estímulos ambientales de larga duración hacen el ambiente inadecuado para algunos tipos celulares especializados y, como respuesta adaptativa, las células que proliferan modifican su patrón de crecimiento y diferenciación. Esta células pueden adaptarse a un cambio de su entorno diferenciándose hacia un nuevo tipo de célula, madura y estable, que está mejor adaptada para resistir el estrés ambiental. Este proceso se denomina metaplasia y ejemplos de ella pueden verse resumidos en la *figura 2.17*.

- En los bronquios, bajo la influencia de la irritación crónica por el humo del tabaco, el epitelio respiratorio normal cilíndrico, ciliado y secretor de moco es sustituido por un epitelio escamoso (*metaplasia escamosa*).
- En el cuello uterino, el epitelio cilíndrico normal de la porción inferior del endocérvix se transforma en epitelio escamoso como respuesta a su exposición al ambiente vaginal ácido (*metaplasia escamosa*).
- En la vejiga urinaria, el epitelio transicional normal puede transformarse en epitelio escamoso como respuesta a una irritación crónica por cálculos o infecciones vesicales (*metaplasia escamosa*) (*fig. 2.18*).
- El epitelio escamoso esofágico se transforma en epitelio cilíndrico como respuesta a su exposición al ácido clorhídrico en casos de reflujo gástrico (véase pág. 218).

La metaplasia es más frecuente en los tejidos epiteliales, pero también puede darse en otros. Por ejemplo, las zonas de tejido fibroso expuesta a traumatismos crónicos puede formar hueso (*metaplasia ósea*). En muchos casos, la metaplasia en respuesta a los cálculos vesicales también ser hiperplásico.

Tejido original	Estímulo	Tejido metaplásico
Epitelio cilíndrico ciliado del árbol bronquial	Humo del tabaco	Epitelio escamoso
Epitelio transicional de la vejiga	Traumatismo por cálculos vesicales	Epitelio escamoso
Epitelio cilíndrico de los conductos glandulares	Traumatismo por cálculos	Epitelio escamoso
Tejido fibrocolágeno	Traumatismos crónicos	Tejido óseo
Epitelio escamoso esofágico	Ácido gástrico	Epitelio cilíndrico
Epitelio cilíndrico glandular	Insuficiencia de vitamina A	Epitelio escamoso

Fig. 2.17 Ejemplos de metaplasia.

La adaptación celular es influida por factores de crecimiento que se acompañan de una expresión génica alterada

La señal molecular que desencadena las respuestas adaptativas de hiperplasia, hipertrofia y metaplasia es, en general, desconocida. Sin embargo, cada vez es mas evidente que el crecimiento celular está bajo el control de varios **factores de crecimiento** peptídicos, que actúan sobre receptores específicos en la superficie celular (*fig. 2.19*). La alteración de las concentraciones relativas de los factores de crecimiento o de la expresión de sus receptores provocará una alteración del crecimiento celular. Por ejemplo, la hiperplasia puede deberse a un aumento local de la concentración de un factor de crecimiento o al aumento de la expresión de receptores de factores de crecimiento en las células.

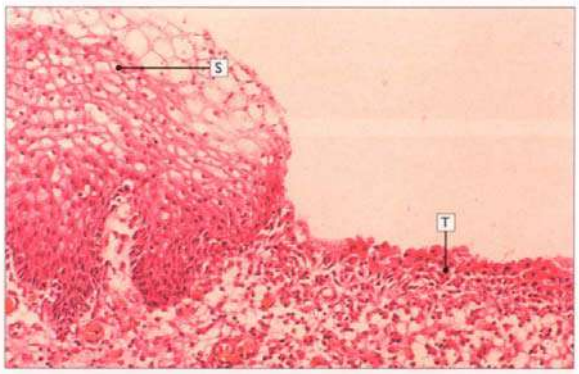


Fig. 2.18 Metaplasia escamosa de la vejiga urinaria.
El epitelio transicional de la vejiga urinaria (**T**) ha sido traumatizado intensamente por un cálculo vesical, que no se ve en esta microfotografía. En respuesta a ello se ha producido una metaplasia escamosa, con sustitución del epitelio transicional normal por epitelio escamoso estratificado (**S**). También se produce metaplasia escamosa de la vejiga ante una irritación crónica por un parásito, el esquistosoma. En estos casos el epitelio escamoso es más adecuado para resistir las nuevas condiciones ambientales que el epitelio urotelial transicional original.

Muchos de estos factores poseen acciones sinérgicas de inducción o regulación del crecimiento. En modelos animales se han descubierto también factores que inhiben el crecimiento celular, pero éstos están peor caracterizados en los seres humanos. Los factores de crecimiento actúan sobre receptores celulares, muchos de los cuales activan sistemas de mensajeros secundarios a través de su actividad de tirosina quinasa, que activa así los sistemas de mensajeros secundarios intracelulares.

Cada vez es mayor el número de estos factores que se sintetizan mediante técnicas de recombinación genética, y se estudia la posibilidad de administrarlos con fines terapéuticos. El hallazgo de que un factor de crecimiento ciliar neuronotrópico puede prevenir la muerte de las células nerviosas en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas ofrece la interesante posibilidad de prevenir ciertas enfermedades neurodegenerativas en el hombre. En situaciones en las que la médula ósea ha sido anulada o privada de los niveles normales de factor de crecimiento, el empleo de eritropoyetina recombinante para inducir la hiperplasia del compartimento eritrocitario de la médula ósea también ha logrado resultados esperanzadores; por ejemplo, en la prevención de la anemia en la insuficiencia renal crónica.

Lamentablemente, entre los principales efectos secundarios de la administración sistémica de algunos factores de crecimiento están la fiebre, la pérdida de peso y el apetito y la hipotensión, lo que refleja que estos factores ejercen diversos efectos y no se limitan a la regulación del crecimiento. Es probable que los efectos secundarios sistémicos limiten muchas de las aplicaciones terapéuticas esperadas para estos factores. En la *figura 2.19* se enumeran los factores más frecuentes.

Factores de crecimiento
Familia de factores de crecimiento epidérmico
Factores estimulantes de colonias
Familia de interferón
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
Factores de crecimiento de tipo insulínico
Factores de crecimiento fibroblástico
Familia TGFB
Familia de la interleucina
Eritropoyetina
Factor de crecimiento neural
Factor de crecimiento neuronotrópico ciliar

Fig. 2.19 Factores de crecimiento.

El resultado de la activación celular por factores de crecimiento es la alteración de la expresión génica en las células. Muchos de los genes que participan en el control del crecimiento celular y se activan con los cambios celulares adaptativos son también **protooncogenes**, implicados en la desorganización del crecimiento celular que es la característica de la neoplasia (desarrollo del cáncer), que se estudia en el capítulo 4.

Las respuestas adaptativas ante la enfermedad se dan sólo con cambios ambientales tolerables

Las respuestas adaptativas de hiperplasia, hipertrofia, atrofia, involución y metaplasia sólo se dan si el estímulo lesivo es tolerable para las células afectas. El fracaso de la adaptación conduce a la lesión celular y, si el estímulo es intenso o prolongado, puede llevar a la muerte celular, como puede verse en resumen en la *figura 2.20*.

PUNTOS CLAVE:
Adaptación celular

- *Las células son adaptables dentro de límites fisiológicos.*
- *Las células pueden responder a la lesión produciendo proteínas de estrés celular, que las protegen y favorecen su recuperación.*
- *El aumento de las demandas se cubre mediante hipertrofia e hiperplasia.*
- *La disminución de la demanda provoca atrofia.*
- *Los tejidos pueden perder células a través de la muerte celular pro gramada (apoptosis).*
- *Los tejidos pueden adaptarse a las demandas con un cambio de diferenciación conocido como metaplasia.*

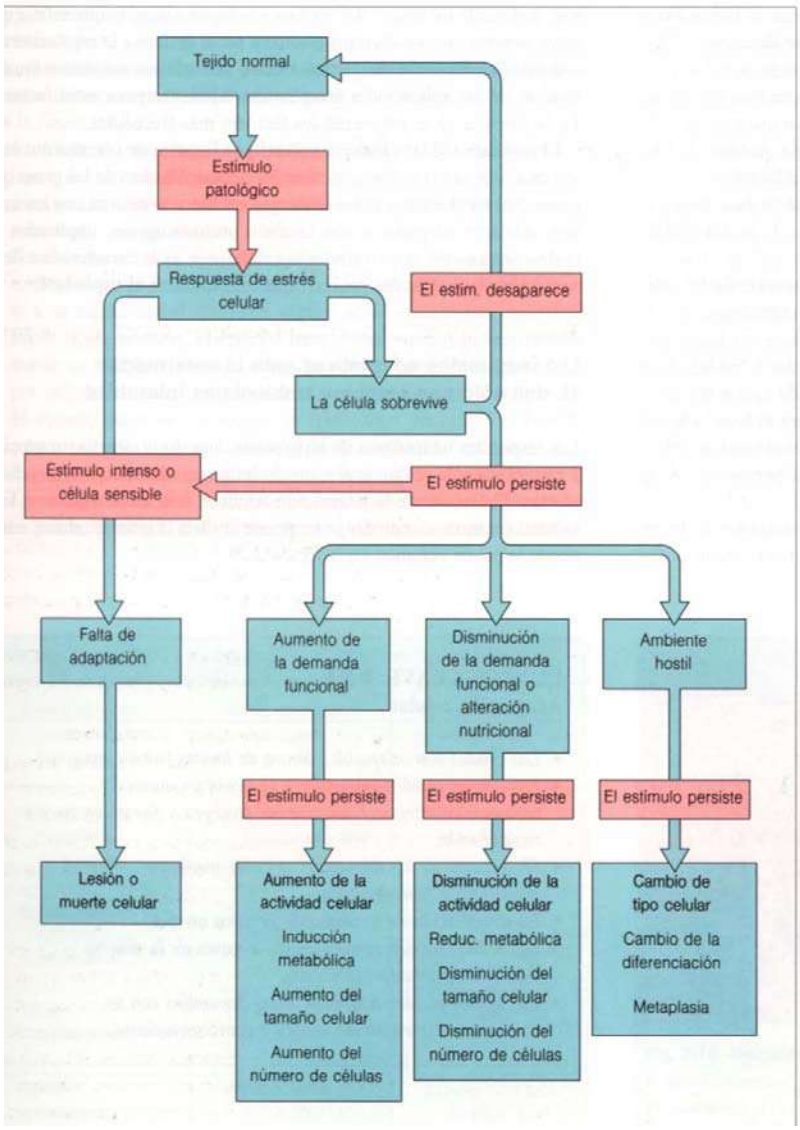


Fig. 2.20 Resumen de la respuesta tisular al cambio ambiental.
Las respuestas adaptativas permiten a las células sobrevivir a cambios en el ambiente que las rodea. La incapacidad de adaptación va asociada a lesión o muerte celular.

3

LESIÓN Y MUERTE CELULAR

La muerte celular patológica se debe a una lesión celular irreversible

La exposición de las células a estímulos lesivos determina su muerte patológica. Esto puede producirse a través de dos procesos diferentes:

- Ciertos estímulos lesivos, especialmente los mediados por el sistema inmunitario y las citoquinas, provocan la muerte celular activando la apoptosis (*fig. 2.12),* una forma de **muerte celular programada.** No nos ocuparemos aquí con detalle de este tipo de respuesta, aunque es de gran importancia en la enfermedad. Se conocen otros tipos de muerte celular programada además de la apoptosis; éstos provocan la disolución celular activando la **autofagia (autodigestión)**.
- Otros tipos de estímulos lesivos afectan a sistemas celulares básicos, provocando disfunciones que superan el umbral de adaptación, tras lo cual se produce la muerte celular mediante un proceso denominado **necrosis**.

La lesión celular intensa daña funciones celulares básicas

Varios componentes celulares interdependientes son los objetivos primarios de los estímulos lesivos:

- Membranas celulares.
- Mitocondrias.
- Citoesqueleto.
- ADN celular.

Debido a su interdependencia, la lesión de un sistema provoca lesiones secundarias en otros y, por último, se produce la muerte celular cuando se sobrepasa cierto umbral de lesiones acumuladas. Un ejemplo que ilustra el concepto de cascada de lesiones acumuladas se ve en las células que sufren falta de oxígeno y nutrientes debido a una insuficiencia del riego sanguíneo (isquemia) (*fig. 3.1)*.

La alteración primaria de la producción mitocondrial de energía se debe principalmente a falta de oxígeno (hipoxia) y glucosa (hipoglucemia), pero también puede ser producida por toxinas, por ejemplo el cianuro, que inhibe directamente la citocromooxidasa.

La lesión primaria de la membrana celular se debe principalmente a lesiones mediadas por radicales libres y lesiones inmunitarias (sobre todo a través del sistema del complemento), y a la acción directa de toxinas bacterianas.

De los mecanismos moleculares que son considerados importantes en la muerte celular nos ocupamos con mayor detalle en el siguiente recuadro rosa.

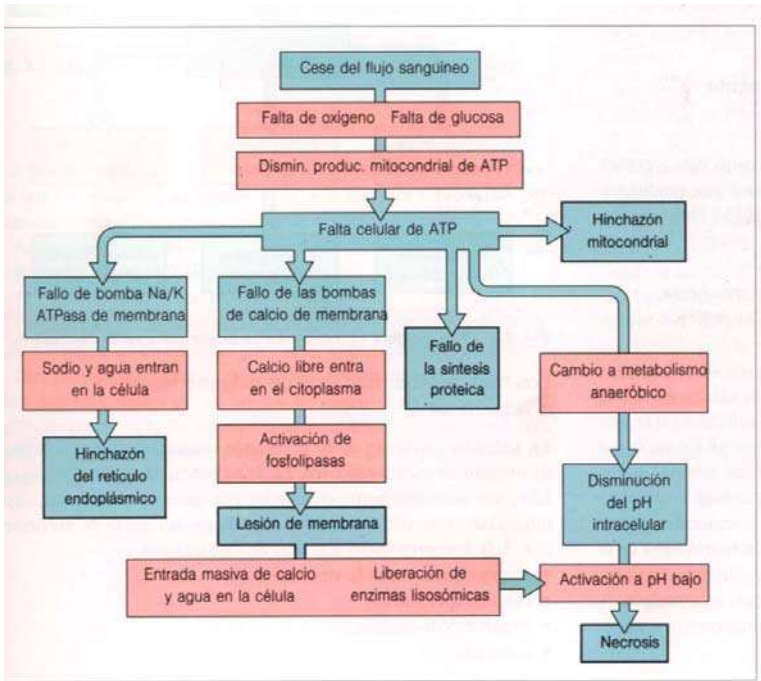


Fig. 3.1 Respuesta celular a la isquemia.
La producción de ATP por las mitocondrias depende de un aporte adecuado de oxígeno y de sustratos energéticos, como la glucosa. Por ello, la función mitocondrial se ve comprometida inmediatamente al fallar el riego sanguíneo, con la consiguiente falta de producción de ATP. Una consecuencia de la falta de ATP es el fallo de las bombas de membrana dependientes de él, que normalmente bombean sodio (y con él, agua) fuera de las células. El fallo de las bombas iónicas de membrana provoca la acumulación de sodio y agua en el citoplasma celular, con rotura de los sistemas membranosos internos. El fallo de las bombas de membrana internas también permite la entrada de calcio libre al citosol, donde activa muchos sistemas enzimáticos destructivos. Los daños estructurales de las membranas internas y del citoesqueleto, junto con la falta de ATP, interfieren con vías sintéticas básicas, entre ellas las de la síntesis proteica. La rotura de los lisosomas y la liberación intracelular de potentes enzimas hidrolíticas, activas a pH bajo, provocan una mayor disolución celular.

3. LESIÓN Y MUERTE CELULAR

PUNTOS CLAVE:
Isquemia

- *La generación de ATP se ve comprometida poco después de la pérdida del riego sanguíneo.*
- *Las bombas de membrana fallan y producen una hinchazón de los orgánulos.*
- *Entra calcio litre en las células y, produce lesiones.*
- *La síntesis de proteínas se detiene.*
- *La ruptura de los lisosomas provoca la disolución celular.*

MECANISMOS MOLECULARES DE LA MUERTE CELULAR

La pérdida de ATP produce un fallo de la biosíntesis y de las bombas iónicas

Si las células sufren hipoxia o las mitocondrias son dañadas directamente, no pueden producir una cantidad suficiente de ATP. La capacidad celular de producción anaeróbica de ATP es limitada, debido a la acumulación de lactato, y generalmente se agota pronto. La falta de ATP produce un fallo de las bombas de membrana, lo que probablemente contribuye a que los sistemas de membrana internos se hinchen en las células, lo que les confiere un aspecto "nebuloso". También fallan muchos procesos biosintéticos, la mayoría de los cuales requieren ATP.

El calcio libre citosólico es un potente agente destructivo

La concentración normal de calcio en el citosol es muy baja y existen sistemas reguladores muy finos para asegurar que no se modifique. Los sistemas de segundos mensajeros utilizan el calcio libre para activar diversas enzimas citosólicas:

- Proteinoquinasas que fosforilan otras proteínas.
- Fosfolipasas que pueden atacar a los lípidos de membrana.
- Calpaína, una proteasa que puede estructurar las proteínas citoesqueléticas de las células.

Por lo general el calcio es rápidamente eliminado del citosol por las bombas de calcio dependientes de ATP. En las células normales, el calcio esta unido a proteínas tampón, como la calbindina o la parvalbúmina, y confinado en el retículo endoplásmico (RE), así como en las mitocondrias. Si se produce una permeabilidad anormal de los canales de calcio en el citosol. Si no se logra tamponarlo o bombearlo fuera de la célula se producirá una activación enzimática descontrolada, con consecuencias nocivas. Se ha comprobado que la entrada incontrolada de calcio al citosol (*fig. 3.2*) es una importante vía final común a múltiples causas de muerte celular.

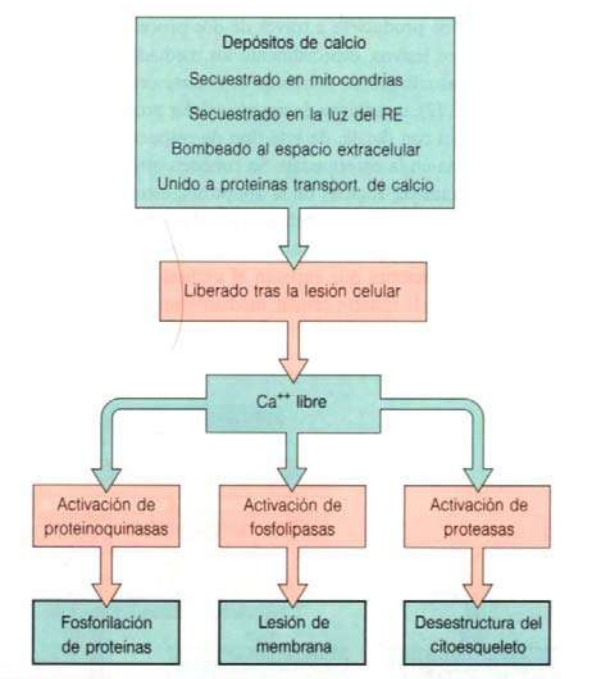


Fig. 3.2 El calcio libre citosólico es un poderoso agente destructivo

Los metabolitos reactivos de oxígeno lesionan a las células

En todas las células se están generando constantemente metabolitos de oxígeno altamente reactivos. Dado su potencial nocivo para las células, son constantemente eliminados por sistemas protectores, cuya integridad, a su vez, depende de un aporte adecuado de nutrientes (*fig. 3.3*). Los principales sistemas de limpieza son:

- Antioxidantes como la vitamina E.
- Glutationperoxidasa.
- Superoxidodismutasa.
- Catalasa.

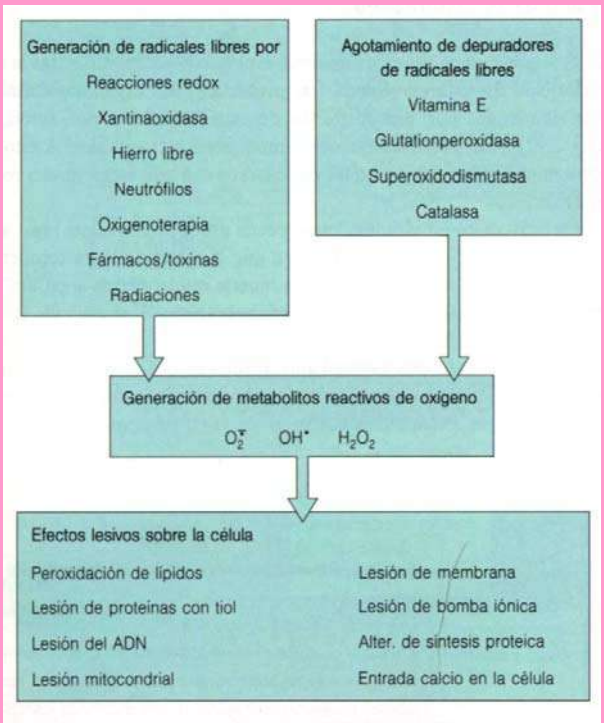


Fig. 3.3 Los metabolitos reactivos de oxígeno lesionan las células

Los productos reactivos del oxígeno más importantes se originan cuando éste es reducido para formar agua, y la mayoría son creados por sistemas implicados en el transporte de electrones y oxígeno:

- Anión superóxido (O_2)
- Radical hidroxilo (OH).
- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

Ciertas reacciones negativas son catalizadas por la presencia de hierro libre en las células, que por tanto, es potencialmente lesivo.

Otra fuente importante de productos reactivos de oxígeno es la xantina, que se acumula en los tejidos hipóxicos como metabolito del ATP. En condiciones de hipoxia, la xantina acumulada puede ser oxigenada por la enzima xantinaoxidasa y generar productos reactivos de oxígeno.

También puede producirse radicales libres reactivos como intermediarios en el metabolismo de ciertas toxinas (p. ej., tetracloruro de carbono) y fármacos (p. ej., paracetamol), con las radiaciones y por los leucocitos neutrófilos como parte del mecanismo de destrucción bacteriana.

Estos productos reactivos poseen varios efectos lesivos:

- Peroxidación de lípidos en las membranas celulares, con aumento de la permeabilidad celular.
- Ataque de los grupos tiol de las proteínas. Así se lesionan algunas proteínas fundamentales, por ejemplo, las bombas de membrana ATPasa Na/K.
- Fragmentación de las cadenas de ADN.
- Agotamiento del NADPH de las mitocondrias y liberación de calcio libre al citosol.

Tras la isquemia, las células quedan exhaustas de energía, pero no se forman productos reactivos de oxígeno por no haber oxígeno en los tejidos. Si, al restablecerse el riego sanguíneo, los tejidos son prefundidos de nuevo, se genera enormes cantidades de productos reactivos de oxígeno, tanto por las mitocondrias como por la xantinaoxidasa. Los mecanismos de depuración dependientes de energía son superados por la falta de ésta, con lesión y muerte celular.

Este es el fundamento de la **necrosis por neoperfusión**: la necrosis celular no se produce al cesar el riego sanguíneo, sino al restablecerse. Por ello, se ha empleado clínicamente el *alopurinol*, un fármaco inhibidos de la xantinaoxidasa en un intento de limitar la extensión de la necrosis cardiaca tras un infarto de miocardio, necrosis que se supone mediada por productos reactivos de oxígeno durante la neoperfusión.

Lesión de la membrana y del citoesqueleto

La integridad de la membrana celular es fundamental para la supervivencia celular tras la lesión. La lesión directa de las membranas celulares es el hecho inicial en lesiones inmunitarias, por ejemplo cuando la activación del complemento hace que C9 forme poros que atraviesan la membrana y permiten la entrada de calcio en las células diana. En células exhaustas de energía no es posible la biosíntesis de nuevos fosfolípidos de membrana; la falta de fosfolípidos también se produce al ser activadas las fosfolipasas por calcio libre, y la lesión de la membrana es inevitable. Además, las proteasas activadas por el calcio desmontan el armazón citoesquelético de las membranas celulares al destruir proteínas citoesqueléticas de unión, lo que convierte a las células en anormalmente frágiles ante un estrés contráctil u osmótico.

3. LESIÓN Y MUERTE CELULAR

PUNTOS CLAVE:
Lesión celular

- *Los objetivos principales de la lesión celular son las membranas, las mitocondrias, el citoesqueleto y el ADN celular.*
- *Debido a su interdependencia, la lesión de un sistema celular provoca lesiones secundarias en los otros.*
- *Los metabolitos reactivas de oxígeno son extremadamente nocivos para las células y se producen durante la neoperfusión tras una isquemia.*
- *La pérdida de A TP produce un fallo de la biosíntesis y de las bombas de membrana.*
- *El calcio libre citosólico activa enzimas intracelulares y provoca la muerte celular*

La respuesta celular oscila entre una lesión recuperable y la muerte instantánea

Si la lesión de una célula es mínima, ésta puede recuperarse tras la desaparición del estímulo lesivo. Las proteínas y los orgánulos dañados son eliminados por una respuesta de estrés celular y por autofagia *(fig. 2.11),* y se sintetizan nuevos componentes estructurales. A esto se denomina lesión **celular subletal** y se asocia a cambios estructurales reconocibles.

En otros casos un estímulo lesivo puede producir en primer lugar una lesión subletal que, después, debido a que la célula no logra recuperarse, progresa a muerte celular. Tras la muerte celular tienen lugar una se ríe de cambios estructurales denominada necrosis. Si el estímulo lesivo es arrollador la célula muere inmediatamente sin pasar las fases de la necrosis. Esto es lo más habitual ante agentes físicos abrumadores como calor intenso o ácidos potentes, estímulos ambos que coagulan las proteínas celulares. Estas relaciones se resumen en las *figuras 3.4* y *3.5*.

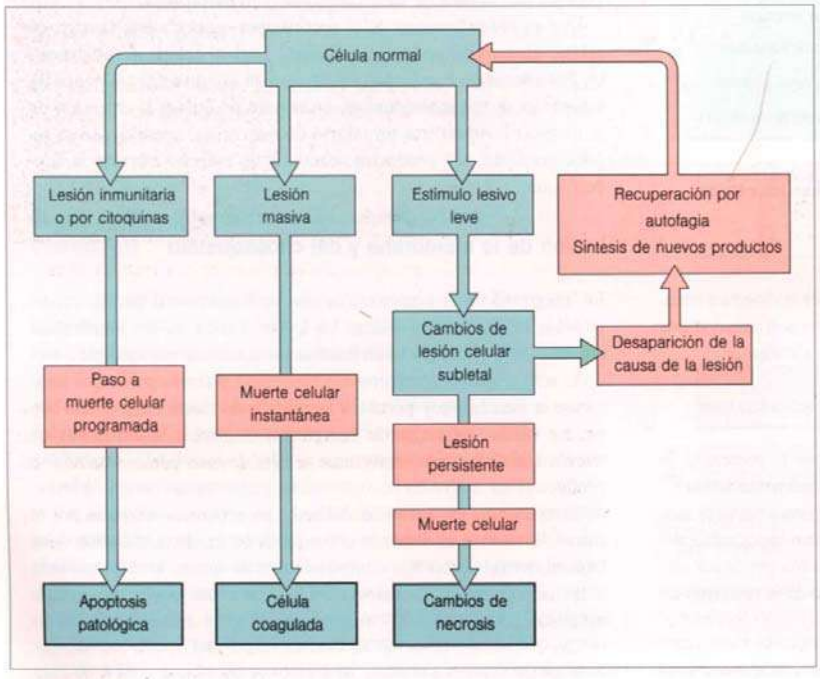


Fig. 3.4 Relaciones entre lesión celular subletal y letal.
Las células normales que sufren un estímulo lesivo pueden ser lesionadas de forma subletal. Si el estímulo cede, las células se recuperan, pero, si continúa, las células mueren y se necrosan. Los estímulos lesivos muy intensos, p. ej., calor intenso o ácidos fuertes, producen la muerte inmediata de las células, sin lesión subletal. Ciertos estímulos especiales pueden producir una muerte celular patológica por activación de la apoptosis (véase *fig. 2.12*).

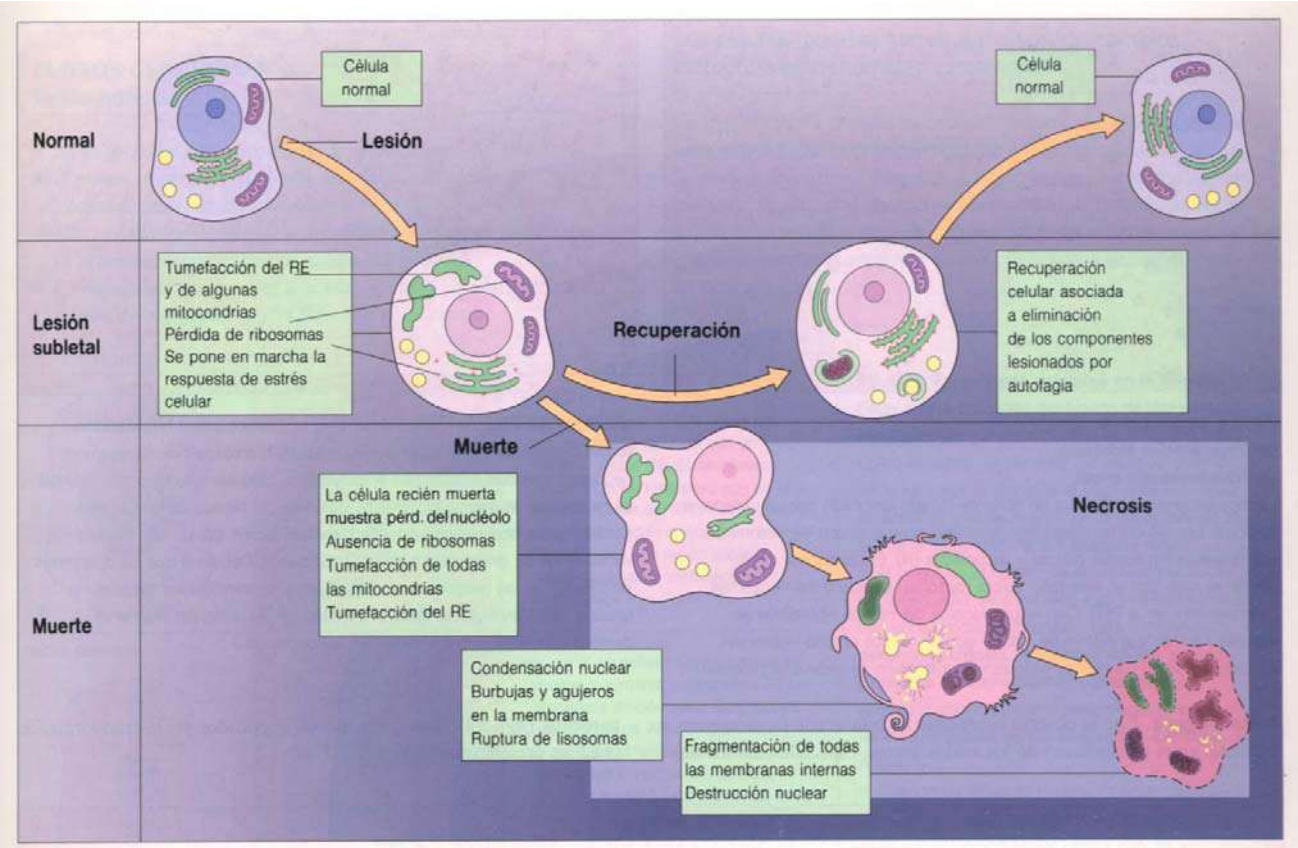


Fig. 3.5 Relaciones entre lesión celular subletal y letal.
Tras una lesión subletal, la célula puede recuperarse o, al persistir el estímulo lesivo, morir. Los cambios estructurales secuenciales de la muerte celular se denominan «necrosis».

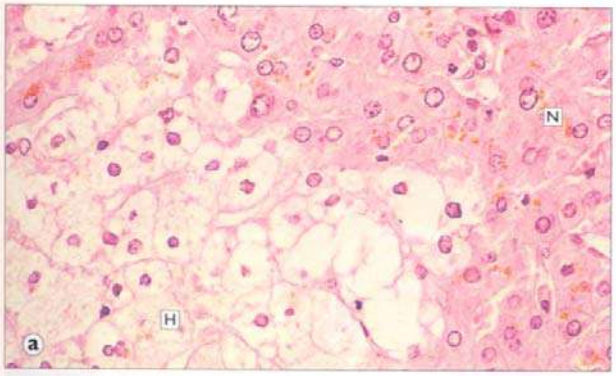
La lesión subletal se asocia a alteraciones estructurales reversibles

La lesión subletal puede identificarse por los cambios microscópicos de las células afectas. El primer signo de esta lesión se observa ultraestructuralmente en forma de tumefacción de los orgánulos unidos a membranas, especialmente el RE y las mitocondrias.

- La tumefacción mitocondrial es un hecho precoz tras la lesión celular. Al principio aparecen espacios o vacuolas dentro de la mitocondria que distorsionan y separan las pilas de crestas, normalmente regulares. Este cambio, denominado **tumefacción de baja amplitud,** es potencialmente reversible si el estímulo nocivo es insuficiente para producir la muerte celular. Si persiste el daño, las crestas se destruyen, aparecen agregados electrodensos en el estroma celular y aumenta la tumefacción. En esta fase, denominada **tumefacción de alta amplitud**, los cambios son irreversibles y la mitocondria sufre una lesión de carácter permanente. Cuando existen gran número de mitocondrias que son lesionadas permanentemente se produce una pérdida de ATP celular.
- Al comienzo de la lesión celular se observa también una tumefacción del RE, asociada a pérdida de los ribosomas unidos al retículo endoplámico rugoso (RER).

Al microscopio óptico, estos cambios reversibles producidos por la tumefacción de los orgánulos se refleja en una tumefacción celular, palidez del citoplasma y pequeñas vacuolas intracelulares, lo que da lugar al término descriptivo ampliamente utilizado de **tumefacción turbia** o **generación hidrópica** (*fig. 3.6*).

Otra manifestación de lesión celular subletal es la alteración del metabolismo de los ácidos grasos. En las células afectas se acumulan lípidos dentro de vacuolas citoplásmicas, lo que da lugar a la llamada **transformación grasa**. Esto se observa sobre todo en células con funciones importantes en el metabolismo de los ácidos grasos, especialmente los hepatocitos (*fig. 3.6*). Los mecanismos implicados en la transformación grasa se presentan en la *figura 3.7*.



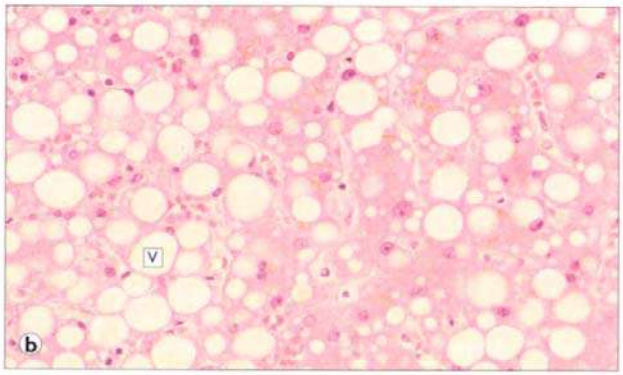


Fig. 3.6 Lesión celular subletal.
(a) Degeneración hidrópica.
(b) Transformación grasa.
La microfotografía (a) muestra un corte de hígado lesionado por un veneno, el paraquat. Las células hepáticas normales (**N**) contrastan con las lesionadas, que aparecen hinchadas, pálidas y vacuoladas (**H**). El citoplasma celular normal es rosa, con un leve tono violeta (basofilia) debido a los ribosomas, principalmente en el RER. Con la tumefacción del RE, los ribosomas se separan y su número disminuye, con lo que se reduce el tono violeta del citoplasma normal. La palidez citoplasmática también se debe a la progresiva hinchazón del RE y las mitocondrias, que se conoce como **tumefacción turbia** cuando es leve y como **degeneración hidrópica** cuando aparecen pequeñas vacuolas aisladas en el citoplasma. Otro ejemplo de lesión subletal se muestra en la microfotografía (b), obtenida del hígado de un paciente alcohólico. Se observa una extensa **transformación grasa**, con grandes vacuolas (**V**) de grasa dentro de los hepatocitos. Debido a que los disolventes empleados en las preparaciones histológicas convencionales disuelven la grasa y dejan un espacio vacío, los lípidos sólo pueden ser realmente demostrados mediante cortes de tejido congelado.

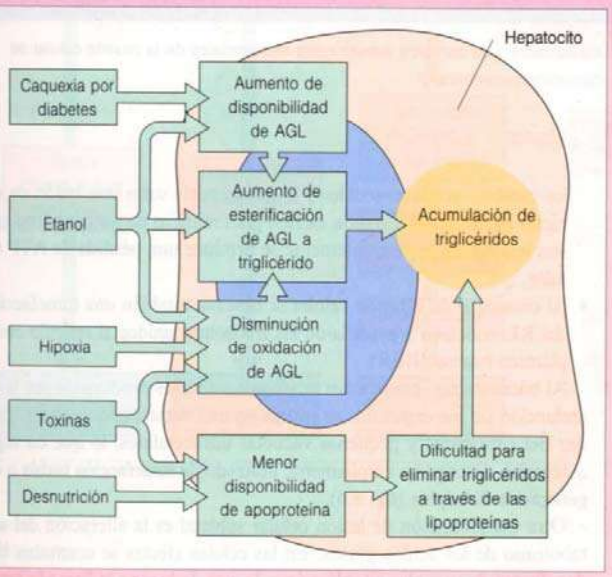


Fig. 3.7 Transformación grasa.
La transformación grasa es una manifestación de alteración metabólica subletal observada en ciertas células que utilizan muchos lípidos como parte de su funcionamiento metabólico. Esta transformación suele observarse en el hígado, pero también afecta, con menor frecuencia, al miocardio y al riñón. Las causas habituales de transformación grasa son toxinas (especialmente el alcohol e hidrocarburos hidrogenados, como el cloroformo), la hipoxia crónica y la diabetes mellitus. La alteración del metabolismo de los ácidos grasos provoca la acumulación de triglicéridos (grasa), que forman vacuolas en las células.

Existen cuatro motivos metabólicos principales para que se acumulen triglicéridos dentro de las células:

- Aumento de la movilización periférica y de la captación por las células de ácidos grasos libres (AGL) (diabetes mellitus y carencia nutricional).
- Aumento de la conversión de ácidos grasos en triglicéridos (alcohol).
- Disminución de la oxidación de triglicéridos a acetil-CoA (hipoxia y toxinas, incluido el etanol).
- Insuficiencia de proteínas receptoras de lípidos, lo que impide exportar los triglicéridos formados (tetracloruro de carbono y malnutrición proteica). La transformación grasa es reversible si se elimina la anomalía responsable. Puede asociarse a otros tipos de lesión subletal en las células.

3. LESIÓN Y MUERTE CELULAR

PUNTOS CLAVE:
Lesión subletal

- *La lesión subletal es recuperable; la necrosis, no.*
- *El primer signo visible de lesión subletal son los daños ultraestructurales en las mitocondrias.*
- *Más tarde la lesión subletal se manifiesta por la tumefacción de los orgánulos celulares (degeneración hidrópica).*
- *La transformación grasa es una manifestación de una alteración subletal del metabolismo y es frecuente en el hígado*.

Las células muertas sufren una serie de cambios estructurales denominada necrosis

La lesión letal va seguida de cambios estructurales definidos en las células, que reflejan la desintegración de la estructura celular debida a la activación de enzimas lisosómicas intracelulares. La disolución celular mediante la actividad de enzimas hidrolíticas intrínsecas se denomina **autólisis.** La autólisis provoca cambios tanto en el citoplasma como en el núcleo durante la evolución de una célula necrótica, según se muestra en la *figura 3.8.*

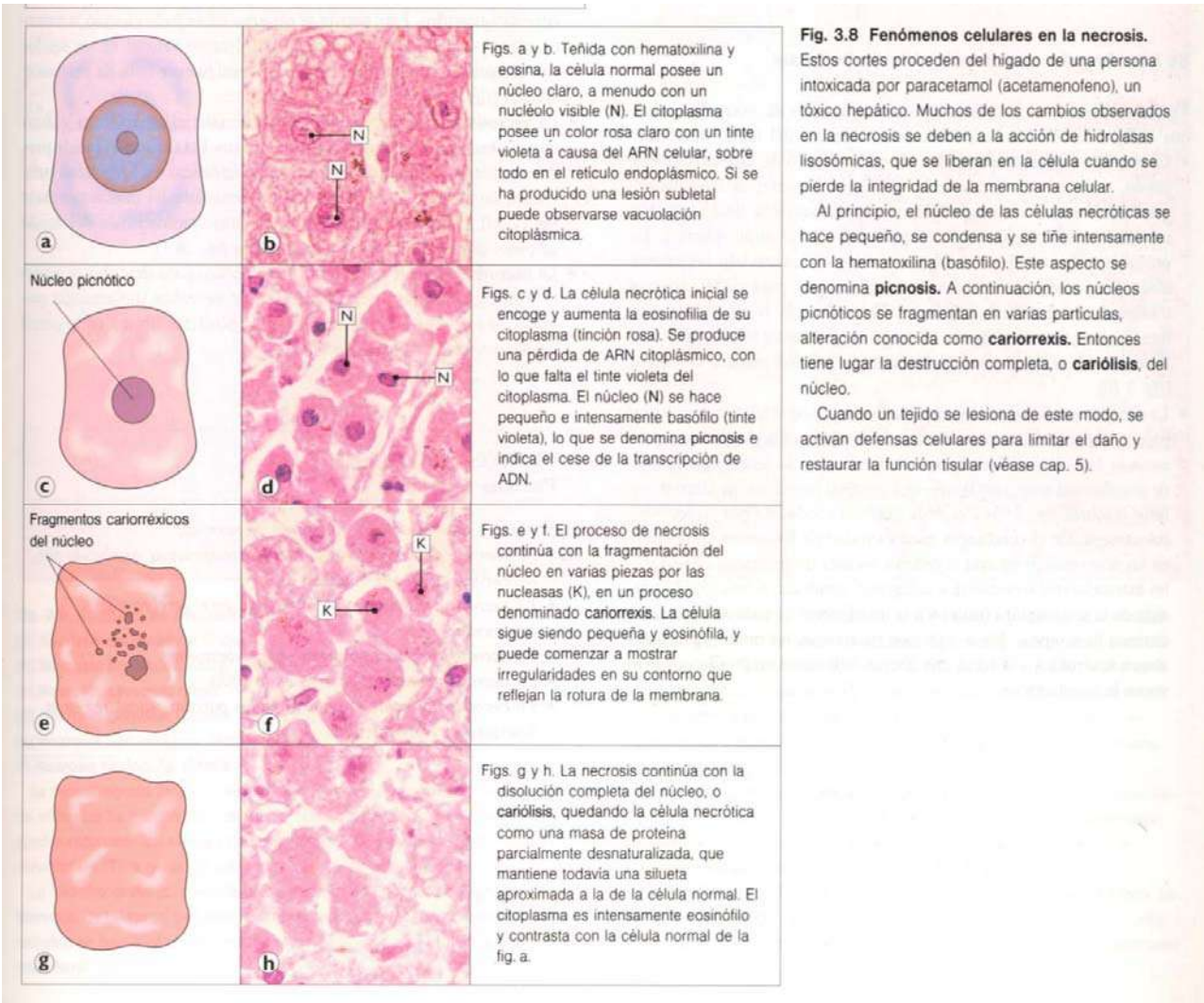


Fig. 3.8 Fenómenos celulares en la necrosis. Estos cortes proceden del hígado de una persona intoxicada por paracetamol (acetamenofeno), un tóxico hepático. Muchos de los cambios observados en la necrosis se deben a la acción de hidrolasas lisosómicas, que se liberan en la célula cuando se pierde la integridad de la membrana celular.

Al principio, el núcleo de las células necróticas se hace pequeño, se condensa y se tiñe intensamente con la hematoxilina (basófilo). Este aspecto se denomina **picnosis.** A continuación, los núcleos picnóticos se fragmentan en varias partículas, alteración conocida como **cariorrexis.** Entonces tiene lugar la destrucción completa, o **cariólisis**, del núcleo.

Cuando un tejido se lesiona de este modo, se activan defensas celulares para limitar el daño y restaurar la función tisular (véase cap. 5).

PUNTOS CLAVE:
Necrosis

- *La intensa eosinofilia de la célula muerta se debe a la pérdida del ARN y a la coagulación de las proteínas.*
- *Los núcleos pasan por las fases de picnosis, cariorrexis y cariólisis, y dejan una célula arrugada y sin núcleo.*
- *Las células muertas pueden liberar proteínas cuya detección en la sangre tiene valor diagnóstico.*

Se han descrito varios patrones de necrosis

Tradicionalmente, se han descrito varios patrones de necrosis tisular, que reflejan los diversos aspectos macroscópicos del tejido necrótico.

- La **necrosis coagulativa** describe el tejido muerto de aspecto firme y pálido, corno si estuviera cocido. En zonas de necrosis coagulativa, gran parte de las siluetas celulares y la arquitectura tisular pueden reconocerse histológicamente, aunque las células están muertas. Es probable que este tipo de respuesta se produzca cuando las células afectadas poseen relativamente pocos lisosomas para poder destruir totalmente las proteínas celulares. La causa más frecuente de este tipo de necrosis es la oclusión del riego arterial de un tejido (*fig. 3.9a).* Proteínas liberadas de las células muertas pueden pasar a la sangre (*fig. 3.10)*.
- La **necrosis por licuefacción** o **colicuativa** describe el tejido muerto que parece semilíquido a consecuencia de su disolución por la acción de enzimas hidrolíticas. Los tipos más frecuentes de lesión con patrón de licuefacción son el de la necrosis cerebral por oclusión arterial (infarto cerebral, *fig. 3.9b)* y el de la necrosis producida por infecciones bacterianas. En el cerebro, la gran cantidad de lisosomas contenidos en las neuronas, junto con la relativa escasez de proteínas estructurales extracelulares (reticulina y colágeno), conducen a una rápida pérdida de la arquitectura tisular y a la licuefacción cuando se liberan las enzimas lisosómicas. En la infección bacteriana, los microorganismos atraen neutrófilos a la zona, que liberan hidrolasas neutrofílicas y provocan la licuefacción.
- La **necrosis caseosa** describe el tejido muerto blando y blanco que recuerda al queso fresco. En este tipo de necrosis las células muertas forman una masa proteinácea amorfa, pero, a diferencia de la necrosis coagulativa, no se puede apreciar la arquitectura original. Este patrón se asocia invariablemente a la tuberculosis (véase *fig. 3.9c*).
- La **necrosis gomosa** describe el tejido muerto firme y gomoso. Como en la necrosis caseosa, las células muertas forman una masa proteinácea amorfa en la que no se puede reconocer histológicamente la arquitectura original. Sin embargo, el patrón gomoso que se utiliza para describir la necrosis en la infección por la espiroqueta de la sífilis (*fig. 3.9d*).
- La **necrosis hemorrágica** describe los tejidos muertos llenos de eritrocitos extravasados. Este patrón se observa sobre todo cuando la muerte celular se debe a la obstrucción del drenaje venoso de un tejido, con congestión sanguínea masiva y la consiguiente falta de perfusión arterial (*fig. 3.9e*).
- La **necrosis grasa** describe los focos de material amarillento y duro que se observan en el tejido adiposo muerto. Esta reacción puede producirse tras la liberación de enzimas pancreáticas en la cavidad peritoneal, como consecuencia de una inflamación del páncreas (véase *fig. 12.38*). También puede observarse tras traumatismos del tejido adiposo, por ejemplo, en la mama (véase *fig. 18.1*).
- La **necrosis fibrinoide** es un término empleado para describir el aspecto histológico de las arterias en casos de vasculitis (inflamación primaria de los vasos) e hipertensión, al depositarse fibrina en la pared del vaso necrótico (véase *fig. 3.9f*).

PUNTOS CLAVE:
Patrones de necrosis

Se pueden identificar varios patrones de necrosis:

- *El patrón más frecuente es la necrosis coagulativa, producida por la oclusión del aporte vascular.*
- *La necrosis por licuefacción se observa en el cerebro y en infecciones.*
- *La necrosis caseosa se observa en la tuberculosis.*
- *La necrosis gomosa se observa en la sífilis.*
- *La necrosis fibrinoide se observa en las paredes vasculares en la hipertensión y las vasculitis.*

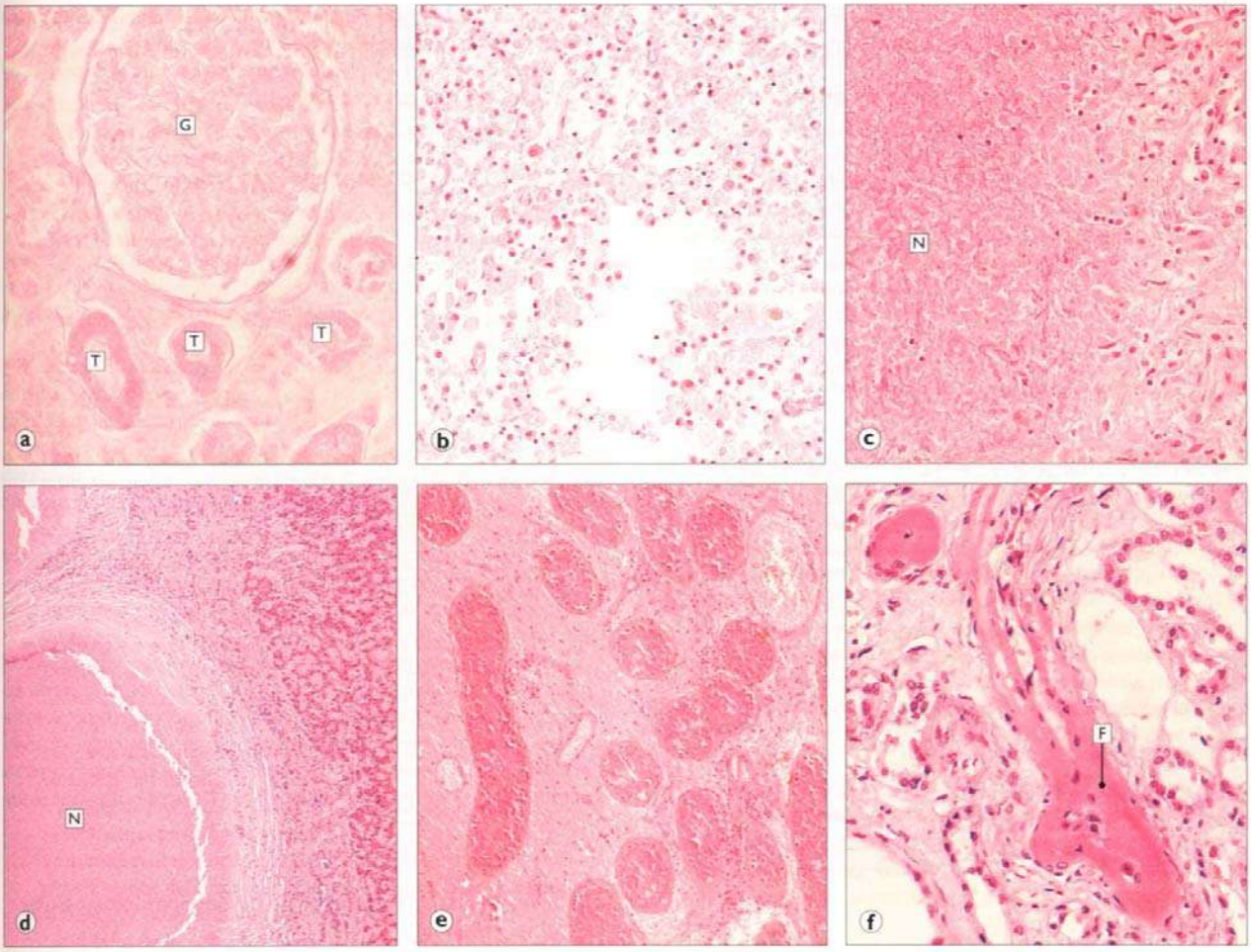


Fig. 3.9 Patrones de necrosis tisular.
(a) Necrosis coagulativa: riñón.
(b) Necrosis por licuefacción: cerebro.
(c) Necrosis caseosa: riñón.
(d) Necrosis gomosa: hígado.
(e) Necrosis hemorrágica: testículo.
(f) Necrosis fibrinoide: arteria.

La microfotografía (a) es un ejemplo de necrosis coagulativa en una zona del riñón que ha muerto por interrupción de su riego sanguíneo (infarto). Se pueden reconocer las siluetas de un glomérulo (**G**) y de los túbulos circundantes (**T**), a pesar de que todas las células están muertas.

La microfotografía (b) muestra la licuefacción en un infarto cerebral. A diferencia de (a) no se preserva la arquitectura tiular. La zona cerebral necrótica se ha transformado en una masa semilíquida de proteínas con macrófagos fagocitarios.

La microfotografía (c) muestra una zona de necrosis caseosa en un riñón infectado por *Mycobacterium tuberculosis*. La zona necrótica (**N**) es homogéneamente rosada y, en comparación con (a), no quedan restos de la arquitectura renal subyacente. Este patrón se ilustra también en el capítulo 6.

La microfotografía (d) muestra una zona de necrosis gomosa (**N**) en el hígado de un paciente con sífilis por infección antigua por una espiroqueta, *Treponema pallidum*.

La microfotografía (e) muestra una zona de necrosis hemorrágica testicular producida por torsión testicular en el extremo distal del cordón espermático, con obstrucción del retorno venoso. Esto provoca isquemia testicular al inundarse masivamente por sangre que no puede escapar.

La microfotografía (f) muestra un vaso que ha sufrido necrosis fibrinoide. La pared del vaso afecto ha sido sustituida por un material que se tiñe de color rosa intenso (**F**). En este caso la lesión vascular era debida a una hipertensión grave.

MEDICINA DE LABORATORIO

Las proteínas liberadas a la sangre tras la necrosis se emplean con fines diagnósticos

Cuando las células mueren, algunas de sus proteínas y enzimas son liberadas y pueden detectarse en la sangre. Por tanto, su presencia puede emplearse en la práctica clínica para establecer si un tejido o tipo celular ha sido lesionado por la enfermedad. Para que tenga utilidad diagnóstica, la proteína debe hallarse relativamente restringida a un solo tipo celular y estar presente normalmente en la sangre en concentraciones relativamente bajas, para que se pueda detectar su elevación tras la lesión celular. Varias determinaciones bioquímicas se basan en este principio general.

Célula lesionada	Enzima elevada en sangre
Músculo cardiaco	Creatinoquinasa (isoforma MB) Aspartatotransaminasa (AST) Lactatodeshidrogenasa (LDH-I)
Hepatocito	Alaninotransaminasa (ALT)
Músculo estriado	Creatinoquinasa (isoforma MM)
Páncreas exocrino	Amilasa

Fig. 3.10 Enzimas empleadas para el diagnóstico de lesiones tisulares mediante análisis de sangre.

La lesión del ADN causa lesiones subletales mucho después de producirse

Ciertos agentes nocivos, principalmente las radiaciones, lesionan el aparato genético de las células, lo que provoca una alteración de la función genética. Esto puede no manifestarse inmediatamente en forma de disfunción celular, pero si predisponer a las células afectadas a sufrir alteraciones posteriores.

- La división celular para reparar la lesión puede ser ineficaz, con mala recuperación de los tejidos lesionados (véase cap. 5).
- Las mutaciones del ADN pueden predisponer a la aparición de tumores como el cáncer (véase cap. 4).

Algunas células son sensibles a la lesión; otras son resistentes

No todas las células son igualmente susceptibles a los agentes lesivos. Esto se demuestra observando la diferente sensibilidad exhibida por las células tras el cese de la oxigenación (hipoxia) en todo el organismo, como ocurre tras una parada cardiaca.

- Las células más sensibles son las neuronas grandes del hipocampo y el cerebelo, que mueren tras sólo 2-5 minutos sin oxigeno. Una hipoxia más prolongada lesiona la mayoría de las células piramidales de la corteza cerebral.
- Las células más resistentes son los fibroblastos. Estos se mantienen en las zonas de lesión tisular incluso tras la destrucción de todas las células parenquimatosas especializadas.

La razón por la cual unas células son más sensibles a la hipoxia que otras es la diferente capacidad metabólica de cada tipo celular para sobrevivir a la pérdida de ATP y a la entrada de calcio, y para amortiguar los daños inducidos por radicales libres.

A veces, células aparentemente similares presentan una capacidad metabólica muy diferente. Por ejemplo, los hepatocitos de la región periportal del hígado poseen niveles bajos de enzimas que generan metabolitos tóxicos del paracetamol, mientras que los hepatocitos centrolobulillares poseen niveles altos. Esto explica por qué la necrosis hepática por intoxicación por paracetamol se limita a los hepatocitos centrolobulillares.

El envejecimiento es una forma de degeneración celular aún mal entendida

El envejecimiento se asocia a la degeneración y pérdida de función de muchos sistemas celulares. Con la edad aumenta la incidencia de muchas enfermedades importantes, algunas probablemente debidas a la exposición ambiental continuada a un agente causal. Sin embargo, otras se deben al proceso de envejecimiento biológico mismo. Varias teorías tratan de explicar el envejecimiento a nivel molecular pero ninguna, por si sola, explica el envejecimiento a partir de un fenómeno biológico único.

BIOLOGÍA CELULAR DEL ENVEJECIMIENTO

- **Envejecimiento programado.** Se ha propuesto que las células están programadas para un número limitado de divisiones celulares tras las cuales ya no pueden dividirse, con la consiguiente atrofia y pérdida funcional. Otras teorías sugieren que algunos estímulos neuroendocrinos fundamentales del cerebro y las glándulas endocrinas están programados para detenerse a cierta edad biológica, lo que provoca una falta de factores tróficos imprescindibles para mantener el crecimiento celular.
- **Defectos en la reparación del ADN.** Se ha sugerido que el envejecimiento es el resultado de los conocidos defectos en la reparación del ADN producidos en pequeña cantidad en las personas normales. Con el tiempo, la proporción de células portadoras de ADN anormal aumenta, lo que afecta la función tisular. Ocurre no solo con el ADN nuclear, sino además con el ADN mitocondrial, que posee sistemas menos eficaces para reparar los daños.
- **La degeneración de los materiales de la matriz extracelular** por puentes proteicos cruzados y modificaciones como glucosilación y oxidación, ha sido propuesta como mecanismo que altera la función de las células parenquimatosas especializadas, produciendo una disfunción celular con la edad.
- **Lesión por radicales libres.** Una menos disponibilidad de los sistemas de depuración de radicales libres ha sido propuesta como mecanismo mediante el cual las lesiones mediadas por radicales libres se hacen más significativas con la edad y comienzan a causar disfunción y muerte celular. Este mecanismo dañaría al ADN además de las proteínas.
- **Catabolismo proteico ineficaz.** Todas las células dependen para su supervivencia de sistemas eficaces para eliminar componentes celulares lesionados o exhaustos. Se ha sugerido que una de las principales causas del envejecimiento es la ineficacia de estos sistemas, lo que provoca disfunción y muerte celular.
- Las **teorías de la acumulación de lesiones** proponen que el envejecimiento es el resultado de todos los daños celulares sufridos a lo largo de la vida: lesiones del ADN, alteraciones proteicas, lesiones por radicales libres o enfermedades.

PUNTOS CLAVE:
Envejecimiento

Existen varias teorías sobre el envejecimiento:

- *El envejecimiento programado propone que las células no pueden dividirse más que un numero limitado de veces.*
- *Otras propuestas sugieren que la causa última del envejecimiento es la reparación defectuosa del ADN, las lesiones por radicales libres o el fracaso del catabolismo proteico.*
- *Las teorías de la acumulación de lesiones proponen que las lesiones de todos los sistemas a lo largo de la vida se suman y se manifiestan como envejecimiento.*

La muerte somática va seguida de autólisis y putrefacción

La muerte de células y tejidos no conlleva inevitablemente la del individuo. No obstante, si las funciones fisiológicas se ven afectadas críticamente por el daño tisular, por ejemplo, por una respiración o un volumen cardiaco inadecuados, se produce la muerte del individuo (conocida como muerte somática). Tras la muerte somática se produce la de todas las células del organismo, y la liberación de enzimas lisosomales produce una descomposición tisular mediante autólisis, similar a los fenómenos que acompañan a la necrosis. El organismo es invadido por microorganismos, por ejemplo, a partir del intestino, con lo que aumenta la putrefacción.

Los procesos de autólisis y descomposición bacteriana pueden frenar-se mediante refrigeración o soluciones conservantes. Esta es la principal razón por la que se fijan los órganos y tejidos resecados quirúrgicamente en conservantes como la solución del formaldehído (formalina); de este modo se preserva la morfología y se previene la autólisis.

4

NEOPLASIA

INTRODUCCIÓN

Una característica fundamental de las respuestas adaptativas de las células, como vimos en el capítulo 2, es que, si se elimina el estímulo, toda alteración del crecimiento celular vuelve a la normalidad. A diferencia de estas respuestas adaptativas reversibles, ciertos estímulos producen cambios en el material genético que originan una alteración *permanente* del patrón de crecimiento celular normal. Las células así alteradas, que se denominan **neoplásicas**, no responden normalmente a las señales que controlan el crecimiento celular y proliferan excesivamente de un modo irregulado hasta formar un bulto o masa tisular denominado **neoplasia** (literalmente, «crecimiento nuevo»).

En este capítulo nos ocuparemos de la naturaleza de la neoplasia, cuyo estudio clínico se denomina oncología, y la clasificación y el diagnóstico de los tumores. También se estudian las causas de neoplasia y se revisan las bases científicas relativas a las propiedades de las células neoplásicas.

CARACTERÍSTICAS Y TERMINOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Términos empleados en la descripción de las enfermedades neoplásicas

Convencionalmente, una masa de células neoplásicas se denomina **tumor**; el término latino se utilizaba en un principio para referirse a cualquier tumefacción tisular, aunque este empleo literal ha quedado anticuado. El término de **cáncer** es frecuente en el lenguaje común y equivale a neoplasia maligna. Procede de la palabra latina que significa cangrejo, ya que parecía que esos tumores invadían los tejidos adyacentes mediante prolongaciones semejantes a pinzas. El estudio de los diferentes tumores revela que los cánceres originados en diferentes tejidos muestran distintos grados de agresividad: algunos son de crecimiento lento e indolente, y otros se extienden rápidamente a muchas partes del organismo y causan la muerte en poco tiempo. Por tanto, el término genérico de «cáncer» no siempre es adecuado para su uso profesional, puesto que no proporciona ninguna información sobre el probable comportamiento biológico de un tumor determinado.

Una neoplasia está formada por células que crecen de un modo irregular

En los estados neoplásicos, la proliferación y el crecimiento celular se producen en ausencia de cualquier estímulo externo continuo. El término de «neoplasia» describe, por tanto, un estado de falta de regulación del crecimiento celular, en el que se dice que las células neoplásicas están *transformadas*. En las células y tejidos neoplásicos se produce un fracaso de los mecanismos que controlan normalmente la proliferación y maduración celulares. La naturaleza molecular de estos hechos es parte del estudio de la carcinogénesis, de la que nos ocuparemos al final de este capítulo.

Toda célula neoplásica presenta una alteración de su genoma responsable del crecimiento anormal

El estado neoplásico surge por cambios en el material genético que se transmiten a las nuevas generaciones de células de la neoplasia. El crecimiento neoplásico se diferencia de la hiperplasia (estudiada en el capítulo 3), en la que hay también proliferación celular, porque en ella la proliferación cesa cuando se suprime el estímulo causal. Estudios recientes de genética molecular han demostrado que en la mayoría de los tumores subyace una alteración de genes clave para el control del crecimiento celular (*fig. 4.1)*. Estos genes se denominan **oncogenes**, y estudiaremos algunos ejemplos de ellos en la próxima sección sobre carcinogénesis (véase pág. 49).

4. NEOPLASIA

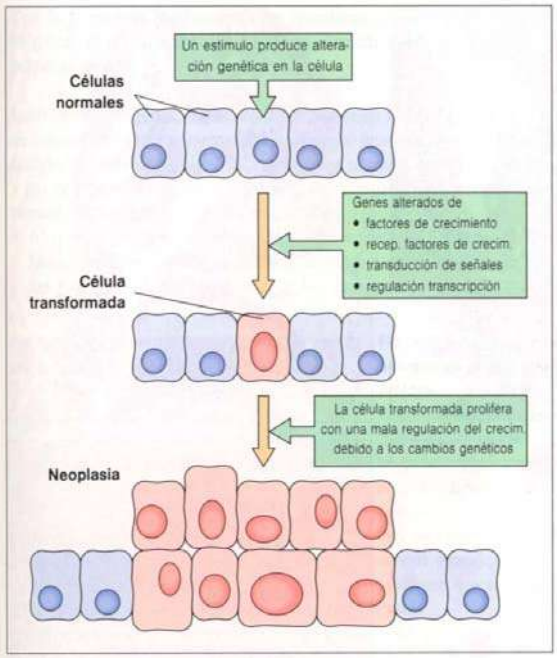


Fig. 4.1 Fenómenos de la transformación neoplásica.
Las células normales desarrollan alteraciones de genes clave para la regulación del crecimiento y se transforman en células neoplásicas.

Existen dos tipos principales de neoplasia: benigna y maligna

Cuando se comenzaron a estudiar los tumores, la observación clínica identificó dos patrones principales de crecimiento neoplásico:

- Si los bordes del tumor estaban bien definidos y el tumor crecía sólo localmente, la neoplasia se denominaba **benigna**.
- Si los bordes del tumor estaban mal definidos y las células neoplásicas invadían y destruían los tejidos circundantes, la neoplasia se denominaba **maligna**.

Los tumores benignos generalmente tienen un pronóstico muy bueno y raramente provocan la muerte. Por el contrario, los tumores malignos son una de las principales causas de mortalidad.

La incapacidad de lograr la diferenciación celular es una característica específica de las neoplasias malignas

Tras la división celular a partir de un precursor o célula madre, las células normales asumen una función especifica que implica el desarrollo de estructuras especializadas como vacuolas mucinosas, microvellosidades o cilios, lo que se conoce como **diferenciación**. Mientras que se puede decir que las células madre son relativamente indiferenciadas, la célula completamente madura de cualquier línea celular está altamente diferenciada. Junto con la pérdida de regulación del crecimiento celular, las células neoplásicas no suelen alcanzar una diferenciación muy alta. Las características histológicas asociadas a ello se muestran en la *figura 4.2*.

En general, las células de las neoplasias benignas están diferenciadas hasta un punto que se corresponde estrechamente con el de las células de las que derivan (*fig. 4.2b)*. Esta diferenciación llega a menudo al punto de retener los atributos funcionales del tejido originario; por ejemplo, los tumores benignos de tejidos endocrinos con frecuencia secretan hormonas y pueden tener efectos endocrinológicos.

En el caso de las neoplasias malignas, se observan grados variables de diferenciación.

- Cuando las células que la forman se parecen mucho al tejido originario el tumor se denomina **neoplasia maligna bien diferenciada** (*fig. 4.2c*).
- Cuando las células tumorales muestran sólo cierto parecido con el tejido de origen, la neoplasia se denomina **neoplasia maligna poco diferenciada** (*fig. 4.2d*).
- Cuando, debido a la falta de diferenciación, no es posible identificar la célula originaria mediante la observación morfológica, el tumor se denomina **neoplasia maligna anaplásica** (*fig. 4.2e*).

El grado de diferenciación de una neoplasia suele relacionarse con su comportamiento. Una neoplasia poco diferenciada tiende a ser más agresiva que otra bien diferenciada.

Junto con la falta de diferenciación de la neoplasia, las células suelen mostrar una citología atípica. Sus características son:

- Aumento de la variedad de forma y tamaño de las células (**pleomorfismo celular**).
- Aumento de la variedad de forma y tamaño de los núcleos (**pleomorfismo nuclear**).
- Aumento de la densidad de tinción de los núcleos (**hipercromatismo nuclear**).
- Aumento desproporcionado del tamaño de los núcleos en relación con el tamaño del citoplasma celular (**aumento del índice núcleo:citoplasma**).

La *figura 4.2e* muestra cómo los signos citológicos de neoplasia se hacen más evidentes cuanto menor es la diferenciación.

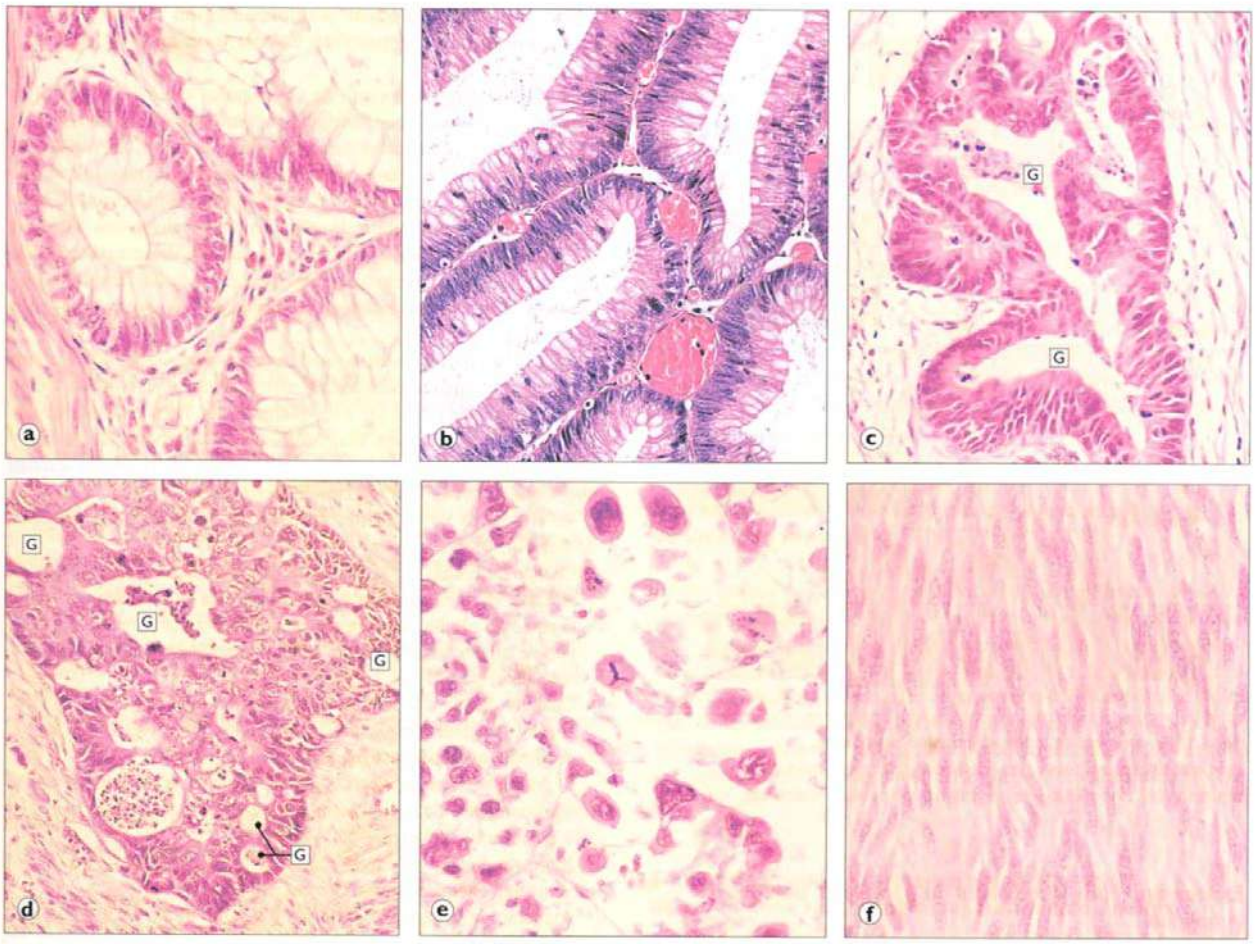


Fig. 4.2 Signos histológicos de la pérdida de diferenciación.
(a) Epitelio colónico normal.
(b) Neoplasia benigna del colon.
(c) Neoplasia maligna bien diferenciada del colon.
(d) Neoplasia maligna poco diferenciada del colon.
(e) Neoplasia maligna anaplásica del colon.
(f) Neoplasia benigna del músculo liso.
Las células de una neoplasia benigna (b) recuerdan a las del epitelio normal (a), al ser cilíndricas y mantener una disposición ordenada. La pérdida de diferenciación se reconoce en que las células neoplásicas no muestran vacuolización mucinosa. Las células de la neoplasia benigna del músculo liso (f) se parecen mucho a las células musculares normales.

Las células de la neoplasia maligna bien diferenciada (c) están menos ordenadas y, aunque se forman luces glandulares (**G**), su arquitectura es anormal e irregular. Los núcleos son de forma y tamaño variables.

Las células de la neoplasia maligna poco diferenciada (d) están aún más desordenadas y forman muy pocas luces glandulares (**G**). Los núcleos muestran una mayor variedad de forma y tamaño que en (c).

Las células de la neoplasia maligna anaplásica (e) no guardan ninguna similitud con las células normales ni intentan formar glándulas. Existe una gran variabilidad en el tamaño de células y núcleos, con tinción muy intensa (hipercromatismo celular) de estos últimos. Si no se conoce el lugar de origen es imposible decir por la histología de qué tipo de tumor se trata.

Los tumores bien diferenciados de células de soporte recuerdan a su célula de origen, como se muestra en este ejemplo de un tumor benigno del músculo liso (f). En una neoplasia maligna poco diferenciada, las células muestran una gran variabilidad de tamaño y forma del núcleo, con hipercromatismo y numerosas mitosis. El origen de músculo liso puede establecerse usando un microscopio electrónico o por inmunohistoquímica.

Los tumores benignos crecen localmente, son por lo general de crecimiento lento y comprimen los tejidos adyacentes

Los tumores benignos, cuyas células se asemejan mucho a las del tejido de origen, no suelen presentar habitualmente una alteración de la regulación del crecimiento muy anormal. Estos tumores crecen localmente y por lo general a un ritmo muy lento. Los efectos de estos tumores dependen fundamentalmente de dos factores:

- Al crecer, el tumor benigno comprime los tejidos adyacentes, lo que puede producir efectos adversos sí la masa resultante obstruye una luz, por ejemplo, del intestino o de las vías aéreas.
- Si un tumor benigno posee una función endocrina, puede producir una enfermedad por secreción incontrolada de hormona.

La *figura 4.3* muestra un ejemplo de tumor benigno de la glándula tiroides.

Fig. 4.3 Neoplasia benigna de la glándula tiroides. Esta microfotografía de bajo aumento muestra las características de una neoplasia epitelial benigna. El tumor está muy bien delimitado y, aunque comprime el tejido circundante, no lo invade.

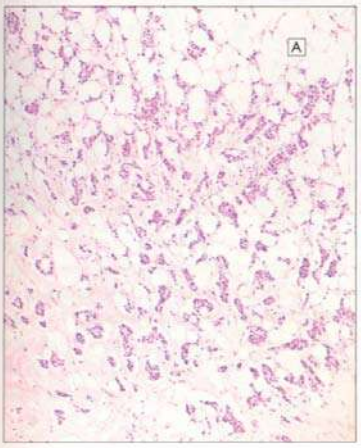


Fig. 4.4 Borde de un tumor maligno de la mama con invasión. Pueden verse islas de células neoplásicas que se extienden hacia el tejido adiposo adyacente (**A**) al que invaden. El borde de este tumor, por tanto, no está bien delimitado, a diferencia del de una lesión benigna.

Los tumores malignos invaden los tejidos adyacentes y pueden extenderse a otras partes del organismo

La propiedad más importante de las neoplasias malignas es que su crecimiento no se limita al lugar de origen del tumor, es decir, al **tumor primario**. El control del crecimiento celular es tan anormal que las células pueden crecer hacia los tejidos locales adyacentes en un proceso llamado de **invasión** (*fig. 4.4*). Las células neoplásicas, al invadir otros tejidos, lo suelen hacer a expensas de éstos produciendo daños y destrucción local.

La propiedad más siniestra de las neoplasias malignas es que las células del tumor primario pueden desprenderse, desplazarse hacia otra parte del organismo y crecer en forma de masa tumoral separada. Este proceso se conoce como **metastatización** y las masas aisladas resultantes se denominan **metástasis** o **tumores secundarios**. Al igual que los tumores malignos primarios, las metástasis crecen a expensas de los tejidos locales y generalmente producen destrucción tisular.

La *figura 4.5* recoge las diferencias entre tumores benignos y malignos.

	Benigna	**Maligna**
Comportamiento	Solo crecimiento expansivo; crecimiento local	Crecimiento expansivo e invasivo; puede metastatizar
Histología	Se asemeja a la célula original (bien diferenciada)	Muestra falta de diferenciación celular
	Pocas mitosis	Muchas mitosis, algunas con figuras anormales
	Índice núcleo:citoplasma normal o ligeramente aumentado	Índice núcleo:citoplasma alto
	Las células son uniformes en todo el tumor	Células de forma y tamaño variables (pleomorfismo celular) núcleos de forma y tamaño variable (pleomorfismo nuclear) o ambas cosas

Fig. 4.5 Características histológicas de las neoplasias.

Para poder crecer una neoplasia debe desarrollar estructuras estromales de apoyo

Las células neoplásicas necesitan para su crecimiento nutrientes adecua dos, por ello, desarrollan una serie de tejidos de sostén, especialmente un aporte vascular adecuado. Las células neoplásicas, al igual que las normales, interaccionan con los tejidos de sostén e inducen la formación de estroma. Los tumores desarrollan un estroma vascular mediante la secreción de **factores de angiogénesis**; de ellos, los más característicos son los factores de crecimiento fibroblástico fijadores de heparina. Una masa tumoral, por tanto, contiene las células neoplásicas genéticamente anormales y un componente de tejidos de sostén normales.

En tumores bien diferenciados, el estroma inducido está bien desarrollado y las células neoplásicas crecen sin problemas. En neoplasias menos diferenciadas, la inducción de estroma puede ser insuficiente y superada por la proliferación de células neoplásicas. Esto puede limitar la velocidad de crecimiento del tumor y con frecuencia provoca la muerte de las células que están en el centro de la masa tumoral. Ciertos tumores inducen una respuesta estromal desproporcionada para el número de células tumorales presentes. Estos tumores suelen denominarse **desmoplásicos**.

La velocidad de crecimiento de una neoplasia viene determinada por varios factores

Los distintos tipos de tumores crecen a distinta velocidad. En general, los tumores benignos y los malignos bien diferenciados crecen más lentamente que las neoplasias poco diferenciadas, aunque hay muchas excepciones:

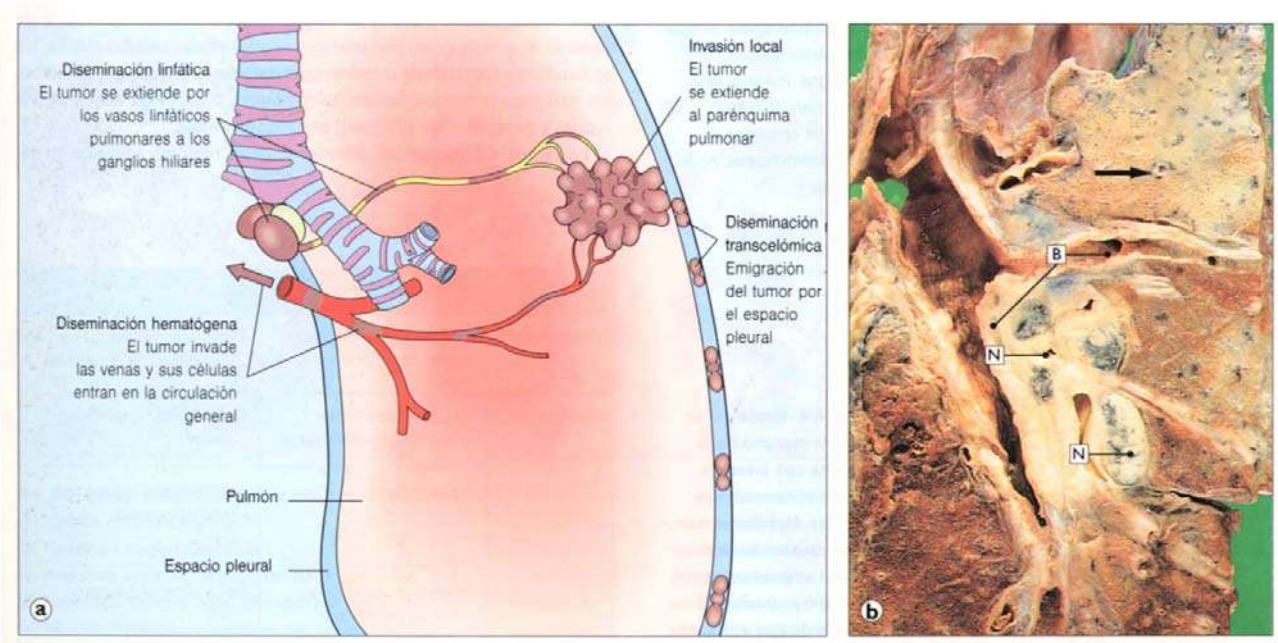


Fig. 4.6 Principales vías de extensión tumoral.
Extensión de un tumor maligno en un esquema (a) y en una pieza real (b) de un carcinoma pulmonar. Se muestran las cuatro vías principales: local, linfática, hemática y transcelómica. En (b), la neoplasia maligna se ha originado en un bronquio (**B**) y se ha extendido localmente hacia el pulmón circundante (flecha). El tumor se ha extendido también a través de los linfáticos y se observa en forma de depósitos blanquecinos en los ganglios linfáticos hiliares (**N**), que también contienen pigmento antracósico.

La velocidad de crecimiento de un tumor depende de muchos factores:

- La proporción de células que se hallan en el cielo celular frente a las que se han diferenciado y han entrado en la fase G0 (no proliferativa) del cielo celular.
- La tasa de mortalidad de las células tumorales. Las células tumorales son especialmente susceptibles a la muerte celular programada mediante el proceso de apoptosis (véase *fig. 2.12*).
- La disponibilidad de nutrientes suficientes para el tumor, que depende de la inducción de estroma por las células neoplásicas.

Si la proliferación celular supera con mucho el índice de muerte celular en el tumor, éste crecerá rápidamente.

Las neoplasias malignas se extienden a otros lugares a través de cuatro vías principales

La extensión de un tumor maligno a partir de su localización inicial (metástasis) se produce por cuatro vías principales (*fig. 4.6.*):

- **Invasión local.** El patrón más habitual de extensión de los tumores malignos es por crecimiento directo hacía los tejidos adyacentes (*fig. 4.7*). Los tumores también pueden extenderse a lo largo de planos tisulares naturales, por ejemplo, a lo largo de nervios.
- **Diseminación linfática.** Las células tumorales con frecuencia diseminan a través de los vasos linfáticos de drenaje y llegan a los ganglios linfáticos locales, donde crecen formando tumores secundarios (*fig. 4.8*).
- **Diseminación vascular.** Las células tumorales pueden diseminar a través de las venas que drenan la lesión primaria. Los tumores gastrointestinales suelen extenderse con frecuencia a través de la vena porta, produciendo metástasis en el hígado. Las células tumorales que pasan a venas sistémicas forman metástasis principalmente en pulmón, médula ósea, cerebro y glándulas suprarrenales (*fig. 4.9*).
- **Diseminación transcelómica.** Los tumores primarios de la cavidad abdominal o del tórax pueden diseminar directamente a través de los espacios celómicos, por ejemplo, las cavidades peritoneal o pleural, sembrando células que emigran hacia la superficie de otros órganos.

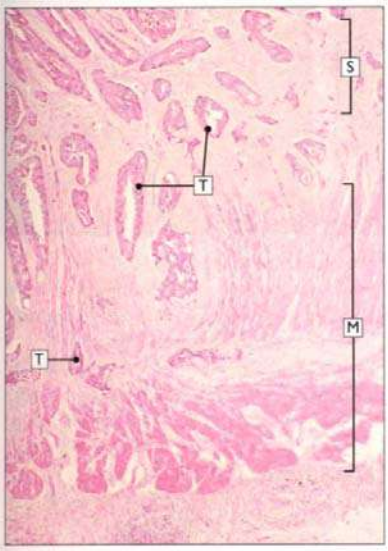


Fig. 4.7 Invasión local de una neoplasia maligna del colon.
Esta microfotografía de bajo aumento muestra un tumor maligno teñido de violeta (**T**) que se extiende a través de la submucosa (**S**) y el músculo (**M**) intestinal mediante invasión local. Por esta vía, las células neoplásicas pueden invadir órganos adyacentes como la vejiga.

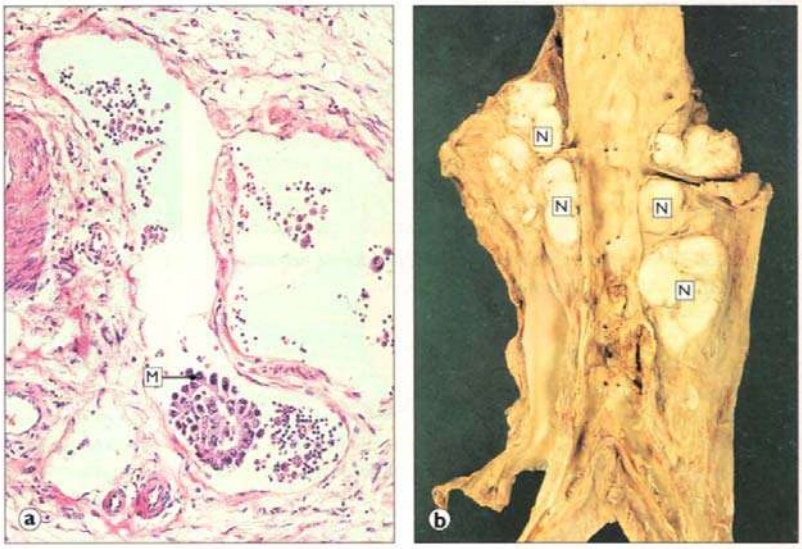


Fig. 4.8 Invasión linfática por un tumor.
(a) Histología de la invasión de un vaso linfático.
(b) Tumor en los ganglios linfáticos paraaórticos.
La microfotografía (a) muestra células malignas (**M**) en un pequeño vaso linfático. Las células se desprenden del tumor primario, entran en pequeños vasos linfáticos y son transportadas hasta los ganglios linfáticos, donde con frecuencia crecen en forma de metástasis. El aspecto macroscópico del tumor en los ganglios se muestra en (b); los ganglios (**N**) están aumentados de tamaño y sustituidos por tumor, que, en este caso, procede del testículo.

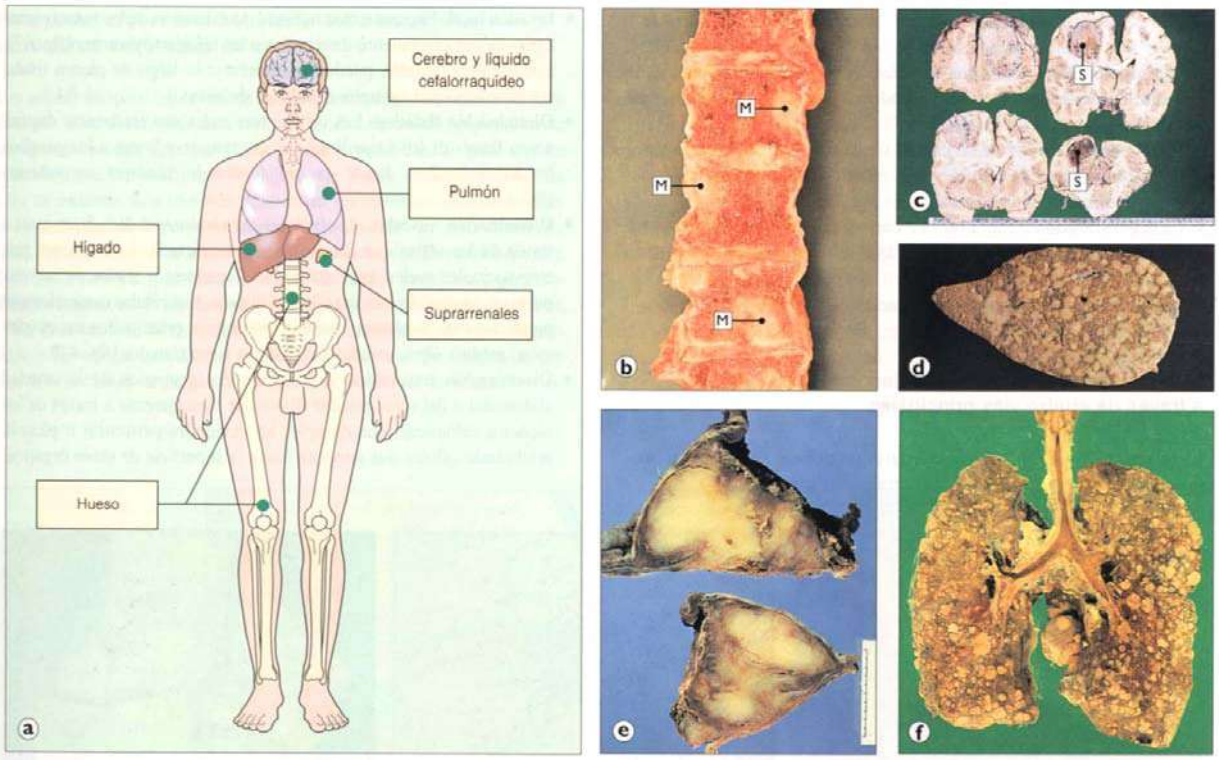


Fig. 4.9 Principales localizaciones de las metástasis por vía hemática.
(a) Localización de las metástasis hematógenas.
(b) Metástasis óseas.
(c) Metástasis cerebrales.
(d) Metástasis hepáticas.
(e) Metástasis suprarrenales.
(f) Metástasis pulmonares.
Las metástasis tumorales por vía hemática provocan el crecimiento de tumores secundarios en muchas localizaciones. En (b), donde aparecen unas lesiones vertebrales (**M**), se observa el aspecto macroscópico de las metástasis óseas. En (c) se observan numerosas metástasis cerebrales de una neoplasia del estómago (**S**). El hígado es el lugar más frecuente de metástasis de tumores del tracto gastrointestinal, como se observa en (d), donde proceden de una neoplasia colónica. En (e) el tumor metastásico ha sustituido a ambas glándulas suprarrenales, como suele observarse en la diseminación de tumores pulmonares y de la mama. El pulmón (f) es la localización más frecuente de las metástasis hemáticas de tumores no procedentes del tracto gastrointestinal, especialmente de los tumores mesenquimales.

Para que se produzca la invasión y la metastatización, las células neoplásicas deben adquirir cualidades especiales

Las células neoplásicas deben desarrollar varias cualidades para poder metastatizar, como se resume en la *figura 4.10*, Dentro de cualquier tumor primario es probable que sólo una proporción de las células adquiera esas cualidades al desarrollar mutaciones genéticas adicionales como parte de las anomalías del crecimiento celular.

Para atravesar la membrana basal hacia la matriz extracelular y luego penetrar en un vaso, las células neoplásicas deben expresar moléculas superficiales de adhesión (especialmente integrinas específicas que se unen a la laminina y la fibronectina). Para crecer hacia los tejidos o vasos adyacentes, las células también deben ser móviles capaces de emigrar.

La producción de enzimas que degradan la matriz extracelular parece ser un factor importante de la metastatización; uno de los más estudiados es la metaloproteinasa, que degrada el colágeno de tipo IV de las membranas basales.

Una vez puesta en circulación la célula, la formación de una metástasis en un órgano concreto viene determinada probablemente por muchos factores. Es probable que tanto la célula tumoral como los tejidos del órgano receptor deban expresar moléculas de adhesión celular complementarias. Por otra parte, el órgano receptor también debe ofrecer un entorno adecuado, incluida la ausencia de inhibidores de proteasas y la presencia de factores de crecimiento adecuados.

Las necesidades concretas de cada tumor y órgano receptor son todavía mal conocidas. No obstante, siguen representando un importante campo de investigación, ya que si se entendiera por qué metastatizan los tumores se abriría un camino hacia una intervención terapéutica directa.

A pesar de las incertidumbres que rodean el potencial metastásico de los tumores, existen patrones reconocibles, o "huellas dactilares" de metástasis, en relación con la localización y el tipo histológico de los tumores. Por ejemplo, ciertos tumores diseminan con frecuencia al hueso (riñón, pulmón, tiroides, próstata, mama), mientras que otros, como el melanoma, tiene una mayor libertad y pueden invadir y crecer en una gran cantidad de tejidos diferentes.

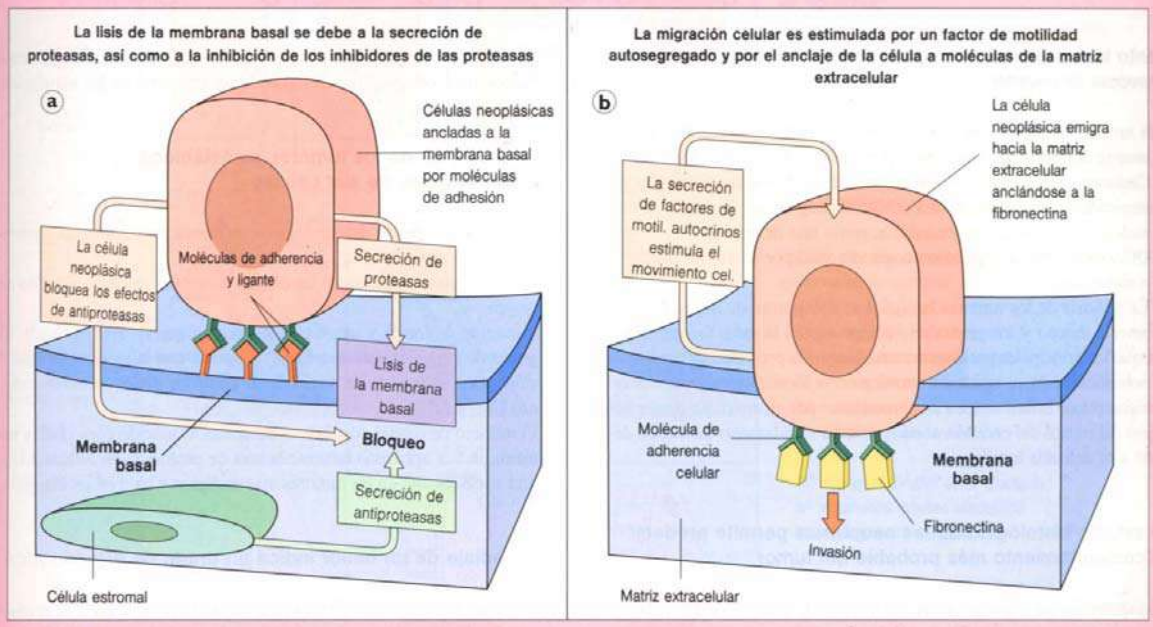


Fig. 4.10 Fenómenos celulares necesarios para la metastatización. Las células neoplásicas tienen que desarrollar alteraciones especiales del crecimiento para poder metastatizar. Para escapar de los límites de la membrana basal (a), las células segregan proteasas. Dado que éstas pueden ser inactivadas por inhibidores segregados por las células estromales, es necesaria la inhibición de este proceso para poder romper la membrana basal. Una vez hecho esto, las células tienen que adquirir receptores que las anclen a la matriz extracelular (b) y desarrollar motilidad.

4. NEOPLASIA

Las neoplasias tienen con frecuencia efectos generales

Los pacientes que padecen una neoplasia presentan con frecuencia síntomas generales; los más frecuentes son:

- Pérdida de peso.
- Pérdida del apetito.
- Fiebre.
- Malestar general.
- Anemia.

En muchos casos, la causa de estos síntomas constitucionales es desconocida, pero probablemente se deben a los efectos de citoquinas segregadas, como el factor de la necrosis tumoral y la IL-l. Estas sustancias son liberadas por células inflamatorias presentes en algunas zonas del tumor.

Algunos tumores, benignos o malignos, retienen la función del órgano originario; sise trata de una función endocrina, el tumor puede provocar efectos perjudiciales al segregar un exceso de hormona.

Con frecuencia se reconocen **síndromes paraneoplásicos** asociados a tumores. Se trata de síndromes que no se deben a efectos directos del tumor o de sus metástasis. Por ejemplo, ciertos tumores derivados de células no endocrinas pueden segregar hormonas (secreción hormonal ectópica); los tumores pulmonares derivados del epitelio escamoso pueden segregar un producto relacionado con la paratohormona, y provocar hipercalcemia. Otros tumores se asocian a debilidad muscular (miopatia), disfunción de nervios periféricos (neuropatía) o ataxia cerebelosa.

Cada vez parece más evidente que estos síndromes se deben a autoanticuerpos generados contra las células tumorales, que reaccionan de forma cruzada con tejidos normales y provocan lesiones mediadas por el sistema inmunitario.

Tanto las neoplasias benignas como las malignas pueden provocar la muerte

Los tumores malignos, una vez diseminados, provocan con frecuencia la muerte del paciente. Las causas principales son las siguientes:

- Caquexia y desnutrición como efectos de las metástasis tumorales diseminadas. El resultado es una debilidad progresiva y la muerte, a menudo por tina infección secundaria, como una neumonía.
- Obliteración de un órgano o un sistema vital por un tumor primario o metastásico.

La mayoría de los tumores benignos se comportan de un modo relativamente inocuo y, en general, no comprometen la vida. Sin embargo, aunque los principales problemas causados por la presencia de una masa se solucionan con su resección quirúrgica, la localización de un tumor benigno puede influir mucho en el resultado; por ejemplo, un tumor benigno del tronco del encéfalo puede provocar rápidamente la muerte debido a su delicada localización.

El estudio histológico de las neoplasias permite predecir el comportamiento más probable del tumor

El examen de las características patológicas de una neoplasia ayuda a pronosticar su comportamiento. Se realizan dos estudios principales: análisis del grado de diferenciación y patrón de crecimiento del tumor, y evaluación de la diseminación tumoral. Además, pueden emplearse técnicas especiales para obtener más información pronóstica. Éstas se enumeran al final del capítulo, al tratar del diagnóstico de las neoplasias.

La graduación de los tumores se establece por la estructura de sus células

Para otorgar un grado determinado a un tumor se valoran las siguientes características celulares:

- Grado de diferenciación de las células tumorales respecto al tejido de origen.
- Variación de forma y tamaño de las células que forman el tumor. El grado de variación (**pleomorfismo**) aumenta con la menor diferenciación, y un alto grado de variabilidad es típico de los tumores malignos (*fig. 4.2d*).
- El número de células con figuras mitóticas. Conocido como **índice mitótico,** indica aproximadamente la tasa de proliferación celular. El índice suele ser alto en los tumores más malignos y bajo en los benignos.

El estadiaje de un tumor indica un grado de diseminación

El tamaño del tumor primario, el grado de invasión local y la medida en que ha diseminado, son los que determinan en último término las posibilidades de supervivencia una vez diagnosticada una neoplasia. La valoración de estos factores se denomina **estadiaje tumoral**.

Existen varios sistemas para determinar de forma estándar el estadio de un tumor en particular. Uno de los más empleados es el de Dukes para las neoplasias del recto (pág. 234). El sistema TNM se basa en el grado de diseminación tumoral local (T), afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y presencia de metástasis a distancia (M) (*fig. 4.11*). Se puede aplicar a muchos tipos de tumor, aunque los criterios difieren según la localización.

El estadio de un tumor es generalmente el indicador más importante del pronóstico más probable y del tratamiento adecuado; los tumores en estadios avanzados (diseminación amplia) pueden requerir un tratamiento agresivo, mientras que los tumores en estadios precoces (localizados) pueden ser tratados con medidas relativamente conservadoras.

La neoplasia in situ está en un estadio anterior al de comienzo de la invasión

Algunas neoplasias epiteliales muestran signos citológicos de malignidad, como pleomorfismo celular y aumento de la actividad mitótica, sin ser invasivas en el examen histológico. Este fenómeno, denominado **carcinoma *in situ*,** representa un estadio muy precoz de neoplasia. En términos moleculares es probable que las alteraciones genéticas que permiten la metastatización (*fig. 4.10*) aún no se hayan desarrollado.

Este tipo de neoplasia es más frecuente en tejidos epiteliales, por ejemplo, en el epitelio escamoso del cuello uterino (véase *fig. 17.7*), piel y mama, donde las células citológicamente malignas pueden estar confinadas al interior de conductos (carcinoma intraductal) o lobulillos (carcinoma intralobulillar, véase pág. 392).

El diagnóstico de tumores en el estadio de neoplasia *in situ* es muy importante, ya que estas lesiones llegarán a hacerse invasivas, mientras que su detección y tratamiento precoces en este estadio preinvasivo son a menudo totalmente curativos.

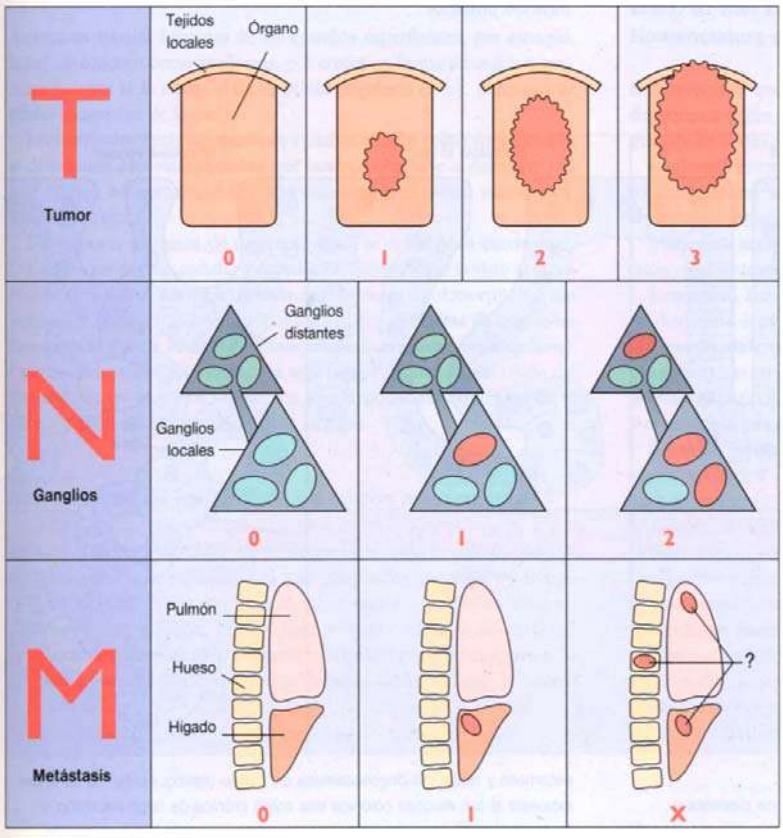


Fig. 4.11 Clasificación de un carcinoma por el sistema TNM.
Los principios generales de la clasificación TNM son los siguientes:
T hace referencia al tumor primario. El número acompañante denota el tamaño del tumor y su extensión local. El número varía según la localización.
N hace referencia a la afectación de ganglios linfáticos, y un número alto denota una mayor afectación.
M hace referencia a las metástasis a distancia.

Por ejemplo, en el sistema TNM las neoplasias malignas de la mama se clasifican como:

T0 = Mama libre de tumor
T1 = lesión < 2 cm de tamaño
T2 = lesión 2-5 cm
T3 = piel, pared torácica, o ambas cosas; implicada en la invasión

N0 = ningún ganglio axilar afectado
N1 = ganglios móviles afectados
N2 = ganglios fijos afectados

M0 = ausencia de metástasis
M1 = metástasis demostrables
MX = sospecha de metástasis

Displasia es un término histológico que se aplica a células con algunos signos citológicos de neoplasia

El término de «displasia» se emplea para describir el aspecto histológico de células que muestran un índice aumentado de división celular, junto con una maduración incompleta. Al igual que las células neoplásicas, las displásicas tienden a exhibir un índice núcleo-citoplasma elevado y un mayor número de mitosis. Los tejidos displásicos pueden mostrar también pérdida de las relaciones espaciales normales entre las células.

La displasia es especialmente frecuente en tejidos epiteliales que han sufrido una irritación crónica. En estos casos suele haber signos de respuesta inflamatoria asociada. No obstante, la displasia puede producirse en ausencia de lesión o reparación tisular evidentes, y en tales casos los signos citológicos de displasia celular pueden solaparse con los descritos en la neoplasia inicial. Es importante identificar la displasia ya que, en algunos casos, tras un período de tiempo, a veces de muchos años, aparecen verdaderos cambios neoplásicos. Actualmente se reconoce perfectamente la secuencia displasia, neoplasia *in situ y* neoplasia invasiva en varios tejidos (*fig. 4.12*).

La displasia no es, por sí misma, un estado neoplásico, ya que la eliminación del estímulo ambiental adverso responsable suele permitir la reinstauración del patrón normal de crecimiento celular.

A menudo suelen tratarse las situaciones displásicas mediante extirpación quirúrgica del tejido afecto, para reducir el riesgo de una malignización posterior.

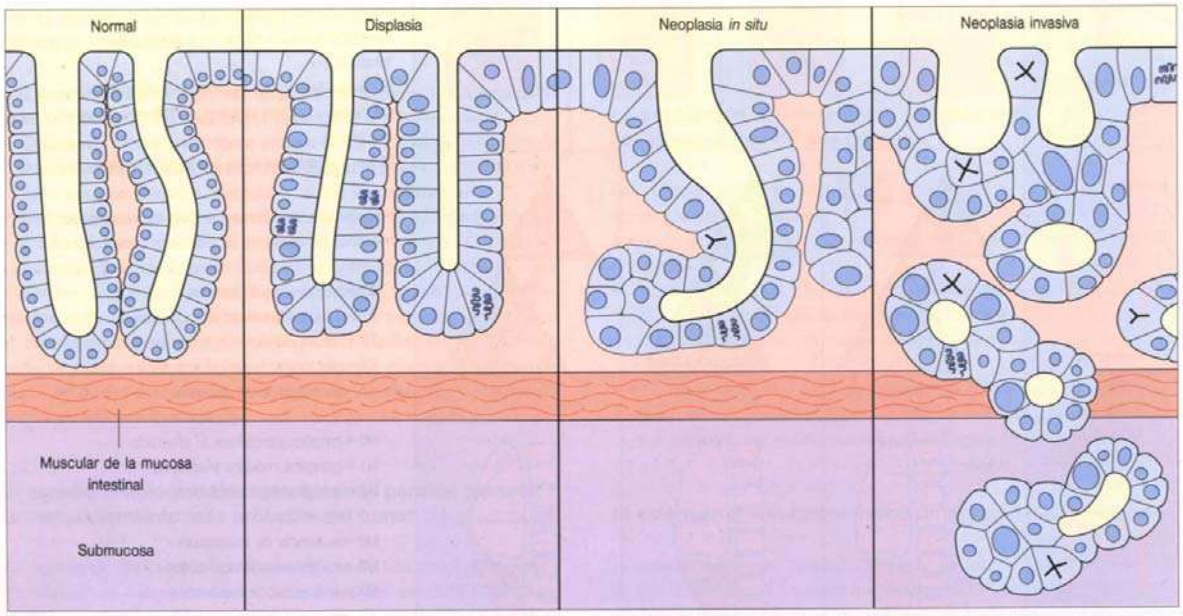


Fig. 4.12 Progresión de displasia a neoplasia.
En varios tejidos se observa una secuencia de progresión de displasia a neoplasia invasiva, pasando por neoplasia *in situ*. En la figura, como en la vida real, la distinción entre displasia y neoplasia *in situ* es difícil, y se subraya la pérdida de la arquitectura tisular normal como indicativa del desarrollo de una neoplasia. Las principales zonas donde se da esta situación son: epitelio escamoso y unión cilindricoescamosa del cuello uterino; epidermis de la piel expuesta al sol; mucosa colónica tras colitis crónica de larga evolución, y mucosa gástrica tras gastritis crónica de larga evolución. La proliferación celular alterada en la displasia permite probablemente que factores ambientales locales produzcan anomalías genéticas que originen la neoplasia.

NOMENELATURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES

El nombre asignado a un tumor debería informar sobre su origen celular y su probable comportamiento (benigno o maligno). Desgraciadamente, como en muchas otras áreas de la medicina, la clasificación y nomenclatura de los tumores ha sido establecida a lo largo de muchos años y está llena de incongruencias. Muchos tumores reciben su nombre de una característica macroscópica, una observación histológica o su comportamiento. Otros se denominan con epónimos o con nombres semidescriptivos que se acuñaron cuando apenas se conocía su histogénesis, pero que se han mantenido por haber sido utilizados desde hace mucho tiempo. No es raro que un tumor tenga múltiples sinónimos.

Nomenclatura de los tumores de origen epitelial

Algunas neoplasias benignas de los epitelios superficiales, por ejemplo, la piel, se conocen como **papilomas**, por crecer en forma de vegetaciones. A ese nombre se le añade el de su célula originaria (p ej., papiloma de células escamosas de la piel).

Las neoplasias benignas, tanto de epitelios sólidos como superficiales, se denominan **adenomas**, nombre que también se añade al del tejido original (p. ej., adenoma tiroideo, adenoma renal, adenoma suprarrenal, adenoma colónico).

Los tumores malignos de origen epitelial se denominan carcinomas. Los formados por un epitelio glandular (incluido el que reviste el intestino) se denominan **adenocarcinomas**. Los tumores de otros epitelios son designados según el tipo celular original (p ej., carcinoma de célalas escamosas, **carcinoma de células transicionales, carcinoma hepatocelular**). Para clasificar mejor un carcinoma se le añade el nombre del tejido del que procede (p. ej., adenocarcinoma prostático, adenocarcinoma de la mama, carcinoma epidermoide de la laringe).

Nomenclatura de los tumores de tejidos mesenquimales

Para los tumores originados en tejidos mesenquimales (células de sostén o músculo) la nomenclatura es más congruente que para los de tipo epitelial. El tejido originario toma el sufijo **-oma** sí el tumor es benigno, o **-sarcoma** si es maligno. Por ejemplo, el tumor benigno del cartílago se denomina condroma, y el maligno, condrosarcoma. En la *figura 4.13* se resume la nomenclatura de otros tumores de las células de sostén.

Tejido de sostén	Benignos	Malignos
Fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma
Hueso	Osteoma	Osteosarcoma
Cartílago	Condroma	Condrosarcoma
Adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Músculo liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Músculo esquelético	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma

Fig. 4.13 Nomenclatura de los tumores de células de sostén y de músculo.

Nomenclatura de otros tumores

Las neoplasias que no pertenecen a los grupos epitelial o de sostén se denominan según el tejido de origen (nomenclatura histogenética). Las principales clases son:

Linfomas. Estos tumores del sistema linfático están formados por linfocitos neoplásicos y, según su grado de malignidad, varían desde los de crecimiento lento hasta los extremadamente agresivos (véase cap. 13).

Melanona maligno. Tumores muy malignos derivados de los melanocitos y generalmente identificables por su contenido en melanina.

Leucemias. Tumores malignos derivados de elementos hemopoyéticos de la médula ósea que circulan por la sangre (véase cap. 13).

Tumores embrionarios. Es un grupo de tumores malignos que aparecen sobre todo en la infancia y derivan del tejido «blástico» embrionario primitivo; los tipos más frecuentes son el nefroblastoma renal (*fig. 15.23*) y el neuroblastoma de la médula suprarrenal (*fig. 14.24)*.

Gliomas. Tumores no neurales derivados de los tejidos de sostén del encéfalo. Pueden ser benignos o malignos y se denominan según sus células de origen (p. ej., astrocitoma, oligodendroglioma; véase cap. 19).

Tumores de células germinales. Tumores derivados de las células germinales de las gónadas, pero que en algunas ocasiones aparecen en localización extragonadal (véanse caps. 16 y 17).

Teratomas. Es un tipo de tumores de células germinales que se diferencia según los elementos de las tres capas germinales embriológicas: ectodermo, endodermo y mesodermo. Los teratomas pueden ser benignos o malignos y, además de aparecer en las gónadas, pueden hacerlo en localizaciones no gonadales en personas jóvenes, sobre todo en el sacro y el mediastino.

Tumores neuroendocrinos. Tumores de células neuroendocrinas que segregan hormonas polipeptídicas o aminas activas. Como ejemplo de ello tenemos el feocromocitoma de la médula suprarrenal (véase pág. 3.12), el tumor carcinoide del apéndice (pág. 233) y el carcinoma medular del tiroides (pág. 305). Algunos de estos tumores se agrupan bajo el término de tumores APUD, en reconocimiento de su función de captación y descarboxilación de precursores de aminas (*amine precursor uptake and decarboxylation*). Otros tumores reciben también nombres funcionales (p. ej.. insulinoma, prolactinoma).

Hamartomas. Proliferación no neoplásica de tejidos que existen normalmente en su lugar de presentación. Aunque son alteraciones del desarrollo más que verdaderas neoplasias, a menudo se agrupan con las neoplasias porque aparecen corno masas tisulares localizadas. Ejemplos frecuentes de ellos son los hemangiomas (véase pág. 141) y los nevus melanocíticos (lunares).

Coristomas. Proliferación no neoplásica de tejidos que no existen normalmente en el lugar donde aparece. Aunque son alteraciones del desarrollo, como los hamartomas, suelen estudiarse también junto con los tumores porque se presentan como masas tisulares.

Tumores con epónimos

Muchos tumores siguen denominándose según la persona que los descubrió o popularizó. Los ejemplos más comunes son:

Sarcoma de Ewing. Tumor óseo maligno que aparece en personas jóvenes, probablemente derivado de células neuroendocrinas primitivas.

Enfermedad de Hodgkin. Proliferación maligna de tejidos linfoides, clasificada como un subgrupo de linfomas.

Sarcoma de Kaposi. Tumor maligno que se consideraba derivado del endotelio, y que actualmente se observa habitualmente asociado al SIDA.

Linfoma de Burkitt. Tipo de linfoma derivado de células B en el que juega un papel causal el virus de Epstein-Barr.

BIOLOGÍA DE LA NEOPLASIA

La carcinogénesis es la serie de acontecimientos biológicos que subyace al desarrollo de una neoplasia. A nivel celular, las neoplasias son causadas, en último término, por mutaciones genéticas que provocan un control anormal del crecimiento. Actualmente todo sugiere que esta lesión genética ocurre en varias fases y requiere la interacción de varios procesos, a menudo a lo largo de muchos años.

Los estudios epidemiológicos han identificado varios agentes asociados con la aparición de neoplasias en el hombre

La incidencia de tumores varía entre varones y mujeres, adultos y niños, y poblaciones de diferentes partes del mundo. Estas diferencias ayudan a conocer las causas de la neoplasia. Los estudios epidemiológicos han identificado relaciones entre:

- Carcinoma del pulmón y tabaco.
- Carcinoma del cérvix y número de compañeros sexuales.
- Carcinoma de la vejiga y trabajo en la industria del caucho.
- Carcinoma del hígado y prevalencia de toxinas de *Aspergillius flavus* (micotoxinas).
- Carcinoma hepático y prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B.
- Carcinoma del tiroides y exposición previa a radiaciones ionizantes.

La identificación de estos factores de riesgo ha permitido llevar a cabo experimentos sobre la transformación neoplásica (véase Puntos clave).

PUNTOS CLAVE:
Carcinogénesis experimental

- *Los modelos animales de carcinogénesis y sistemas de cultivo tisular han aportado mucha información sobre la naturaleza molecular de la neoplasia, que puede aplicarse indirectamente a la patología humana.*
- *Tras la exposición a un agente carcinogénico hay un período de latencia antes de que aparezca una neoplasia. Se cree que las células alteradas quedan predeterminadas pero requieren una segunda oportunidad para que los cambios genéticos moleculares se expresen en forma de neoplasia.*
- *Según indicios proporcionados por los modelos animales, la carcinogénesis es un proceso que se desarrolla en varias fases:*
  Iniciación: *suceso que altera el genoma.*
  Promoción: *suceso que causa proliferación de la célula transformada y da lugar a la neoplasia.*
  Progresión: *nuevas mutaciones genéticas, con aparición de subclones de células neoplásicas.*

Hay carcinógenos químicos implicados en varios tumores humanos

Se han identificado muchos carcinógenos químicos y sus efectos han sido estudiados en experimentos en los cuales animales expuestos a ellos desarrollaban neoplasias. Los grupos más importantes en la patología humana son:

- Los hidrocarburos policíclicos. presentes en los alquitranes, se encuentran entre los potentes agentes del humo del tabaco que causan el cáncer del pulmón.
- Las aminas aromáticas se encuentran sobre todo en la industria (p. ej., del caucho o de colorantes) y se convierten en agentes activos en el hígado. Se concentran al ser excretados por la orina, y por ello su principal efecto es sobre el urotelio, donde provocan el desarrollo del cáncer.
- Las nitrosaminas han mostrado ser carcinógenos poderosos en animales. En el ser humano existe una vía para la conversión de los nitritos y nitratos de la dieta en nitrosaminas por bacterias intestinales. Se cree que estos agentes producen cáncer del estómago y del tracto gastrointestinal.
- Los agentes alquilantes se unen directamente al ADN y son mutágenos directos. Se hallan en el entorno, pero algunos se usan en la quimioterapia del cáncer (p, ej., ciclofosfamida). lo que crea la posibilidad de que el uso de estos agentes para tratar un tumor pueda predisponer al paciente a desarrollar otro.

Sólo unos pocos virus están implicados en neoplasias humanas

Basándonos en el hecho de que algunos virus son directamente responsables de algunas neoplasias en animales, no es arriesgado suponer que virus similares pueden causar ciertas neoplasias humanas:. sin embargo, son relativamente pocos los virus que han sido implicados hasta ahora, según se resume en la *figura 4.14*.

La determinación de los mecanismos moleculares precisos por los cuales los virus producen la transformación neoplásica está sólo en sus comienzos; por ejemplo, los papilomavirus producen proteínas que inactivan ciertos productos de los genes supresores de tumores (véase pág. 50), lo que permite a las células escapar de la regulación normal del crecimiento.

La irradiación es una potente causa de transformación neoplásica

Desde hace tiempo se sabe que hay una elevada incidencia de neoplasias tras la exposición a radiaciones ionizantes, debido al aumento directo de las lesiones del ADN, con aparición de mutaciones. La exposición directa a radiaciones ionizantes. por ejemplo, la exposición repetida a rayos X, aumenta el riesgo de tumores en la médula ósea y en la piel de las zonas expuestas. La exposición al material radiactivo del medio ambiente es un tema más complejo, ya que el tipo de tumor se relaciona con el de exposición y de la posible incorporación de material radiactivo en los tejidos corporales. Por ejemplo:

Virus	Neoplasia
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Carcinoma nasofaríngeo Otros linfomas de células B y algunos casos de enfermedad de Hodgkin
Virus de la hepatitis B	Carcinoma hepatocelular
Papilomavirus humano	Carcinoma del Cerviz Algunos tipos de carcinoma cutáneo
HTLV-l	Leucemia/linfoma de células T

Fin. 4.14 Virus implicados en neoplasias humanas.

- La inhalación de polvo o gas radiactivo (p.ej., radón) aumenta el riesgo de carcinoma del pulmón.
- La ingestión de yodo radiactivo aumenta el riesgo de carcinoma del tiroides.
- La incorporación de metales radiactivos en el hueso aumenta el riesgo de tumores de la médula ósea y el hueso.

Una fuente de radiación que suele pasar inadvertida y es causa importante de neoplasias, son los rayos UV de la luz solar (véase cap. 7), de los que sabemos que aumentan el riesgo de desarrollar muchos tipos de tumores cutáneos malignos (véase pág. 115)

Agentes biológicos como las hormonas juegan un papel en el crecimiento tumoral

Se cree que en algunas circunstancias las hormonas contribuyen a la etiología o al crecimiento de una neoplasia.

- Pueden ser necesarias algunas hormonas para favorecer el crecimiento de los tumores. Los **estrógenos** estimulan la proliferación del tejido mamario y endometrial, y pueden predisponer al desarrollo de carcinomas de la mama y el endometrio en los modelos animales. Ciertos tumores dependen de estas hormonas para su crecimiento continuado.

- Los carcinomas de la mama que expresan receptores estrogénicos pueden tratarse con fármacos antiestrogénicos, que a menudo ocasionan una regresión del tumor.
- El carcinoma de la próstata puede tratarse eliminando la estimulación por la testosterona mediante una orquidectomía o la administración de fármacos estrogénicos.
- En una situación muy concreta, las hijas de madres tratadas durante el embarazo con un estrógeno sintético, el dietilestilbestrol, desarrollan un carcinoma de la vagina. Este es un ejemplo de cómo un agente que actúa *in utero* provoca neoplasias en la vida extrauterina.

Las citoquinas también pueden estar implicadas en el control del crecimiento de las células neoplásicas. Por ejemplo, un tipo de tumor leucocitario, la denominada leucemia de células peludas, puede tratarse con interferón.

El amianto es un ejemplo de agente físico que causa neoplasia

Las fibras de amianto (véase pág. 179) inhaladas son una potente causa de neoplasias del pulmón y la pleura. Esto suele ocurrir tras un largo periodo de latencia después de la exposición. Su asociación con tumores malignos primarios de la pleura es especialmente íntima ya que, en ausencia de exposición previa al amianto, son tumores extremadamente raros (véase pág. 189). El mecanismo exacto por el cual las fibras de amianto provocan la neoplasia no ha sido aún descubierto.

Muchos factores dietéticos aparecen implicados en las neoplasias; pero su papel es incierto

Diversas sustancias dietéticas han sido implicadas como causantes de neoplasias, sobre todo intestinales:

La dieta rica en grasa se asocia aun mayor riesgo de carcinoma de la mama y el colon, en comparación con la población que consume menos grasa.

La dieta con escasa fibra se asocia a una mayor incidencia de carcinoma del colon, en comparación con poblaciones cuya dieta es rica en fibra.

Los niveles elevados de nitratos o nitritos en la dieta se asocian a un mayor riesgo de carcinoma del estómago.

Situaciones preneoplásicas y enfermedades asociadas a un mayor riesgo de aparición de tumores

Ciertas enfermedades no neoplásicas suponen un alto riesgo de desarrollo posterior de neoplasias y se denominan enfermedades **preneoplásicas.**

La hiperplasia es una de esas alteraciones; la hiperplasia endometrial y la del epitelio de los lobulillos y los conductos mamarios predisponen al desarrollo de un carcinoma.

En algunos casos, la proliferación crónica de las células produce una displasia, que luego progresa a carcinoma. Por ejemplo:

- La gastritis crónica predispone al desarrollo de carcinoma del estómago.
- La colitis crónica predispone al desarrollo de carcinoma del colon.
- La cirrosis hepática predispone al desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Las enfermedades autoinmunes crónicas se asocian al desarrollo de una transformación neoplásica localizada de las células linfoides, con aparición de un linfoma. Por ejemplo:

- La enfermedad celiaca predispone al desarrollo posterior de linfoma intestinal.
- La tiroiditis autoinmune predispone al desarrollo de linfoma tiroideo.

Las lesiones premalígnas pueden tratarse para prevenir el desarrollo posterior de una neoplasia invasiva

Se sabe que ciertas lesiones, incluidas algunas neoplasias benignas, progresan con el tiempo a neoplasia invasiva. Ya hemos mencionado el descubrimiento de la progresión de displasia a neoplasia invasiva, pasando por carcinoma *in situ*.

Algunas alteraciones importantes que pueden tratarse en su fase premaligna son:

- Pólipos adenomatosos del colon (véase pág. 232).
- Neoplasia epitelial *in situ* del cuello uterino (véase pág. 366).
- Displasia del colon en la colitis ulcerosa de larga evolución.
- Displasia del epitelio gástrico.

4. NEOPLASIA

Las anomalías de los genes que regulan la proliferación celular intervienen en la transformación neoplásica

Se cree que son tres los mecanismos genéticos principales implicados en el desarrollo de la mayoría de las neoplasias humanas:

- Expresión de genes que producen una actividad excesiva de los productos que estimulan el crecimiento en circunstancias normales. Estos genes se denominan **oncogenes** y actúan de modo dominante. (El fenotipo se ve afectado aunque sólo esté presente un alelo que estimule anormalmente el crecimiento.)
- Pérdida de actividad de productos genéticos que, en circunstancias normales, inhibirían el crecimiento. Estos genes se denominan **genes supresores tumorales** o **anticoagulantes**. Pueden actuar de forma dominante originando tumores benignos (heterocigotos con un gen anormal), o de forma recesiva, produciendo tumores malignos. (El fenotipo maligno sólo se desarrolla si ninguno de los dos alelos suprime el crecimiento.
- Expresión de genes que producen una sobreexpresión de productos que impiden la muerte celular normal, lo que permite el crecimiento continuado de los tumores.

La razón genética para la activación de los oncogenes es variable.

- Mutaciones puntuales del oncogén que hacen que se genere un producto con funcionamiento anormal.
- Amplificación de genes que provocan una producción excesiva de la proteína oncogénica.
- Recombinaciones cromosómicas por las cuales un oncogén es activado inadecuadamente por otra región promotora.

Se ha descubierto que los tumores con frecuencia presentan varios oncogenes aberrantes, cuya suma produce la transformación neoplásica de las células. Un tumor puede desarrollar alteraciones oncogénicas con el tiempo y adquirir así un patrón de crecimiento más agresivo.

Los mecanismos de acción de los oncogenes han sido resumidos en la *figura 4.15*.

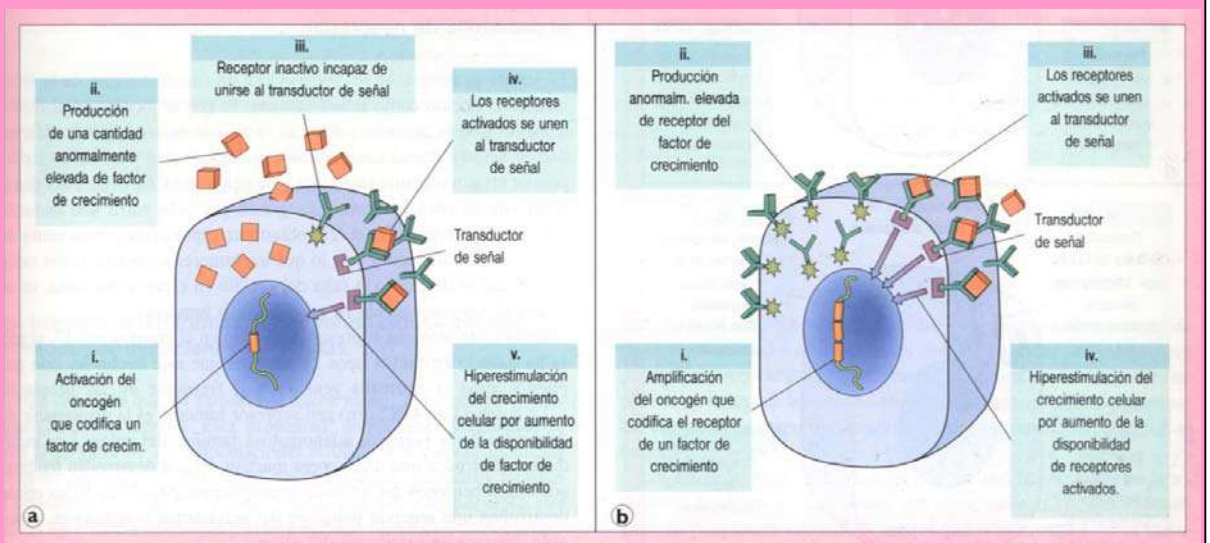


Fig. 4.15 Acción de los oncogenes en la transformación neoplásica de las células.

(a) Aumento de producción de un factor de crecimiento segregado.
(b) Aumento de la expresión de receptores de factores de crecimiento.

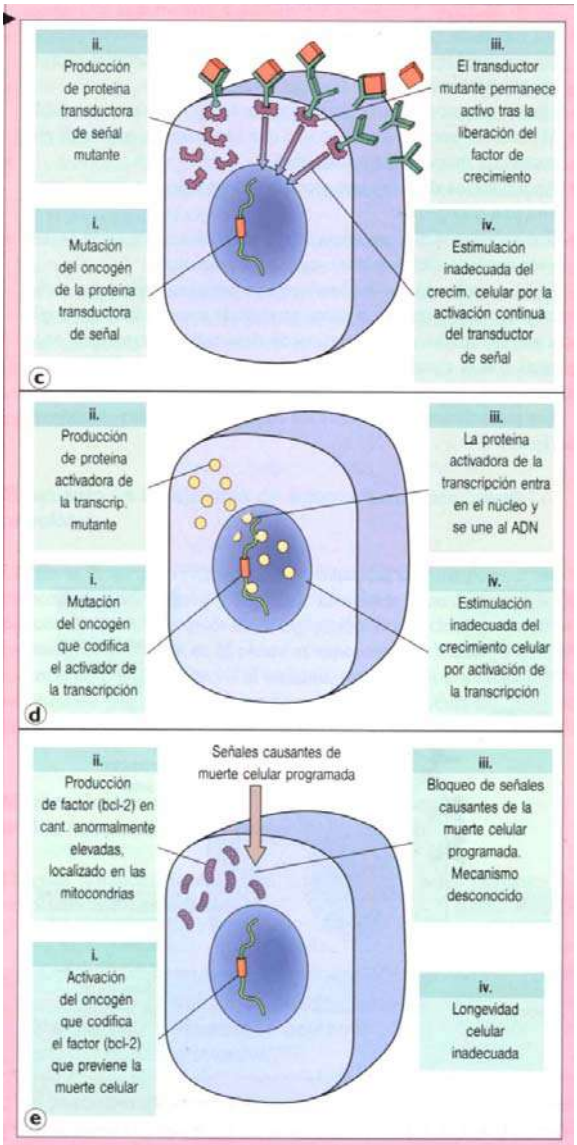


Fig. 4.15 cont. Acción de los oncogenes en la transformación neoplásica de las células.
(c) Mutación en un gen de proteína transductora.
(d) Producción de un factor de transcripción mutante.
(e) Superproducción de un factor que previene la muerte celular.

Los oncogenes son trascendentales para el desarrollo

Los oncogenes fueron aislados inicialmente en retrovirus ARN formadores de tumores (*v-onc*). Secuencias idénticas de genes descubiertas en células normales fueron denominadas **protooncogenes**.

Los productos de los oncogenes, identificados como moléculas clave para la transducción y el control del crecimiento celular normal, se denominan con el nombre abreviado del virus tumoral o sistema en el que se descubrieron. Por ejemplo, *ras*, hallado en el virus del sarcoma de la rata, es una proteína que actúa a nivel del sistema de segundo mensajero intracelular GTP.

En tumores humanos se han hallado oncogenes anormales y se cree que se trata de sucesos primarios en la transformación maligna. Generalmente se encuentran varias anomalías de oncogenes en un mismo tumor.

En la *figura 4.16* se resumen los cuatro grupos principales de oncoproteínas, con ejemplos de tumores asociados y las razones respectivas para la sobreexpresión de la oncoproteina.

La ausencia de genes supresores tumorales favorece el desarrollo de neoplasias

El primer gen supresor se descubrió en un tumor maligno de la retina infantil, conocido como **retinoblastoma**. El gen se localiza en el cromosoma 13 y se le denomina ***Rb.*** Las formas familiares de esta enfermedad se heredan como rasgo autosómico dominante y los niños afectos poseen un gen mutante (inactivo) y un gen normal (activo). Para que se desarrolle un retinoblastoma, el segundo gen debe sufrir una mutación somática en el niño. En el retinoblastoma esporádico ambos genes deben sufrir una. mutación, por lo que los tumores esporádicos son raros. Desde que se descubrió la falta del gen *Rb* en el retinoblastoma, su ausencia ha sido reconocida en muchos otros tumores.

La falta de otro gen supresor localizado en el cromosoma 17, el p53, se ha hallado en tantos tipos de tumores que este hecho ha sido pro puesto como la anomalía genética más frecuente en las neoplasias.

La ausencia de **APC**, otro gen supresor tumoral, es la responsable del desarrollo de la poliposis adenomatosa familiar del colon. Los individuos que heredan una única copia inactiva del gen desarrollan múltiples adenomas benignos del intestino grueso (véase pág. 232). Sí las células desarrollan una segunda mutación del gen normal heredado en el otro alelo, aparece un carcinoma del colon.

Protooncogen	Función	Tipo de oncogen	Motivo de su activación
ras	Transporte de GTP	Transducción de señal	Mutación puntual
myc	Activador de la transcripción	Regulador nuclear	Translocación
n-myc	Activador de la transcripción	Regulador nuclear	Translocación
erb-Bl	Receptor de EGF	Receptor de factor de crecimiento	Amplificación
e*rb*-B2 (neu)	Receptor EGF-like	Receptor de factor de crecimiento	Amplificación
bcl-2	Proteína mitocondrial	Inhibidor de la apoptosis	Translocación
abl	Tirosinacinasa	Transducción de señal	Translocación
sis	Cadena PGDF ß	Factor de crecimiento	Sobreexpresión
hst-1	FGF	Factor de crecimiento Linterna folicular	Sobreexpresión

EGF: actor de crecimiento epidérmico FGF: factor de crecimiento de fibroblastos
PGDF: factor de crecimiento derivado de plaquetas GTP: trifostato de guanosina

Fig. 4.16 Principales productos oncogénicos y mecanismos de regulación anormal.

Los tumores están formados por varios clones genéticos formados por mutaciones adquiridas

Es bien conocido que los tumores se hacen menos diferenciados y más agresivos con el tiempo. Esta propiedad, denominada **progresión**, se debe al surgimiento de subpoblaciones celulares con nuevas anomalías genéticas que hacen el control del crecimiento más anormal y facilitan la metastatización. Cualquier tumor grande está formado, por tanto, por células ligeramente diferentes (heterogenicidad tumoral) a consecuencia de nuevas mutaciones somáticas adquiridas (*fig. 4.17*). Cualquier mutación que favorezca la supervivencia o la diseminación tumoral será conservada por una especie de selección natural.

Éste es un concepto importante, ya que explica por qué un tumor primario pueda responder al tratamiento y no lo hagan sin embargo sus metástasis, al estar formadas por células con una capacidad especial de invasión, motilidad y crecimiento en otra localización. También explica por qué, después de una aparente respuesta clínica, un tumor puede reaparecer en forma de lesiones resistentes a los fármacos quimioterápicos: las células resistentes son seleccionadas y terminan por dominar el tumor.

Los estudios citogenéticos han reconocido una combinación de características genéticas y citogenéticas que coinciden con los signos histológicos de progresión tumoral. Se espera que estas investigaciones identifiquen las anomalías genéticas concretas que subyacen a las anomalías citogenéticas, lo que podrá permitir efectuar una valoración molecular del más que probable comportamiento biológico de una neoplasia determinada.

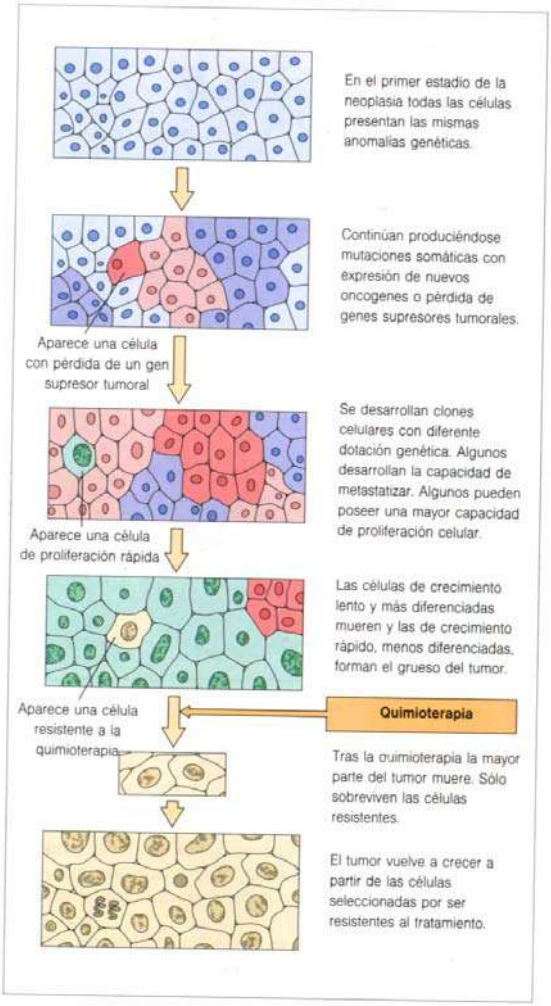


Fig. 4.17 Progresión tumoral y heterogenicidad genética. Al desarrollarse los tumores sufren nuevas mutaciones somáticas, que causan anomalías en otros oncogenes. Las mutaciones también pueden llevar a la muerte celular. Una mutación que supone una desventaja para la supervivencia celular hará que se elimine ese clon. Un tumor constará al final de muchos subclones celulares y los de mayor potencial de crecimiento acabarán dominando la lesión.

En un pequeño número de tumores se observan anomalías citogenéticas recidivantes

El estudio citogenético de la dotación cromosómica de las células ha permitido identificar varias anomalías cromosómicas recidivantes en tumores específicos. Las últimas investigaciones de biología molecular han mostrado algunos de los efectos genéticos de estas anomalías estructurales. En la mayoría de los casos adquieren la forma de expresión de un oncogén o la pérdida de un gen supresor. Las anomalías más importantes han sido enumeradas en la *figura 4.18*.

La detección de estas anomalías citogenéticas en muestras tumorales no sólo es útil para determinar el diagnóstico o el pronóstico, sino que es también importante, porque están relacionadas, en último término, con una expresión genética anormal.

Tumor	Anomalía citogenética	Efectos
Leucemia mieloide crónica	Translocación entre cromosomas 9 y 22 (cromosoma Philadelphia)	Forma una proteína con actividad tirosinacinasa(proteína *bcr-abl*)
Linfoma folicular	Translocación entre cromosomas 13 y 18	Producción de proteína que impide la muerte celular (producto *bcl*-2)
Neuroblastoma	Regiones homogéneas y cromosomas dobles	Amplificación de n-*myc* en el tipo con mal pronóstico
Tumor de Ewing	Translocación entre cromosomas 11 y 22	Desconocidos

Fig. 4.18 Anomalías citogenéticas en neoplasias humanas.

Las respuestas inmunitarias probablemente no son significativas en la lucha contra los tumores humanos ya establecidos

La transformación neoplásica produce un fenotipo celular anormal y puede asociarse al desarrollo de antígenos anormales. Aunque las respuestas inmunitarias frente a tumores son evidentes, parecen débiles y, en patología humana, no contribuyen significativamente a la respuesta frente a un tumor ya establecido.

Existen dos clases principales de antígenos relacionados con tumores:

- **Antígenos tumorales específicos,** presentes sólo en células tumorales. Están bien reconocidos en modelos animales, pero su papel en los tumores humanos es, actualmente, incierto. La presencia de un infiltrado linfoide significativo, con linfocitos citotóxicos en algunos tumores, sugiere que puede estar produciéndose una respuesta inmunitaria frente a antígenos tumorales específicos. Las observaciones clínicas han indicado que los pacientes con tumores que poseen un infiltrado linfoide tienen mejor pronóstico que aquellos sin infiltrado. Esto ha estimulado la creación de protocolos terapéuticos en los que se recogen linfocitos de tumores extirpados quirúrgicamente, se clonan en cultivo para producir células asesinas y se vuelven a transfundir al paciente en un intento por favorecer una respuesta inmunitaria antitumoral.
- **Antígenos asociados a tumores,** presentes tanto en células tumorales como en algunas células normales. En este grupo se incluyen los antígenos oncofetales, que normalmente se expresan durante el desarrollo, pero que vuelven a hacerlo en células neoplásicas. Por ejemplo, la alfa-fetoproteína (AFP) es expresada por el cáncer hepatocelular y el antígeno carcinoembrionario (CEA) es expresado por los cánceres del tracto gastrointestinal.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

En los seres humanos se aprecia una asociación entre la incidencia y los tipos de cáncer por un lado y la edad, por otro, como se muestra en la *figura 4.19*.

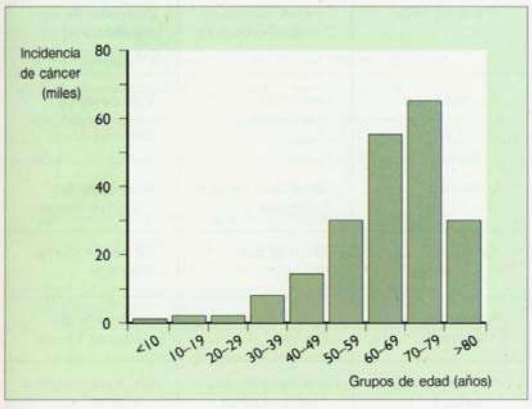


Fig. 4.19 Número anual de casos de neoplasia maligna registrados en el Reino Unido, según grupos de edad.
El número de casos de neoplasia registrados aumenta llamativamente a partir de los 50 años. La disminución de casos a partir de los 79 años se debe al menor número de individuos vivos con esa edad.

Existe un pequeño número de tumores infantiles, que se distinguen de los que aparecen en la vida adulta por ser principalmente tumores de tejidos embrionarios («blastomas») y leucemias.

Los tumores son raros en el adulto joven, siendo los más frecuentes los óseos, los de células germinales y los linfomas. Estas lesiones podrían muy bien ser precipitadas por una respuesta anormal al crecimiento normal y a estímulos endocrinos.

En el adulto de edad avanzada se observa una incidencia creciente de una amplia variedad de neoplasias epiteliales. Ello se debe, probablemente, a la necesaria acumulación de sucesos para el desarrollo multifásico de la neoplasia.

En la *figura 4.20* se recoge la incidencia de las neoplasias más frecuentes.

PUNTOS CLAVE:
Epidemiología del cáncer

- *El cáncer es la segunda causa más frecuente de muerte (tras la cardiopatía isquémica) en la mayoría de los países desarrollados, donde representa un 23% de la mortalidad total.*
- *La incidencia de los diversos tipos histológicos de cáncer varía mucho en diferentes población es, hecho atribuible a factores ocupacionales, sociales y geográficos.*
- *La incidencia del cáncer del pulmón está aumentando rápidamente en mujeres a consecuencia del tabaquismo. Actualmente supera al cáncer de la mamo como principal causa de muerte por cáncer (al contrario de su incidencia).*
- *La incidencia del melanoma cutáneo maligno está aumentando en las personas de raza blanca en muchos países. Ello se debe a la exposición a las radiaciones UV por la moda del bronceado.*
- *La incidencia del cáncer del estómago es más elevada en Japón que en otros países, lo que se ha atribuido a factores dietéticos (especialmente al consumo de pescado crudo ahumado).*
- *La tasa de supervivencia de numerosos tumores ha aumentado mucho en las últimas dos décadas a consecuencia de los avances terapéuticos y la mayor disponibilidad de los tratamientos.*
- *Las estrategias de prevención del cáncer se basan, en su mayoría, en la eliminación de factores causales, identificadas principalmente por la epidemiología.*
- *Las estrategias de detección del cáncer se basan en la valoración selectiva de poblaciones en busca de formas precoces de neoplasia en estadios iniciales de su desarrollo (p ej, carcinoma del cérvix y el de la mama).*

Posición	RU		EE.UU.*	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
1	Pulmón	Mama	Próstata	Mama
2	Piel	Colon/recto	Pulmón	Colon/recto
3	Colon/recto	Piel	Colon/recto	Pulmón
4	Próstata	Pulmón	Tracto urinario	Útero
5	Tracto urinario	Ovario	Leucemia y linfoma	Leucemia y linfoma
6	Estómago	Estómago	Boca	Tracto urinario
7	Páncreas	Cerviz	Estómago	Ovario
8	Linfoma	Útero	Páncreas	Páncreas
9	Esófago	Páncreas	Melanoma	Melanoma
10	Leucemia	Linfoma	Laringe	Boca

Fig. 4.20 Localizaciones más frecuentes de neoplasias malignas, según la incidencia anual registrada.
* Se excluyen los tumores cutáneos no melanociticos.
Estas cifras proceden de los registros citados de tumores diagnosticados (OPCS Cancer Statistics 1984, Cancer Statistics 1991)

Las enfermedades neoplásicas hereditarias han revelado alteraciones genéticas importantes en el cáncer

Algunas enfermedades neoplásicas son hereditarias y su análisis genético ha permitido identificar varias de las alteraciones genéticas moleculares del cáncer descritas previamente en este capitulo. La *figura 4.21* recoge los síndromes neoplásicos hereditarios más importantes.

Síndrome	Tumor causado	Defecto
Síndromes MEN	Tumores múltiples en órganos endocrinos	Mutaciones de los cromosomas 10 y 11
Poliposis cólica	Adenomas y carcinomas del colon	Ausencia de gen supresor tumoral
Li-Fraumeni	Cáncer de la mama y sarcomas	Mutación de gen supresor tumoral
Xeroderma pigmentosa	Cáncer de piel	Reparación anormal del ADN
Retinoblastoma familiar	Tumor maligno de la retina	Ausencia de gen supresor tumoral
Neurofibromatosis de tipo I	Tumores benignos y malignos de los nervios periféricos	Gen supresor tumoral anormal

Fig. 4.21 Síndromes neoplásicos hereditarios caracterizados.

DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS

El diagnóstico de las neoplasias se basa en la investigación clínica, técnicas de imagen y pruebas de laboratorio que incluyen, en último término, el estudio histológico del tejido sospechoso. Hoy día es frecuente que los servicios oncológicos trabajen en equipo y el diagnóstico anatomopatológico se establece tras consulta detallada de los datos clínicos y de imagen. La precisión del diagnóstico es cada vez más importante, debido a que los tratamientos quimioterapéuticos son actualmente muy específicos de cada tipo tumoral.

Existen varias técnicas para obtener tejido de una lesión que se considera probablemente neoplásica.

Existen varias técnicas de biopsia tisular (*fig. 4.22*) y de procesado del material para estudio histológico. Las muestras también pueden examinarse con el microscopio electrónico.

Muchos tipos de muestra pueden estudiarse citológicamente para descartar la presencia de células neoplásicas (*fig. 4.23).* Cada vez es más habitual el diagnóstico de tumores sólidos profundamente situados mediante aspiración de células con una aguja fina introducida en el tumor bajo control radiológico.

Biopsia por punción
Se emplea una aguja para tomar la muestra tumoral La muestra tisular tiene 1-2 mm de anchura y 2 cm de longitud Su pequeño tamaño puede dificultar la interpretación histológica Puede aplicarse a cualquier lesión, incluidas las cerebrales
Biopsia endoscópica
Se emplean pequeñas pinzas para tomar muestras de lesiones vistas por endoscopia Las muestras son fragmentos de 2-3 mm Su pequeño tamaño puede dificultar la interpretación histológica Se aplica a lesiones de los tractos Sí, respiratorio y urinario
Biopsia por incisión
Se emplea un bisturí para tomar la muestra La muestra es de tamaño variable. según la lesión Se aplica sólo a lesiones quirúrgicamente accesibles
Biopsia-extirpación
La lesión se extirpa quirúrgicamente en su totalidad La muestra es de tamaño variable, según la lesión Se aplica sólo a lesiones quirúrgicamente accesibles

Fig. 4.22 Técnicas para obtener muestras tisulares mediante biopsia.

Células eliminadas normalmente a los líquidos corporales
Esputo, orina, LCR, liquido de la cavidad pleural o peritoneal
Células obtenidas por exfoliación
Frotis de cérvix por raspado Citología con cepillo de lesiones del tracto gastrointestinal mediante endoscopia
Células aspiradas con aguja
Sangre y médula ósea Punción-aspiración de tumores sólidos (mame, tiroides, páncreas)

Fig. 4.23 Métodos para obtener células para estudio citológico.

Marcadores tumorales

Ciertos tumores liberan productos que pueden detectarse en muestras de sangre, por lo que sirven de marcadores tumorales. Estos marcadores son útiles para el diagnóstico, pero también pueden emplearse para seguir el tratamiento en el caso de que sus niveles sanguíneos aumenten, por recidiva tumoral, lo que a menudo sucede antes de que se detecte esta última por técnicas de imagen (*fig. 4.24*).

Marcador tumoral	**Tumor**
Alta-fetoproteina (AFP)	Carcinoma hepatocelular Tumores de células germinales
Gonadotropina coriónica humana (HCG)	Tumores trofoblásticos
Fosfatasa ácida	Carcinoma de próstata
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Neoplasias del tracto gastrointestinal

Fig. 4.24 Ejemplos de marcadores tumorales.

Técnicas especiales para el análisis de tumores

Cuando se toma una muestra tisular pueden emplearse técnicas histológicas especiales como ayuda para establecer el diagnóstico. Para facilitar este procedimiento, el médico debe preservar la biopsia de forma adecuada, y es habitual consultar al laboratorio sobre la forma de hacerlo en casos difíciles.

Solución de formaldehido: histología de rutina.
Solución de glutaraldehído: microscopia electrónica.
Congelación en fresco: estudios de marcadores tumorales o de genética molecular.
Medios de cultivo celular: análisis citogenético.
Microscopia electrónica: se emplea para buscar signos ultraestructurales de diferenciación celular invisibles al microscopio óptico (p ej., uniones epiteliales, gránulos neurosecretores).
Inmunohistoquímica: en la actualidad es aplicada con mucha frecuencia a la hora de realizar un diagnóstico de tumores, pero principalmente cuando se remiten para diagnosticar piezas tisulares pequeñas.

Pueden emplearse antisueros frente a proteínas celulares específicas para teñir las muestras, lo que ayuda a identificar la célula de procedencia de una lesión. Los anticuerpos más útiles de uso generalizado son:

- Antígeno común leucocitario y otros marcadores linfoides, que detectan e informan del tipo de tumores linfoides.
- Citoqueratina y mucina epitelial polimorfa, en tejidos epiteliales.
- Desmina y mioglobina, en tumores musculares.
- Antígeno especifico prostático, en el carcinoma de la próstata.
- Alfa fetoproteina, en tumores de células germinales.
- GCR, en tumores trofoblásticos.
- Proteína ácida fibrilar glial, en tumores astrogliales.

Los marcadores tumorales y los estudios citogenéticos y de genética molecular son cada vez más usados para el diagnóstico y la evaluación pronóstica de los tumores. En la sección de patología especial de este libro se encontrarán ejemplos de tumores específicos.

La tasa de supervivencia varía mucho según el tipo de tumor

El tiempo de supervivencia tras el diagnóstico de una neoplasia varia según la naturaleza biológica del tumor, su grado de diseminación y la existencia de un tratamiento eficaz. Uno de los datos más útiles es la tasa de supervivencia media a los 5 años para cada tipo tumoral, puesto que permite ofrecer al paciente una perspectiva de su enfermedad. La *figura 4.25* muestra la supervivencia media a los 5 años para una serie de tumores frecuentes.

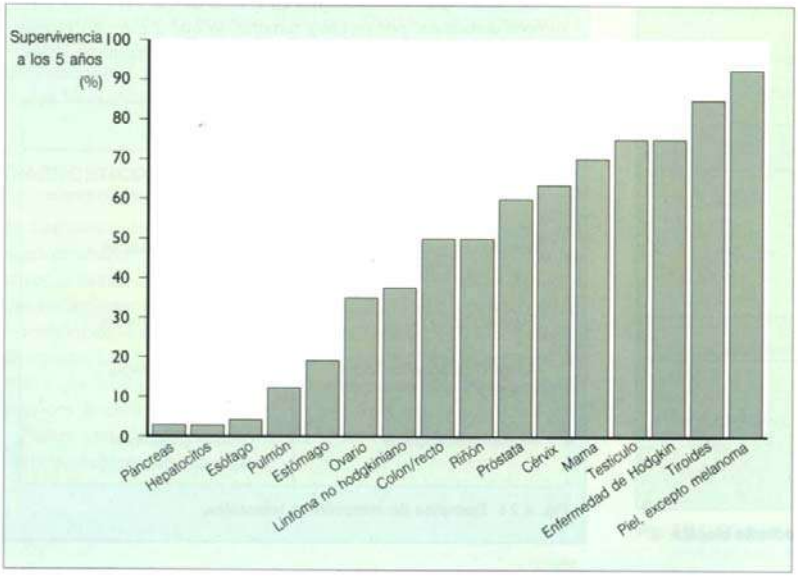


Fig. 4.25 Tasas de supervivencia media a los 5 años de neoplasias frecuentes.
Las posibilidades de supervivencia a los 5 años varian mucho según el tipo de neoplasia.

5

RESPUESTAS TISULARES A LA LESIÓN

REVISIÓN DE LAS RESPUESTAS TISULARES A LA LESIÓN

Cuando un tejido es lesionado y hay muerte celular es posible más de una respuesta, como se resume en la *figura 5.1*.

La zona lesionada puede ser sustituida por un tejido organizado de estructura y función idénticas a las originales. Este es el desenlace ideal y se denomina **restitución**, pero sólo puede darse si desaparece el agente lesivo, los detritus celulares se eliminan de la zona y las células especializadas destruidas poseen capacidad para volver a crecer o **regenerarse**.

Si las células lesionadas no pueden regenerarse o la lesión local es tan intensa que ha destruido totalmente la arquitectura tisular, la restitución completa del tejido no siempre será posible. En tal caso, la respuesta tisular consiste en reparar la zona lesionada sustituyéndola por un **tejido de cicatrización** no especializado, proceso denominado **reparación fibrosa**. Este es el final más frecuente de una lesión tisular importante.

Si el agente lesivo persiste (sobre todo sise trata de una infección) y la destrucción tisular continúa, los intentos de reparación fibrosa y las respuestas inmunitarias se producen al mismo tiempo, proceso conocido como **inflamación crónica**.

Sea cual sea la evolución final de la lesión tisular, la respuesta inicial se denomina **inflamación aguda** o **reacción inflamatoria aguda**. Esta respuesta es relativamente inespecífica y sus funciones principales son las de eliminar los tejidos muertos, proteger frente a la infección local y facilitar el acceso del sistema inmunitario a la zona afecta.

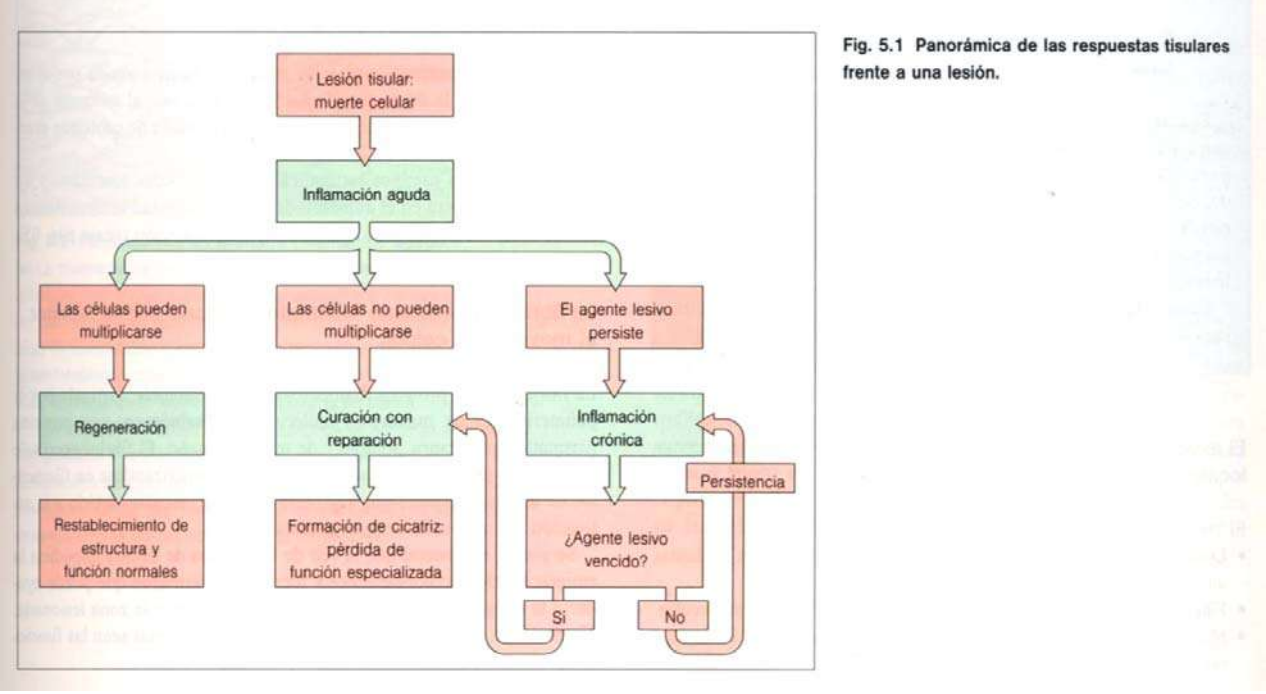


Fig. 5.1 Panorámica de las respuestas tisulares frente a una lesión.

5. RESPUESTAS TISULARES A LA LESIÓN

La inflamación aguda es la respuesta tisular precoz más frecuente frente a la lesión y destrucción tisular

La respuesta inflamatoria aguda posee tres funciones principales:

1. La zona afecta es ocupada por un material transitorio denominado **exudado inflamatorio agudo**. Este exudado aporta proteínas, líquido y células de los vasos sanguíneos a la zona lesionada para poner en marcha las defensas locales.
2. Si existe un agente infeccioso (p. ej.. una bacteria) en la zona lesionada, puede ser destruido y eliminado por los componentes del exudado.
3. El tejido lesionado puede ser desintegrado y parcialmente licuado, y los detritus eliminados de la zona lesionada.

La respuesta inflamatoria aguda es controlada por la producción y difusión de mensajeros químicos derivados tanto de los tejidos lesionados como del exudado inflamatorio agudo. De estos mediadores de la inflamación aguda nos ocuparemos en una sección posterior (véase pág. 65). tras haber presentado las características de la inflamación aguda.

Efectos clínicos de la inflamación aguda

Los cuatro efectos cardinales de la inflamación aguda fueron descritos hace casi 2000 años por Celso:

Rubor (enrojecimiento) **Dolor**
Calor **Tumor (hinchazón)**

El enrojecimiento y el calor de la inflamación aguda son consecuencia de la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo en la parte inflamada, y la hinchazón se debe a la acumulación de exudado, especialmente a un componente líquido. El dolor se debe a vanos factores, entre ellos la presión sobre las terminaciones nerviosas por la hinchazón y al efecto directo de ciertos factores químicos liberados para mediar en la respuesta.

Cuando la hinchazón y el dolor son importantes, se produce una impotencia funcional, parcial o completa, de la estructura inflamada.

El exudado inflamatorio agudo procede de los vasos locales

El exudado inflamatorio agudo está formado por:

- **Líquido** con sales y una elevada concentración de proteínas, incluidas inmunoglobulinas.
- **Fibrina**, una proteína filamentosa insoluble de alto peso molecular.
- Muchos **neutrófilos polimorfonucleares** derivados de los leucocitos sanguíneos.
- Algunos **macrófagos**, células fagocitarias que derivan de los monocitos sanguíneos.
- Algunos **linfocitos**.

Todos estos componentes salen de la sangre a consecuencia de los cambios que se producen en los vasos sanguíneos de los tejidos supervivientes alrededor de la zona lesionada. Estos cambios y las respuestas vascular v celular de la inflamación aguda se muestran esquemáticamente en la *figura 5.2.* En resumen, las fases son:

1. Pequeños vasos sanguíneos adyacentes a la zona de tejido lesionada se dilatan inicialmente, con aumento del flujo sanguíneo, por lo que este se hace más lento.
2. Las células endoteliales se hinchan y se retraen parcialmente con lo que ya no forman un revestimiento interno completamente intacto.
3. Los vasos pierden liquido, permitiendo la salida de agua, sales y algunas proteínas de pequeño tamaño del plasma a la zona lesionada (**exudación**). Una de las principales proteínas que escapan es el fibrinógeno, que es una pequeña molécula soluble.
4. Los neutrófilos polimorfonucleares circulantes inicialmente se adhieren a las células endoteliales hinchadas (marginación) y luego emigran activamente a través de la membrana basal vascular (emigración), pasando a la zona tisular lesionada.
5. Más tarde, un pequeño número de monocitos sanguíneos (macrófagos) emigran de forma similar, al igual que lo hacen algunos linfocitos.

El flujo y la permeabilidad vascular local se modifican en la inflamación aguda

Los principales cambios vasculares en la inflamación aguda son el retardo del flujo y la dilatación de los vasos, así como el aumento de la permeabilidad de sus paredes. que permite la difusión de proteínas grandes y líquido.

Los principales cambios estructurales de las paredes vasculares y los factores que median en el aumento de la permeabilidad se describen en la sección sobre mediadores químicos de la inflamación (véase pág. 65).

La fibrina del exudado inflamatorio agudo puede facilitar el movimiento celular

La fibrina es la proteína filamentosa larga e insoluble, formada por la polimerización de numerosas moléculas de fibrinógeno, una proteína plasmática precursora, soluble y de menor tamaño. El fibrinógeno sale de los vasos junto con el liquido y las sales, polimerizándose en filamentos de fibrina insolubles una vez fuera de la luz vascular, debido a la activación de la cascada de la coagulación.

Se piensa en general que la red de filamentos de fibrina impediría la emigración de microorganismos y formaría un armazón que puede ayudar a la emigración de neutrófilos y macrófagos por la zona lesionada, No obstante, no existe ninguna prueba real de que esas sean las funciones precisas de la red.

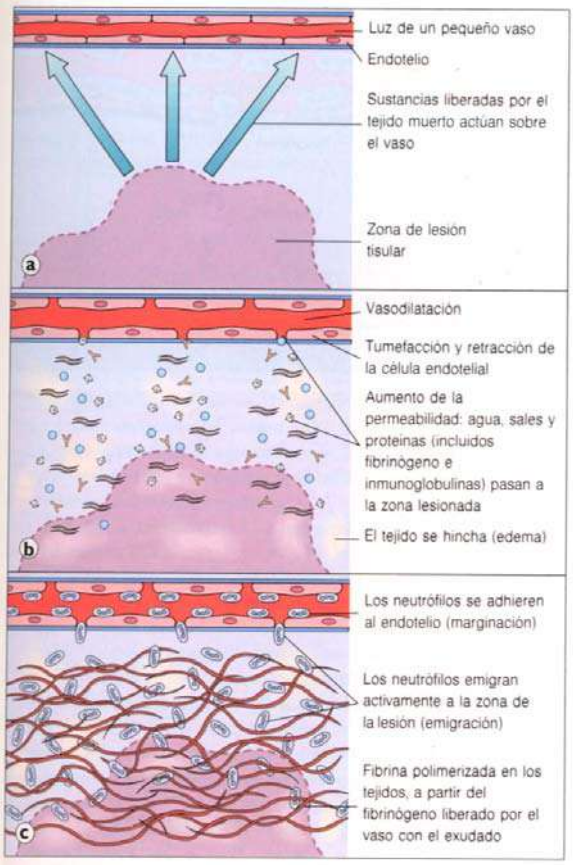


Fig. 5.2 Formación de un exudado inflamatorio agudo.
(a) La muerte tisular provoca la liberación de sustancias (mediadores químicos) que actúan sobre los vasos sanguíneos cercanos.
(b) Los mediadores producen: (i) vasodilatación persistente y pérdida de flujo axial; (ii) tumefacción y separación de las células endoteliales; (iii) aumento de la permeabilidad, con exudación de agua, sales y pequeñas proteínas, entre ellas, fibrinógeno. El fibrinógeno se convierte en fibrina.
(c) Los mediadores hacen que los neutrófilos se adhieran al endotelio (marginación) y atraviesen las paredes vasculares hacia el tejido lesionado (emigración). Los monocitos/macrófagos sanguíneos también emigran por un mecanismo similar algo más tarde. La zona lesionada es sustituida progresivamente por los componentes del exudado.

El liquido del exudado inflamatorio agudo transporta nutrientes, mediadores e inmunoglobulinas

Es lógico suponer que la presencia de líquidos y sales puede diluir o tamponar cualquier toxina producida localmente en una zona de lesión tisular, pero es poco más lo que sabemos sobre sus funciones precisas en la reacción inflamatoria aguda. La glucosa y el oxígeno pueden difundir hacia la zona de inflamación para mantener a los macrófagos. El líquido también permite la difusión de mediadores del proceso inflamatorio, sobre todo de los precursores procedentes del plasma (véase pág. 66).

Si existe inmunidad frente a un organismo invasor las inmunoglobulinas del exudado actúan como opsoninas para su fagocitosis por los neutrófilos (véase más adelante).

El líquido del exudado no permanece estático, sino que está constantemente circulando desde los vasos locales, a través del espacio extracelular del tejido lesionado, para ser reabsorbido por los linfáticos. Este mayor flujo de linfa lleva antígenos a los ganglios locales y facilita el desarrollo posterior de una respuesta inmunitaria específica.

En la inflamación aguda son también necesarias reacciones celulares

Los principales acontecimientos celulares de la inflamación aguda, todos ellos provocados por mediadores químicos, son los siguientes:

- El endotelio normalmente inactivo tiene que ser activado para posibilitar la adherencia de los neutrófilos.
- Los neutrófilos normalmente inactivos deben ser activados a fin de que desarrollen su capacidad para matar y fagocitar bacterias y para generar mediadores inflamatorios.
- Los neutrófilos tienen que desarrollar la capacidad de moverse activamente de forma dirigida, desde los vasos hasta la zona de lesión tisular.

Los neutrófilos son las principales células efectoras en la inflamación aguda

Los neutrófilos son las principales células mediadoras de los efectos de la inflamación aguda.. Si la lesión tisular es leve. basta con los neutrófilos circulantes de la sangre. Si la lesión tisular es extensa, se liberan neutrófilos, incluidas algunas formas inmaduras, de la médula ósea para aumentar el número total de neutrófilos sanguíneos. Para que se mantenga el aporte de neutrófilos, factores de crecimiento producidos por el proceso inflamatorio estimulan la división de precursores mieloides en la médula ósea, aumentando así la producción de esas células.

PUNTOS CLAVE:
Neutrófilos

- *Producidos a partir de la maduración de células precursoras en la medula ósea.*
- *Son los leucocitos más numerosos de la sangre, y su número aumenta en la inflamación aguda.*
- *Corta vida media una vez activados en los tejidos.*
- *Móviles (ameboides) y capaces de pasar de los vasos a los tejidos.*
- *Sus movimientos pueden ser dirigidos, atraídos por quimiotaxis (véase fig. 5.3).*
- *Fagocitan deforma activa (véase* fig. 5.5).
- *Contienen gránulos ricos en diversas proteasas.*
- *Generan radicales libres para matar a las bacterias fagocitadas.*
- *Son una fuente de ácido araquidónico para facilitar la producción de prostaglandinas.*
- *La producción de neutrófilos en la médula ósea es estimulada por citoquinas generadas en la respuesta inflamatoria.*

Los neutrófilos se adhieren a las células endoteliales antes de emigrar

La adhesión de los neutrófilos al endotelio los hace agregarse a lo largo de las paredes vasculares en un proceso denominado marginación. Tras la marginación, los neutrófilos emigran a través de las paredes vasculares hacia los tejidos circundantes en un proceso denominado emigración, como muestra la *figura 5.3*.

La activación del endotelio es un proceso básico en la inflamación aguda

El endotelio de los vasos locales es activado tanto por los productos de la lesión tisular como por citoquinas. Esto induce la expresión de moléculas de adhesión celular de superficie, que interaccionan con moléculas complementarias en la membrana celular de los neutrófilos.

En el recuadro de la página siguiente se resumen algunos de los factores implicados en la activación de las células endoteliales, junto con su papel en la marginación de neutrófilos. El endotelio se modifica de modo que sea pegajoso para los neutrófilos, segregue factores mediadores de vasodilatación y estimule la adhesión y la agregación plaquetarias.

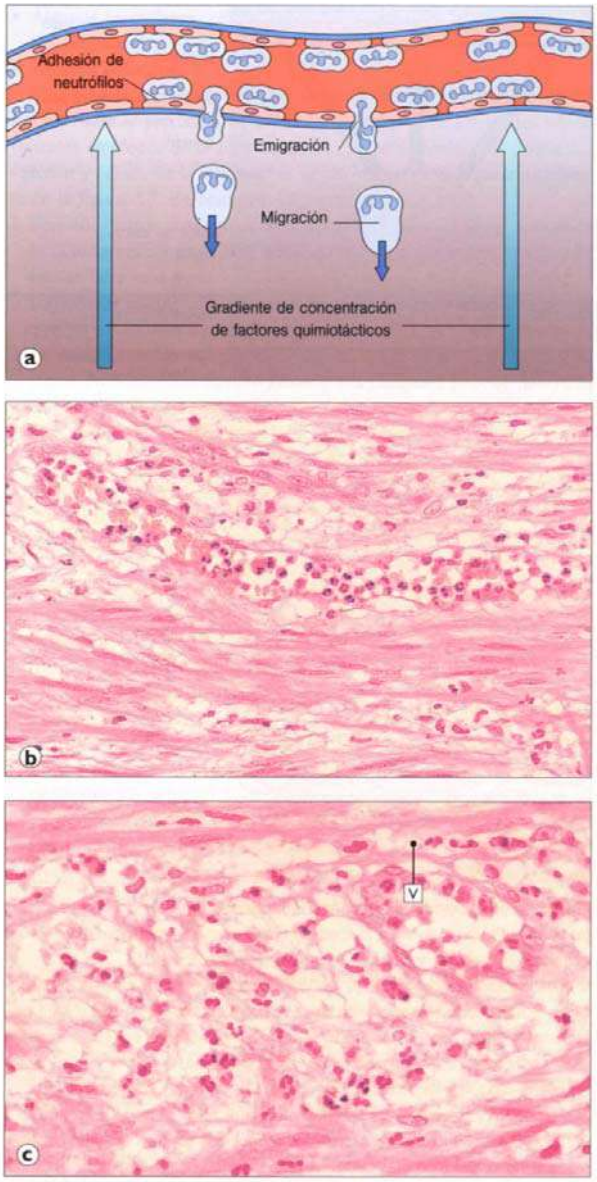


Fig. 5.3 Emigración de neutrófilos en la inflamación aguda.
(a) Marginación, emigración y migración de neutrófilos.
(b) Neutrófilos marginados a lo largo de la pared vascular.
(c) Neutrófilos emigrando del vaso (V) al tejido lesionado.

Los neutrófilos son atraídos a la zona de lesión tisular por mediadores químicos

El movimiento de los neutrófilos desde la luz vascular hasta la zona lesionada es mediado por sustancias conocidas como factores quimiotácticas, que difunden a partir de la zona de lesión tisular. Los principales factores quimiotácticos para neutrófilos se recogen en los Puntos clave sobre mediadores (véase pág. 67). Estos factores se unen a receptores en la superficie de los neutrófilos y activan sistemas de segundos mensajeros, estimulando un aumento del calcio citosólico, con el consiguiente montaje de las especializaciones citoesqueléticas implicadas en la motilidad.

Activación endotelial en la inflamación aguda

El endotelio juega un papel vital como barrera física frente a la difusión del plasma fuera de los vasos, además de ser fuente de muchas moléculas reguladoras, Debido a su extensión y a la constante secreción de sustancias mensajeras, el endotelio ha sido denominado el mayor órgano endocrino del cuerpo.

Los principales factores segregados por el endotelio son:

- Óxido nítrico y prostaglandinas, que inducen la relajación vascular e inhiben la agregación plaquetaria.
- Endotelina, tromboxano A_2 y angiotensina II, que producen constricción vascular.
- El factor de crecimiento PGDF estimula la formación de inhibidores, por ejemplo, sustancias similares a la heparina.

En su estado normal, el endotelio proporciona una superficie que impide la agregación y la desgranulación plaquetaria. El equilibrio de factores segregados es una de los principales determinantes del control del flujo sanguíneo regional. En la inflamación aguda este equilibrio se modifica y aumenta la síntesis de una molécula derivada de lípidos y conocida como **factor de activación plaquetaria** (PAF), que aumenta la permeabilidad vascular, así como la síntesis de óxido nítrico, que estimula la vasodilatación de adherencia celular, lo que permite la adherencia de los neutrófilos.

Además de modular los factores segregados, las propiedades de la superficie del endotelio se ven modificadas en la inflamación aguda (*fig. 5.4*).

- IL-1 y TNF aumenta la expresión de moléculas de adherencia en el endotelio, especialmente de P-selectina.
- La molécula de adhesión endotelial leucocitaria 1 (ELAM-1 o E-selectina) estimula la adhesión de los neutrófilos.
- La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) estimula la adhesión de los neutrófilos y las células linfoides.
- La molécula de adherencia celular vascular 1 (VCAM-1) estimula la adherencia de las células linfoides y monocíticas.

Al mismo tiempo, otros mediadores de la inflamación, especialmente el fragmento C5a del complemento, inducen una mayor expresión de molécula de adhesión celular complementarias en los neutrófilos (complejo CD11/CD18)

Por tanto, en la inflamación aguda el endotelio se ve modificado metabólicamente para producir factores vasoactivos (sobre todo PAF y óxido nítrico), así como para hacerse pegajoso para los neutrófilos.

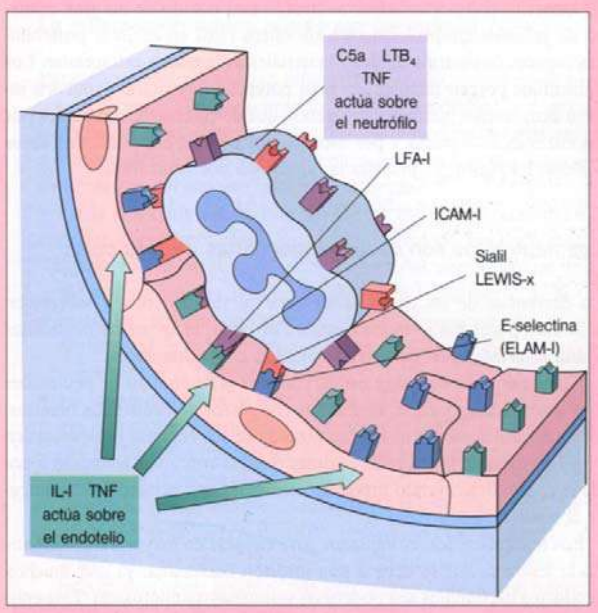


Fig. 5.4 Moléculas de adhesión celular implicadas en la adhesión del neutrófilo.
IL-1 interleuquina 1, **TNF** factor de necrosis tumoral, **LTB_4** leucotrieno B_4.

El **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica** es una enfermedad aguda cuyas principales manifestaciones se deben a la activación sistémica del endotelio. Esto conduce a vasodilatación generalizada, agregación plaquetaria y disfunción orgánica secundaria diseminada. especialmente en riñones, hígado, pulmones y corazón.

La principal situación clínica en que se manifiesta este síndrome es en la septicemia por bacterias gramnegativas. Su patogenia se debe a una activación endotelial inadecuada mediada por citoquinas.

Mientras se realizan nuevos descubrimientos sobre la patogenia de este síndrome; se ensayan tratamientos como el bloqueo de los receptores de IL-l o la administración de anticuerpos neutralizantes del TNF.

Los neutrófilos matan microorganismos y destruyen tejidos lesionados

El leucocito polimorfonuclear neutrófilo está dotado de un gran numero de gránulos citoplasmáticos lisosómicos ricos en enzimas proteoliticas capaces de destruir células y materiales de la matriz extracelular. Los neutrófilos poseen también un gran potencial fagocitario y pueden ingerir activamente gérmenes patógenos, que después serán destruidos por las enzimas lisosómicas y por mecanismos que generan radicales libres tóxicos. La *figura 5.5* muestra la fagocitosis por neutrófilos.

Los neutrófilos son células fagocitarias de vida corta

La desventaja de los neutrófilos es que su vida es corta y sobreviven sólo unas pocas horas en los tejidos. Por tanto. el aporte de neutrófilos a una zona lesionada debe ser mantenido constantemente.

Cualquier zona de lesión tisular contiene gran número de neutrófilos con actividad fagocitaria, mezclados con restos de neutrófilos muertos. Los neutrófilos, al morir. liberan algunas de sus enzimas lisosómicas en el tejido circundante, y estas enzimas pueden continuar actuando fuera de la célula. destruyendo proteínas estructurales y licuando parcialmente el tejido.

Los neutrófilos son estimulados para emigrar en mayor número cuando la lesión tisular se debe a una invasión bacteriana, ya que muchos productos bacterianos son poderosas sustancias quimiotóxicas. Esta emigración a gran escala es especialmente beneficiosa porque los neutrófilos no sólo destruyen el tejido lesionado, sino que también fagocitan y matan las bacterias causales. Cuando se produce una emigración masiva asociada a destrucción celular se forma una sustancia líquida densa denominada pus, que contiene detritus celulares necróticos, neutrófilos vivos y muertos y, a veces, microorganismos.

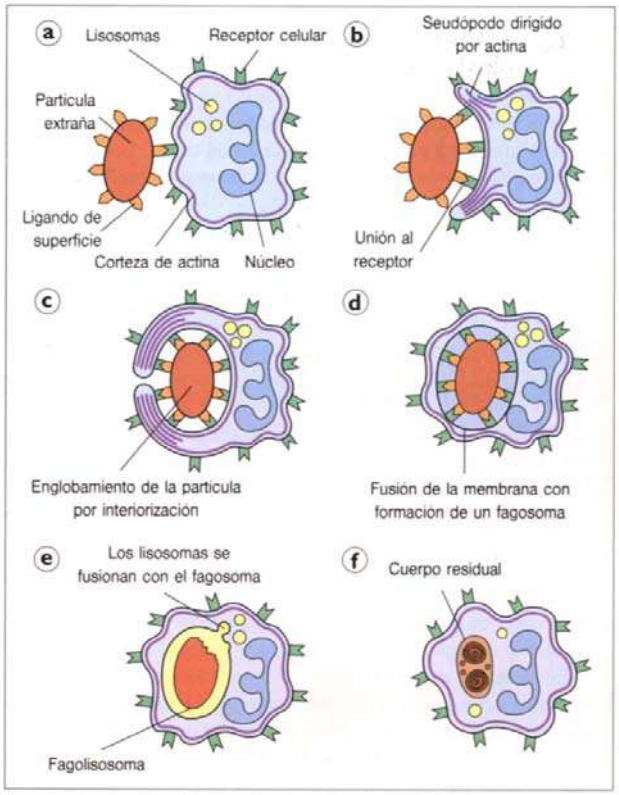


Fig. 5.5 Fagocitosis por neutrófilos.
(a) Los neutrófilos poseen receptores de membrana principalmente para la porción Fc de los anticuerpos, los factores del complemento unidos a particulas extrañas y los polisacáridos bacterianos. Los neutrófilos no fagocitan material al que no puedan enlazarse.
(b) Como primer paso para la fagocitosis, el neutrófilo se une a la particula anormal a través de sus receptores especificos. La célula rodea la particula con seudópodos dirigidos por el ensamblaje y desensamblaje de filamentos de actina.
(c) Los seudópodos se fusionan para incluir totalmente la particula anormal, y forman una vesicula endocitica. Probablemente proteinas especiales facilitan el desprendimiento final de la membrana.
(d) La particula interior en la vesicula endocitica se denomina fagosoma.
(e) El fagosoma se fusiona con gránulos de neutrófilos, sobre todo gránulos primarios, que vierten su contenido, y exponen la particula a una poderosa mezcla de enzimas lisosómicas. Si la particula es una bacteria, su destrucción es favorecida por el peróxido y superóxido de hidrógeno, generados mediante la reducción enzimática del oxigeno por oxidasas de la cadena respiratoria (RBO) (enzimas de membrana).
(f) La destrucción de particulas extrañas se asocia a la formación de un cuerpo residual que contiene material degradado.

Los macrófagos intervienen modestamente en la inflamación aguda

Un componente menor del exudado inflamatorio agudo es el formado por macrófagos derivados de los monocitos de la sangre circulante, que emigran a la zona lesionada más tarde que los neutrófilos. Al principio de la inflamación aguda se hallan en pequeño número pero, con el tiempo, éste aumenta para facilitar la eliminación de material muerto. Tienen actividad fagocitaria y poseen potentes sistemas para matar bacterias. Debido a su capacidad de metabolismo oxidativo, sobreviven mucho más tiempo que los neutrófilos.

Además de su función fagocitaria, los macrófagos poseen funciones secretoras, produciendo factores de crecimiento y citoquinas que median en algunos de los fenómenos de la respuesta inflamatoria. También favorecen la reparación tisular. Los macrófagos poseen funciones más importantes en la inflamación crónica (véase pág. 72).

PUNTOS CLAVE:
Exudado inflamatorio agudo

- *Procede de los vasos sanguíneos locales.*
- *Contiene liquido y electrolitos.*
- *Con tiene proteínas, especialmente fibrinógeno/fibrina e inmunoglobulinas.*
- *Transporta mediadores químicos de la inflamación a la zona lesionada.*
- *Contiene neutrófilos, que son las principales células implicadas en la inflamación aguda.*

La composición del exudado inflamatorio agudo es variable

La proporción relativa de los componentes de la respuesta inflamatoria aguda varia según la localización y la causa de la respuesta inflamatoria.

- Cuando predominan los neutrófilos y el material se licua formando pus, el exudado se denomina **purulento**.
- Si abunda la fibrina, como suele ocurrir en relación con superficies serosas (p. ej., superficie de pericardio, pulmón o peritoneo), el exudado se denomina **fibrinoso**.
- Cuando el principal componente es liquido el exudado se denomina **seroso**.

Las *figuras 5.6, 5.7 y 5.8* muestran ejemplos de exudados purulento, fibrinoso y seroso.

Los abscesos se forman por una destrucción tisular local

Si una zona de necrosis tisular es extensa y su causa es una bacteria formadora de pus (piógena), puede formarse un absceso agudo. Un absceso es una masa de tejido necrótico, con neutrófilos muertos y viables suspendidos en el líquido producido por la destrucción del tejido por las enzimas neutrofílicas. En sus fases iniciales está rodeado por una capa de exudado inflamatorio agudo y se denomina **absceso agudo** (véase *fig. 5.9);* a partir de esta fase puede seguir creciendo si las bacterias logran sobrevivir, proliferar y causar necrosis.

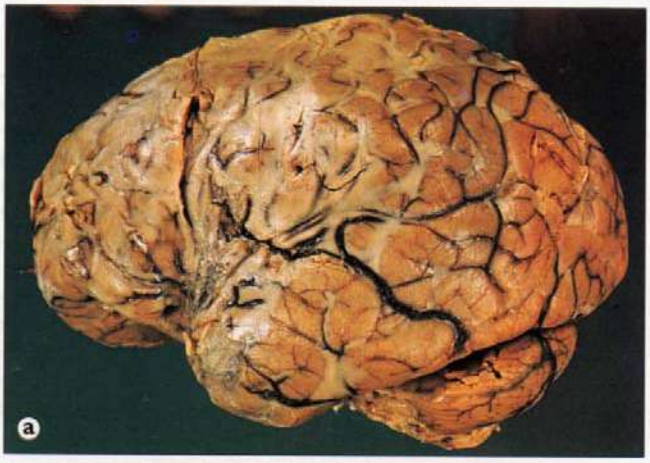
Si el absceso agudo crece lentamente, o no crece, el exudado inflamatorio agudo que forma la pared del absceso es sustituido gradualmente por tejido cicatricial. La zona central de tejido lesionado no es erradicada y los detritus celulares todavía contienen bacterias viables proliferativas, que siguen siendo capaces de lesionar tejidos'. nos hallamos ante un **absceso crónico**.

La inflamación aguda puede ser perjudicial

Paradójicamente, el proceso inflamatorio agudo, que trata de proteger y reparar, a menudo produce una enfermedad grave e incluso la muerte. Como ejemplo, en los dos casos frecuentes comentados a continuación, los síntomas y complicaciones de la enfermedad son consecuencia del proceso inflamatorio agudo.

- En la **epiglotitis aguda**, la infección de las vías respiratorias superiores por la bacteria, *Haemophilus* produce una inflamación aguda. El intenso paso de exudado hacia las partes blandas de la submucosa laríngea puede originar un estrechamiento de la vía aérea tan intenso que comprometa la respiración. En último término, la respuesta inflamatoria aguda frente a la infección puede causar la muerte por asfixia.
- En la **meningitis aguda** (*fig. 5.6*), la infección de las leptomeninges por bacterias induce una respuesta inflamatoria aguda. Aunque las bacterias pueden ser de baja patogenicidad y no producir apenas por si mismas lesión tisular, la respuesta inflamatoria aguda origina trombosis de los vasos sanguíneos locales y dificulta la perfusión de la corteza cerebral, provocando graves daños cerebrales. De este modo, la respuesta inflamatoria aguda frente a la infección produce lesiones más graves que el organismo infeccioso al que trata de combatir.

Más adelante veremos muchos otros ejemplos y sus implicaciones clínicas.



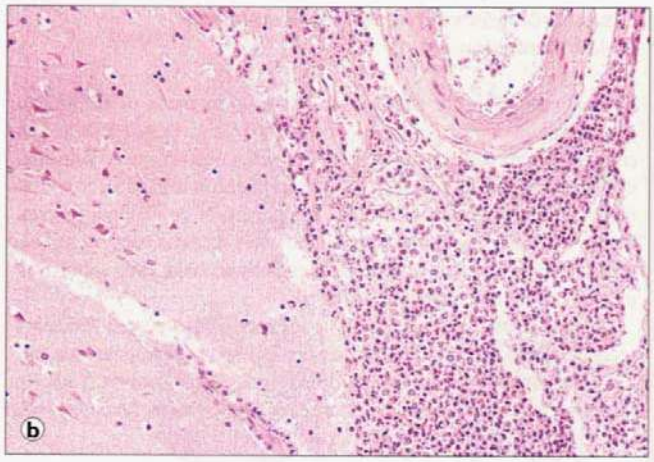


Fig. 5.6 Exudado cerebral purulento en una meningitis.
(a) Pieza macroscópica.
(b) Corte histológico.
En (a), que muestra el cerebro de un niño, se observa un grueso exudado cremoso bajo la aracnoides, más prominente en las zonas frontal y temporal. Este aspecto cremoso se debe al predominio de polimorfonucleares en el exudado, como muestra (b). El diagnóstico de meningitis purulenta puede establecerse mediante el reconocimiento de gran número de neutrófilos en una muestra de líquido cefalorraquídeo obtenida por punción lumbar; a veces puede verse la bacteria causal en estas muestras, que deben enviarse para cultivo microbiológico con el fin de identificar el germen específico.

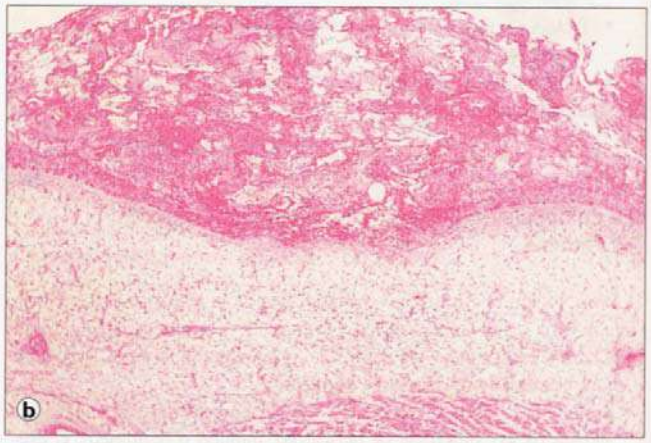


Fig. 5.7 Exudado fibrinoso en el pericardio.
(a) Pieza macroscópica.
(b) Corte histológico.
En (a) un exudado «velloso» cubre toda la superficie, tanto del pericardio parietal como del visceral, que se ve a través de una ventana recortada en el parietal. El aspecto velloso se debe al predominio de fibrina en el exudado, como se observa en (b). El exudado destruye las superficies normalmente lisas de la cavidad pericárdica y su presencia puede detectarse clínicamente al escucharse un roce en la auscultación con cada latido (roce pericárdico).

Fig. 5.8 Derrame pericárdico seroso.
Los derrames serosos son importantes sólo cuando se producen en un espacio cerrado, por ejemplo, la cavidad pericárdica. Este ecocardiograma muestra un derrame pericárdico típico que distiende mucho el saco pericárdico. Los problemas clínicos surgen porque el gran aumento de presión en la cavidad pericárdica interfiere con el llenado auricular.

Fig. 5.9 Absceso agudo.
Pulmón con múltiples abscesos agudos (**A**) debidos a infección estafilocócica.

La inflamación aguda es dirigida por mediadores químicos

Se han reconocido muchos factores que median y dirigen los fenómenos de la inflamación aguda. Estos **mediadores químicos de la inflamación** son importantes, ya que el proceso puede modificarse con tratamiento farmacológico para reducir al mínimo sus efectos no deseados y potencialmente perjudiciales. Los mediadores proceden de células o del plasma (*fig. 5.10*). Los derivados del plasma llegan a la zona lesionada con el exudado inflamatorio. Son principalmente proteínas precursoras que son activadas por enzimas proteoliticas y que una vez activadas suelen tener una vida media corta. En los tejidos son rápidamente inactivadas por diversos sistemas enzimáticos o de limpieza.

La **histamina** es el principal mediador preformado de la inflamación. Liberada por mastocitos, basófilos y plaquetas, provoca una dilatación transitoria de las arteriolas, aumenta la permeabilidad de las vénulas y es la causa primera del aumento de la permeabilidad vascular en la primera hora que sigue a la lesión.

Las **prostaglandinas** y los **leucotrienos** derivan del **ácido araquidónico** por síntesis local. Este ácido graso de cadena larga es liberado de las membranas celulares por la activación de la enzima fosfolipasa A_2.

Mediadores celulares de la inflamación aguda	
Almacenados	**Síntesis activa**
Histamina	Prostaglandinas Leucotrienos Factor activador de las plaquetas Citocinas Óxido Nítrico
Mediadores de la inflamación aguda derivados del plasma	
Sistema de la cinina	Bradicinina
Vía de la coagulación	Factor de Hageman activado
Sistema trombolítico	Plasmima
Vía del complemento	C3a, C3b y C5a

Fig. 5.10 Principales grupos de mediadores implicados en la inflamación aguda.

5. RESPUESTAS TISULARES A LA LESIÓN

El ácido araquidónico se metaboliza siguiendo dos vías principales

1. La vía de la ciclooxigenasa produce: tromboxano A_2 (TXA_2), que agrega las plaquetas y produce vasoconstricción; prostaciclina (PGI_2), que inhibe la agregación plaquetaria y dilata los vasos, y prostaglandinas estables (PGE_2, PGF_α, PGD_2) que producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular. La PGE_2 produce también dolor.
2. La vía de la lipoxigenasa produce leucotrienos (LTC_4, LTD_4, LTE_4) que producen vasoconstricción y aumentan la permeabilidad de las vénulas. El leucotrieno LTB_4 estimula la adhesión de los leucocitos al endotelio.

El **factor activador de las plaquetas** (PAF) es sintetizado por mastocitos/basófilos y su liberación puede ser estimulada por IgE. También lo sintetizan plaquetas, neutrófilos, monocitos y células endoteliales. Se trata de un compuesto fosfolípido especializado que produce vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y agregación plaquetaria y es por lo menos mil veces más potente que la histamina. También estimula la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico.

Las **citocinas** son polipéptidos producidos por linfocitos y monocitos activados. Las principales citocinas que participan en la inflamación aguda son interleucina-l (ILI). interleucina 8 (IL-8) y factor alfa de la necrosis tumoral (TNF_α). Son responsables de:

- Inducción de moléculas de adhesión celular en el endotelio.
- Inducción de síntesis de PGI_2 (prostaciclina).
- Inducción de síntesis de PAF.
- Fiebre, anorexia y estimulación de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.
- Estimulación de la proliferación y actividad secretora de los fibroblastos.
- Atracción de neutrófilos a la zona lesionada (IL-8).

El **óxido nítrico** es una pequeña molécula sintetizada localmente por el endotelio y los macrófagos a través de la actividad de una enzima, la sintetasa del óxido nítrico. Es un potente vasodilatador y aumenta la permeabilidad vascular. Como importante intermediario de oxígeno reactivo, también puede mediar en la muerte de células y bacterias.

El sistema del complemento agrupa a una serie de proteínas plasmáticas con funciones importantes en la inmunidad y la inflamación. Existe una cascada de activación, produciéndose numerosos péptidos intermedios activados. Los principales productos que participan en la inflamación aguda son:

- C3a, que aumenta la permeabilidad vascular al liberar histamina de mastocitos/plaquetas.
- C5a, que aumenta la permeabilidad vascular al liberar histamina de mastocitos/plaquetas, es quimiotáctico para los neutrófilos e induce moléculas de adherencia de las células endoteliales.
- C345, que es quimiotáctico para los neutrófilos.
- C3b, que opsoniza bacterias y facilita su fagocitosis por neutrófilos.

Las **cininas** son pequeños péptidos derivados de precursores plasmáticos mediante división proteolitica. El sistema es activado por una de las proteínas de la coagulación, el **factor de Hageman** (**factor XII**) activado; éste divide el péptido precalicreina en calicreina. Esta estimula la formación, a partir de un cininógeno de alto peso molecular, de **bradicinina** que, además de ser un potente mediador del aumento de la permeabilidad vascular, produce dolor y activa el sistema del complemento.

La **vía de la coagulación** es la responsable de la coagulación sanguínea a través de la formación de fibrina a partir del fibrinógeno. El factor XII (factor de Hageman) es activado en el exudado inflamatorio cuando entra en contacto con el colágeno fuera de los vasos. Entonces estimula el deposito de fibrina, activa el sistema de las cininas y estimula también el sistema trombolítico. Cuando el fibrinógeno se convierte en fibrina, se forman **fibrinopéptidos**; éstos aumentan la permeabilidad vascular, además de ser quimiotácticos para los neutrófilos.

La vía trombolítica. La plasmina (enzima generada por el activador del plasminógeno derivado del endotelio por acción de la bradicinina) es una enzima proteolítica con varias funciones en la inflamación:

- Activa el sistema del complemento.
- Activa el factor de Hageman.
- Lisa la fibrina para formar **productos de degradación de la fibrina**, que aumentan la permeabilidad vascular.

En la inflamación aguda estos factores actúan de forma concertada para producir los cambios estructurales y funcionales de la misma.

Tratamiento farmacológico de la inflamación aguda

La respuesta inflamatoria aguda puede tratarse con fármacos antiinflamatorios, que impiden la producción de los mediadores fundamentales de la inflamación.

- Los esteroides inhiben la actividad de la fosfolipasa A_2, limitando la producción de ácido araquidónico y, por tanto, la formación de sus metalbolitos.
- Aspirina e indometacina inhiben la vía de la ciclooxigenasa e impiden la producción de prostaglandinas y tromboxano A_2.

PUNTOS CLAVE:
Mediadores de la inflamación aguda

Vasodilatación	*Histamina, prostaglandinas, óxido nítrico*
Aumento de la permeabilidad	*Histamina, C3a, C5a, bradicinina, leucotrienos, PAF óxido nítrico*
Adhesión de los neutrofilos	*IL-1, TNFa, PAF LTB_4, C5a*
Quimiotaxia de los neutrófilos	*C5a, LTB_4, componentes bacterianos*
Fiebre	*IL-1, TNF, prostaglandinas*
Dolor	*Prostaglandinas, bradicinina*
Necrosis tisular	*Contenido de los gránulos lisosómicos de los neutrófilos*
	Radicales libres generados por neutrófilos

Medicina de laboratorio

Los principales datos clínicos del proceso inflamatorio agudo son:

- Malestar general.
- Fiebre.
- Dolor, generalmente localizado en la zona inflamada, por ejemplo, la fosa iliaca derecha en la apendicitis aguda.
- Pulso rápido.

Los análisis de laboratorio suelen mostrar:

- Aumento del recuento de neutrófilos en sangre periférica.
- Aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE).
- Aumento de la concentración de **proteínas de fase aguda** en sangre. Normalmente existen en pequeña concentración, pero ésta aumenta enormemente en respuesta a una inflamación aguda. Son producidas por el hígado e inducidas por IL-1 circulante. Algunas de ellas, principalmente la **proteína C reactiva**, pueden ser medidas en sangre para el seguimiento del proceso inflamatorio.

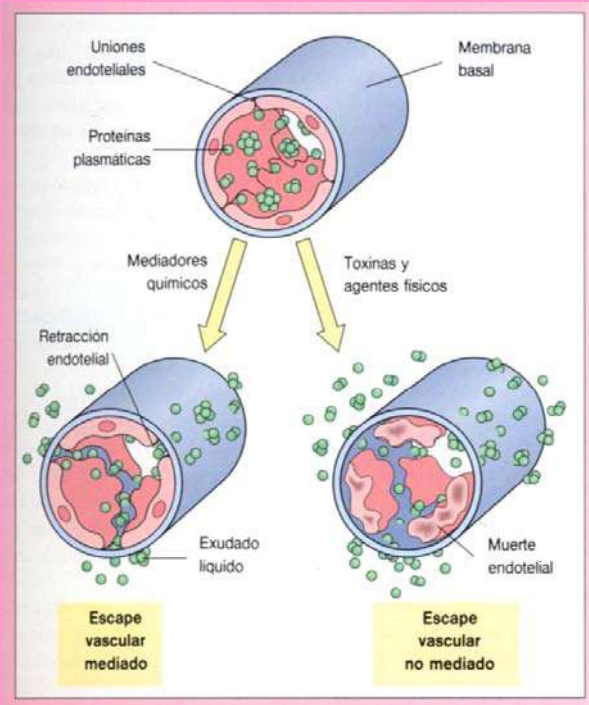


Fig. 5.11 Los dos principales mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular.

Factores implicados en la permeabilidad vascular en la inflamación aguda

Existen dos mecanismos para el aumento de la permeabilidad de los pequeños vasos tras una lesión tisular (*fig. 5.11*).

- Toxinas y agentes físicos pueden producir necrosis del endotelio vascular, provocando escapes anormales (escape vascular no mediado).
- Mediadores químicos de la inflamación aguda pueden producir retracción de lasa células endoteliales, con aparición de huecos intercelulares (escape vascular mediado).

Los trabajos experimentales han reconocido tres patrones de salida del líquido intravascular, que se producen en diferentes momentos tras la lesión.

Una respuesta inmediata que es transitoria, dura 30-60 minutos y es mediada por la acción de la histamina sobre el endotelio.
Una respuesta tardía que comienza a las 2-3 horas de la lesión y dura hasta 8 horas. Es mediada por factores sintetizados por células locales, por ejemplo, bradicinina, factores derivados del complemento y factores liberados de neutrófilos muertos.
Una respuesta inmediata que se prolonga durante más de 24 horas y que se observa si ha existido necrosis directa del endotelio, por ejemplo, por una quemadura o una toxina química.

En la enfermedad es probable que se activen las tres respuestas, con una respuesta inmediata prolongada en el centro de la lesión y respuestas mediadas en la zona situada entre los tejidos lesionados y los sanos.

EVOLUCIÓN DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA AGUDA

En circunstancias favorables, la reacción inflamatoria aguda puede combatir una lesión y preparar el terreno para la cicatrización. La evolución de la reacción depende de la eliminación del exudado inflamatorio y de su sustitución por células regeneradas del tipo original (**restitución**) o por tejido cicatricial (**reparación fibrosa**). Los posibles resultados finales se resumen en la *figura 5.12*.

Se produce una resolución cuando la alteración de la arquitectura tisular ha sido mínima y las células pueden regenerarse

En algunos casos, aunque tenga lugar una amplia destrucción celular, la lesión de los tejidos de sostén es mínima, Se forma un exudado inflamatorio agudo que, al resolverse, deja el estroma de sostén intacto, aunque faltan las células epiteliales. El exudado puede eliminarse de la zona inflamada mediante una combinación de licuefacción por enzimas procedentes de los neutrófilos (con reabsorción del líquido hacia los linfáticos) y fagocitosis de los restos sólidos por macrófagos.

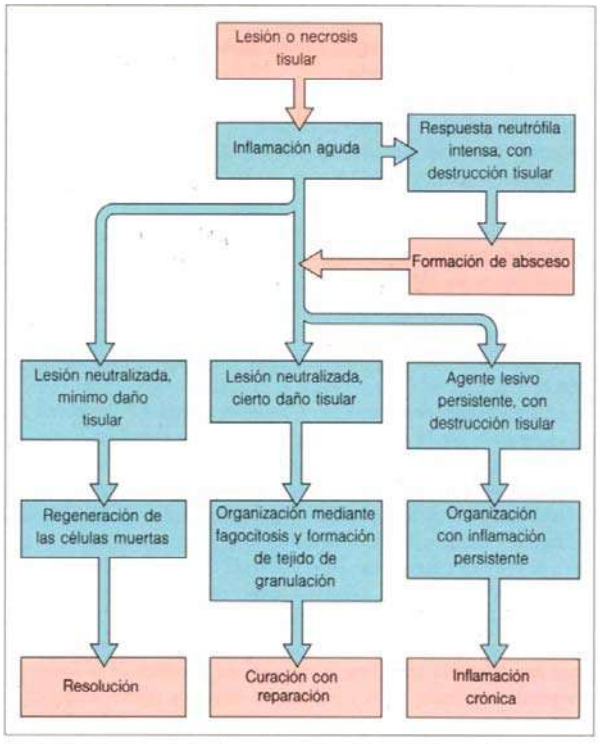


Fig. 5.12 Diagrama de las formas posibles de evolución en la inflamación aguda.

Las células lesionadas se regeneran, rehaciendo virtualmente la estructura original, con lo que puede recuperarse la función normal. Este proceso, denominado **resolución**, es obviamente el mejor resultado posible pero, desgraciadamente, no es frecuente. En la mayoría de los casos el estroma de sostén se lesiona y cura formando una cicatriz.

La regeneración celular se limita a ciertos tipos. Las células nerviosas y las del músculo cardíaco no pueden dividirse, por lo que cualquier pérdida es permanente. Las células del hígado y el riñón normalmente no se dividen, pero tras una lesión si pueden hacerlo para reemplazar a las células perdidas. Otras células, como los epitelios de superficie, se dividen constantemente y poseen una gran capacidad regenerativa en caso de lesión.

La neumonía lobular como ejemplo de resolución de un exudado

La neumonía lobular es un tipo de inflamación aguda del pulmón. Se debe a la lesión producida por la existencia de ciertos tipos de bacterias patógenas en los alvéolos. La presencia de bacterias y de toxinas excretadas por ellas produce la muerte de las células epiteliales (neumocitos de tipos 1 y 2), los cuales revisten los espacios alveolares.

La respuesta del organismo consiste en producir un exudado inflamatorio agudo. Los componentes de este exudado inflamatorio agudo (líquido, sales, fibrinógeno/fibrina, otras proteínas, neutrófilos y macrófagos) salen de la red capilar que rodea a los sacos alveolares y pasan a la luz alveolar.

Al desarrollarse la infección, el aire es sustituido por exudado en muchos alvéolos (véase *fig 5.7b*). Este cambio tiende a extenderse rápidamente a todos los sacos aéreos de un lóbulo concreto del pulmón (por eso se llama neumonía «lobular»), con pérdida del intercambio gaseoso del paciente en una proporción considerable. Es importante que, aunque mueren las células que revisten los alvéolos, las estructuras de sostén y vasculares del pulmón permanecen intactas. En condiciones favorables, especialmente si el paciente es tratado con antibióticos, los neutrófilos del exudado fagocitan y destruyen todas las bacterias causales, momento en el que puede comenzar el proceso de resolución.

Las enzimas liberadas por los neutrófilos destruyen proteínas estructurales (p. ej., fibrina) y restos de células muertas, haciendo el exudado muy fluido. Parte de éste es expulsado con el esputo al toser, pero puede ser reabsorbido en su mayoría hacia la red capilar alveolar o hacia el sistema linfático pulmonar. Los macrófagos fagocitan los residuos no digeridos, pasan al sistema linfático y llegan a los ganglios linfáticos regionales.

Al mismo tiempo, las células madre epiteliales supervivientes se dividen para volver a revestir los espacios aéreos alveolares, diferenciándose en nuevas células alveolares de tipo 1 y 2. La resolución sólo puede tener lugar si las células dañadas pueden dividirse y volver a poblar la zona lesionada.

Una vez eliminado el exudado de los espacios aéreos alveolares y regeneradas las células epiteliales, puede comenzar de nuevo el intercambio gaseoso. Si este proceso de **resolución de un exudado inflamatorio** (véase *fig. 5.13*) no se produce, generalmente por tratarse de una lesión estructural más grave del tejido de sostén, finalmente se formará una zona de tejido cicatricial en el pulmón.

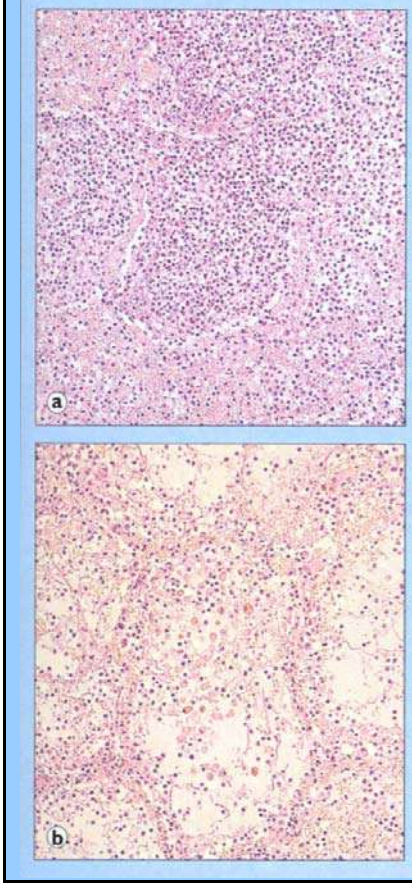


Fig. 5.13 Resolución de un exudado inflamatorio agudo en una neumonía lobular. En (a) la microfotografía muestra el exudado florido, rico en neutrófilos y fibrina, que ocupan todos los espacios alveolares entre los tabiques alveolares. En (b) el exudado está en proceso de resolución. Los espacios alveolares contienen principalmente líquido (que será reabsorbido) y algunos macrófagos residuales (que volverán a entrar en la circulación sanguínea o linfática).

PUNTOS CLAVE:
Resolución

- *El resultado final es el restablecimiento de una estructura y función normales sin cicatriz.*
- *El exudado inflamatorio agudo es eliminado por licuefacción y fagocitosis.*
- *El tejido de sostén debe estar intacto.*
- *Las células lesionadas deben ser capaces de regenerar.*

La organización y reparación de la inflamación aguda curan mediante cicatrización de tejido colágeno

Cuando se ha producido una lesión estructural considerable del tejido de sostén, la reconstrucción no se consigue mediante resolución del exudado, sino a través de un proceso conocido como **organización** y **reparación**, que concluye con la formación de una **cicatriz**. La secuencia de los cambios producidos se muestra en forma de esquemas e imágenes histológicas en la *figura 5.14,* de este modo:

- Capilares preexistentes del tejido no lesionado forman nuevos capilares en forma de brotes hacia la zona lesionada, que también es infiltrada por macrófagos, fibroblastos y miofibroblastos. Los macrófagos fagocitan el exudado inflamatorio y el tejido muerto, Los tejidos lesionados son sustituidos por un **tejido de granulación vascular**, formado por una frágil red de capilares, macrófagos y células de sostén interconectados (*figs 5.14b* y c).
- Se produce un crecimiento progresivo de fibroblastos y miofibroblastos, y el defecto tisular es rellenado por la red capilar, fibroblastos proliferativos y algunos macrófagos residuales (**tejido de granulación fibrovascular**) (*figs. 5.14d* y *c*) Al continuar proliferando los fibroblastos y activarse la síntesis de colágeno, muchos de los capilares neo formados desaparecen, manteniéndose un número menor de canales vasculares que conectan la zona lesionada con la zona normal que la rodea y proporcionan nutrientes para los fibroblastos. Algunos de los vasos persistentes adquieren músculo liso en sus paredes y se convierten en vénulas y arteriolas funcionales.
- Los espacios entre vasos se llenan progresivamente de fibroblastos que sintetizan colágeno (**tejido de granulación fibroso**). Los fibroblastos se ordenan de forma que depositan colágeno según un patrón uniforme, en una dirección que proporciona la máxima. resistencia frente a las tensiones físicas que debe soportar. Es frecuente la contracción de la zona de tejido de granulación, lo que se debe en parte a las propiedades contráctiles de los miofibroblastos. Así disminuye el tamaño de la zona lesionada.
- La producción de colágeno denso por los fibroblastos forma una **cicatriz de colágeno**.

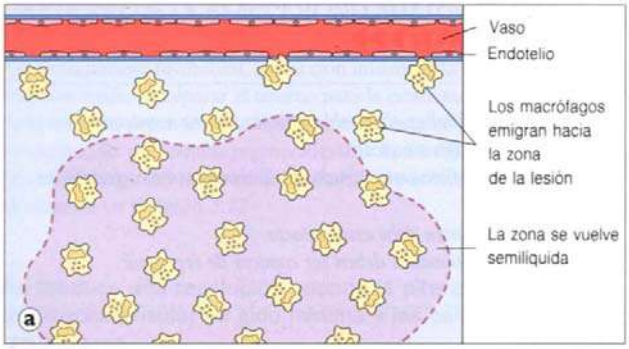
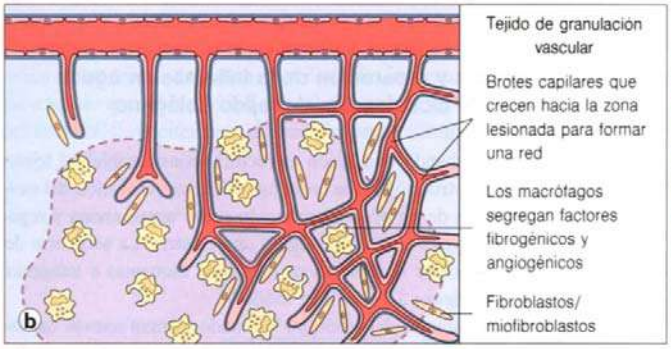
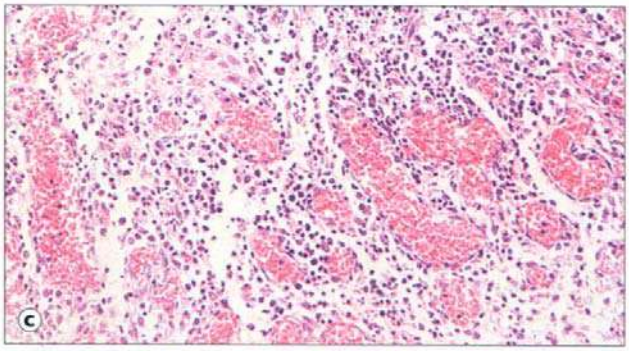
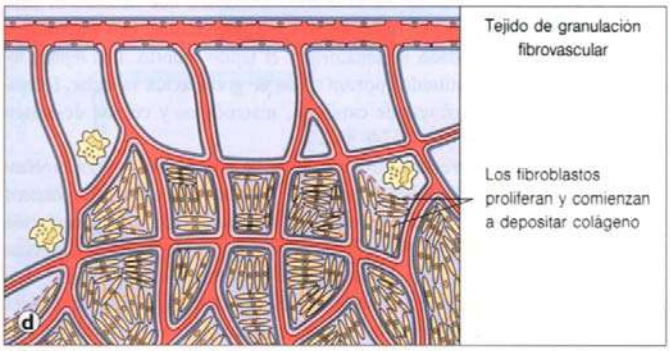
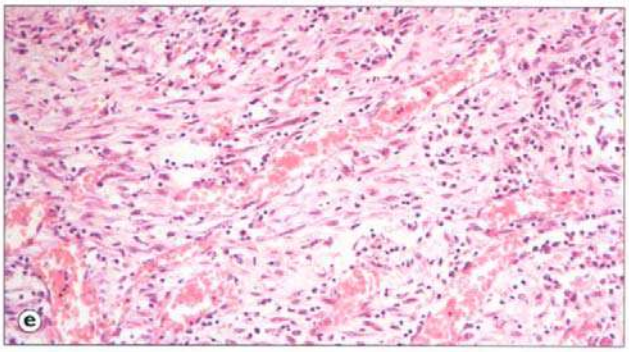


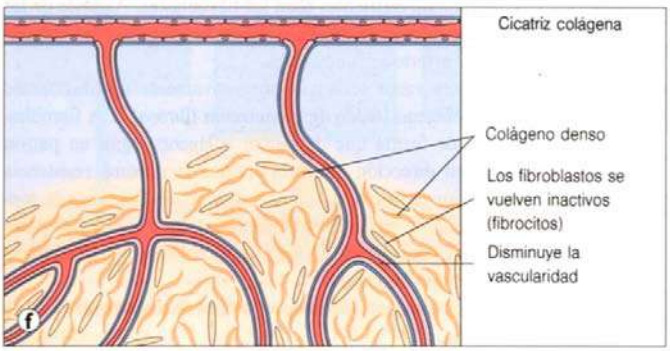
Fig. 5.14 Organización y reparación.
(a) Eliminación de restos por macrófagos. (b) Tejido de granulación vascular. (c) Tejido de granulación vascular. Esta microfotografía muestra los abundantes vasos de pared fina del tejido de granulación vascular. El tejido contiene macrófagos residuales. (d) Tejido de granulación fibrovascular. (e) Tejido de granulación fibrovascular. Esta microfotografía muestra cómo el tejido situado entre la red vascular se rellena de fibroblastos proliferativos, que ya tienden a alinearse en la dirección de las fuerzas de tensión. (f) Formación de cicatriz colágena. (g) Cicatriz colágena precoz. Esta microfotografía muestra los núcleos de los fibroblastos comprimidos. Los fibroblastos anteriormente activos se han convertido en fibrocitos en reposo inactivos.

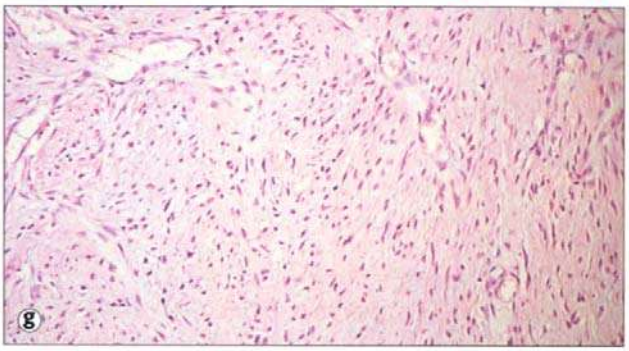












- Cuando los fibroblastos ya han sintetizado suficiente colágino para rellenar el defecto, quedan en estado de reposo, en el que muestran un citoplasma escaso y un núcleo alargado en forma de huso (*figs. 5.14f* y *g*). Estos fibroblastos inactivos se conocen como **fibrocitos**.

El proceso por el cual el exudado inflamatorio es sustituido por tejido de granulación se denomina **organización del exudado**; aquel por el cual el tejido de granulación es, a su vez, sustituido por una cicatriz fibrosa se denomina **reparación fibrosa**.

Las heridas también curan mediante organización, reparación y formación de cicatriz

La curación de las heridas, incluidas las quirúrgicas, también se produce mediante organización y formación de tejidos de granulación y cicatricial.

La situación ideal para la cicatrización es la de una herida quirúrgica con las superficies adyacentes estrechamente unidas con material de sutura. La *figura 5.15* muestra un ejemplo clásico de herida suturada. La característica principal de este tipo de curación es la existencia de un espacio muy estrecho entre los tejidos adyacentes, con una cantidad mínima de tejido muerto, limitado a los mismos bordes de la herida.

Cuando hay una extensa pérdida de células se produce un gran defecto tisular, que debe rellenarse con tejido de granulación. Dado que la lesión es grande, la respuesta inflamatoria en los bordes de la herida suele ser intensa y, al ser necesaria una gran cantidad de tejido de granulación, la cicatrización tarda mucho tiempo. No obstante, el tamaño final de la cicatriz de colágeno disminuye por **contracción de la herida** al curar Los miofibroblastos se contraen en la fase de formación del tejido de granulación, y este proceso, denominado contracción de la herida puede disminuir la superficie de una herida abierta hasta un 10% de su tamaño original.

La curación de superficies muy aproximadas entre sí se ha denominado cicatrización por primera intención; la de heridas abiertas se denomina a veces cicatrización por segunda intención. La diferencia entre ambas se debe a la cantidad de relleno necesario para reparar el defecto tisular, mis que a características mecánicas especiales.

Día 1	Aparecer neutrófilos en los bordes de la incisión y se produce una respuesta inflamatoria aguda a cada lado del estrecho espacio formado por la incisión, con tumefacción, enrojecimiento y dolor en la zona de la herida. Las células epiteliales del borde de la herida sufren mitosis y comienzan a emigrar a través de aquella.
Día 2	Los macrófagos comienzan a infiltrar el espacio de la incisión ya destruir la fibrina. La continuidad de la superficie epitelial se restablece en forma de una fina capa superficial.
Día 3	El tejido de granulación comienza a invadir el espacio de la incisión. La continuidad de la superficie epitelial es reforzada por el engrosamiento de la capa epitelial.
Día 5	El espacio de la incisión se rellena de tejido de granulación vascular, con depósito progresivo de colágeno. El epitelio superficial adquiere su grosor normal. La respuesta inflamatoria aguda de los bordes de la herida comienza a atenuarse y disminuyen la tumefacción y el enrojecimiento de los tejidos circundantes.
Día 7	Suelen retirarse las suturas de la herida cutánea. La herida posee aproximadamente un 10% de la resistencia de la piel normal a la tensión.
Día 10	Aumenta la proliferación de fibroblastos y la deposición de colágeno en el tejido de granulación del espacio de la incisión, lo que fortalece la herida.
Día 15	La deposición de colágeno sigue las líneas de tensión tisular, El tejido de granulación pierde parte de su vascularización, pero sigue siendo más rosado que los tejidos adyacentes.
Día 30	La herida posee un 50% de la resistencia de la piel normal a la tensión.
3 meses	La herida adquiere un marino del 80% de la resistencia de la piel normal a la tensión. Su aspecto es sólo un poco más vascular que la piel adyacente. El aclaramiento completo de la cicatriz dura varios meses más.

Fig. 5.15 Fases de la cicatrización de una herida cutánea suturada.

En la curación influyen factores locales y sistémicos

Muchos factores que pueden encontrarse tanto en el transcurso de la inflamación como durante la curación de la herida, dificultan los procesos de organización y reparación.

- Una nutrición inadecuada dificulta la reparación. Para la síntesis de colágeno son necesarias proteínas, además de vitamina C y cinc.
- La isquemia tisular dificulta mucho la reparación.
- La infección de los tejidos produce una lesión tisular continua, con la consiguiente respuesta inflamatoria aguda continua.

- Los cuerpos extraños (incluidas grandes zonas de tejido muerto) retenidos en la zona de lesión tisular actúan como caldo de cultivo para la infección, favoreciendo la inflamación. Esto justifica el desbridamiento quirúrgico del material necrótico en heridas grandes.
- Los esteroides entorpecen la formación de tejido de granulación y sus efectos inmunosupresores pueden predisponer a la infección local. La exposición a radiaciones reduce la capacidad de reparación local, por ejemplo, una herida en una zona de radioterapia previa cicatrizará mal.
- La diabetes se asocia a una mala curación de las heridas por varias razones, entre ellas la sensibilidad a enfermedades vasculares e isquemia y el aumento de la sensibilidad a las infecciones.
- La denervación de una zona dificulta su curación.

Favorecen la curación:

- Eliminación de tejidos muertos para facilitar la aposición de tejidos sanos.
- Administración de los antibióticos adecuados en caso de infección.

Fenómenos celulares en la cicatrización de heridas

Hay cinco fenómenos en la curación por organización y reparación.

***Vasos locales**:*
1. Son estimulados para formar prolongaciones (**angiogénesis**)

Células de sostén locales:
2. Se dividen para formar fibroblastos y miofibroblastos (**mitogénesis**)
3. Emigran hacia la zona de lesión tisular (**quimiotaxis y motilidad**).
4. Segregan colágeno (**fibrogénesis**).
5. Produce enzimas que degradan el colágeno (**remodelación**).

Los factores de crecimiento peptídicos estimulan la angiogénesis, promueven la división y emigración celular y estimulan la síntesis de colágeno. Son ejemplos los factores de crecimiento: derivado de plaquetas (mitogénesis y quimiotaxis); fibroblástico básico (angiogénesis, mitogénesis, quimiotaxis); de transformación (fibrogénesis), IL-1, y el factor de necrosis tumoral (fibrogénesis).

Las moléculas de la matriz extracelular facilitan la adherencia celular y actúan como señales, influyendo sobre la diferenciación y el crecimiento, por ejemplo, la fibronectina aumenta en los tejidos durante la cicatrización e interviene en la adherencia de capilares proliferativos y fibroblastos, además de aumentar su respuesta al factor de crecimiento fibroblástico básico.

Como parte del proceso de fortalecimiento de una herida, el colágeno segregado madura. La base molecular de esta maduración son la degradación y el aumento de enlaces cruzados. La degradación implica la secreción de metaloproteinasas por las células de sostén que degradan el colágeno. El tipo molecular de colágeno segregado al formarse el tejido de granulación es el tipo III, que más adelante es sustituido mediante su degradación y secreción de colágeno de tipo I.

Las lesiones cerebrales curan mediante proliferación de astrocitos y no por formación de cicatrices colágenas

Las lesiones cerebrales no suelen repararse mediante proliferación de fibroblastos, sino por proliferación de las células de sostén del cerebro, es decir, de los astrocitos. El tejido necrótico es eliminado y sustituido por líquido, con formación de una lesión quística que está rodeada de fibras gliales compactas producidas por los astrocitos y se denomina **cicatriz glial** o **gliosis astrocítica**. Los cambios producidos tras una lesión del tejido cerebral se describen más detalladamente en el capítulo 19.

Una cicatriz fibrosa seria una solución inadecuada en las lesiones óseas

Cuando un hueso se lesiona, generalmente con fractura, la cicatrización colágena por si sola no es bastante fuerte para reparar el hueso. Aunque la fractura ósea sufre los mismos procesos de organización, formación de tejido de granulación y proliferación fibroblástica, una **proliferación osteoblástica** adicional produce una matriz extracelular colágena altamente especializada conocida como **osteoide**, que se mineraliza a continuación para formar hueso. La mezcla de tejido de granulación fibroso y hueso en desarrollo, que recibe el nombre de callo, une los extremos del hueso roto. En fases posteriores, el callo es remodelado para recuperar la estructura normal del hueso previa a la fractura. Los detalles de la reparación de fracturas se exponen en el capítulo 22.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

Cuando un estimulo nocivo persiste, no es posible la reparación completa y se produce una inflamación crónica

La secuencia de **lesión tisular → inflamación aguda → exudado → organización del exudado → tejido de granulación → cicatriz fibrosa** sólo se produce cuando el estímulo nocivo es de corta duración y no persiste. En tal caso, los cambios que conducen a la formación de la cicatriz son **consecutivos**.

Si el estímulo nocivo persiste, los procesos de necrosis tisular, organización y reparación se producen de forma **simultánea**. Además de la inflamación aguda, se activan defensas específicas del **sistema inmunitario** alrededor de la zona lesionada y los tejidos son infiltrados por células linfoides activadas. El examen histológico de una zona afecta mostrará restos celulares necróticos, exudado inflamatorio agudo, tejido de granulación vascular y fibrosis, células linfoides, macrófagos y cicatriz colágena. Esta fase, denominada **inflamación crónica**, persistirá hasta que el estímulo lesivo se elimine o neutralice.

La inflamación crónica es un equilibrio entre reparación y lesión tisular continua

La inflamación crónica es el resultado de un equilibrio entre destrucción tisular progresiva por una parte y, por otra, erradicación del estimulo lesivo, seguida de reparación y formación de cicatriz (fig *5.16*).

- Si el estímulo nocivo es neutralizado o erradicado, no se produce más necrosis tisular y la respuesta reparadora continúa hasta la cicatrización completa.
- Si el estímulo nocivo no puede ser erradicado ni neutralizado, el equilibrio entre lesión y reparación tisular se mantiene en una situación de estancamiento y persistirá la inflamación crónica, a menudo durante muchos años. Durante este tiempo el equilibrio puede alterarse, generalmente por cambios de factores locales o sistémicos en el paciente.

En la *figura 5.17* se presentan algunos de los resultados finales posibles en relación con un ejemplo de ulceración crónica, inducida por el ácido gástrico, en estómago y duodeno (úlcera péptica crónica).

La úlcera peptídica crónica ejemplifica los principios básicos de tu Inflamación crónica

El revestimiento del tracto alimentario superior está normalmente protegido de loa efectos adversos del ácido clorhídrico diluido y de las enzimas proteolíticas producidas por la mucosa gástrica para digerir los alimentos. Si los mecanismos protectores fallan, el ácido y las enzimas destruyen el epitelio y el estroma de sostén (causan una úlcera) en la pared del tracto alimentario, generalmente el estómago o duodeno. Este estimulo lesivo es persistente, ya que el estomago produce continuamente ácido y enzimas. La lesión tisular desencadena una reacción inflamatoria, con formación de exudado junto al ácido nocivo en la luz gástrica. En las profundidades de la úlcera, más allá de la zona de ácido, se producen intentos para organizar el exudado y se forma un tejido de granulación, que más tarde progresa a cicatriz colágena.

En una úlcera establecida todos estos procesos ocurren al mismo tiempo, La úlcera péptica crónica es, por tanto, un ejemplo le inflamación crónica producida por la persistencia del estimulo lesivo.

La *figura 5.16* muestra esquemáticamente los factores que intervienen en una úlcera péptica. La *figura.5.17* muestra las posibles evoluciones de dicha úlcera, que dependen de si la respuesta reparadora es vigorosa o las respuestas destructivas causan daños progresivos. El objetivo; del tratamiento de la úlcera péptica es facilitar la reparación; esto se lleva a cabo eliminando o reduciendo en gran medida el estímulo lesivo, es decir, reduciendo el ácido y las enzimas segregadas.

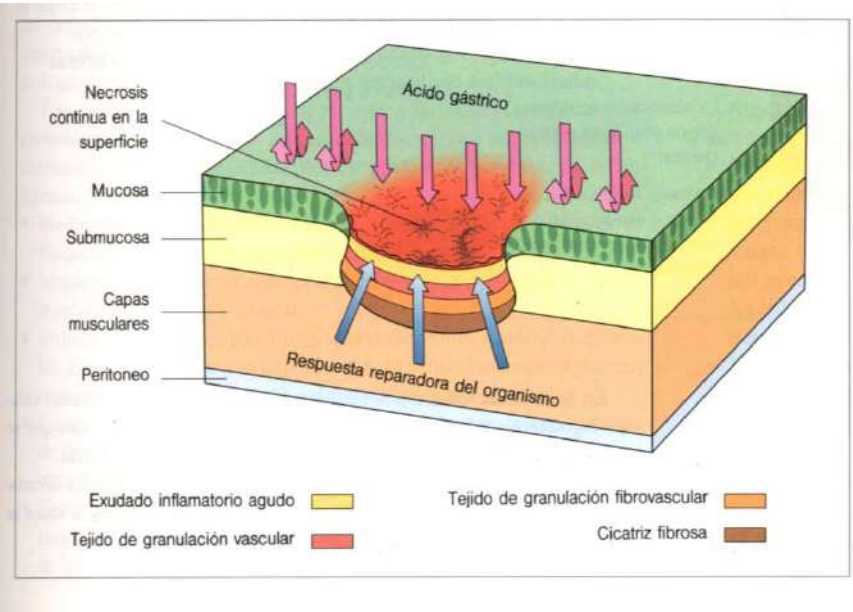


Fig. 5.16 Factores que influyen en el estancamiento biológico de una úlcera péptica crónica activa.

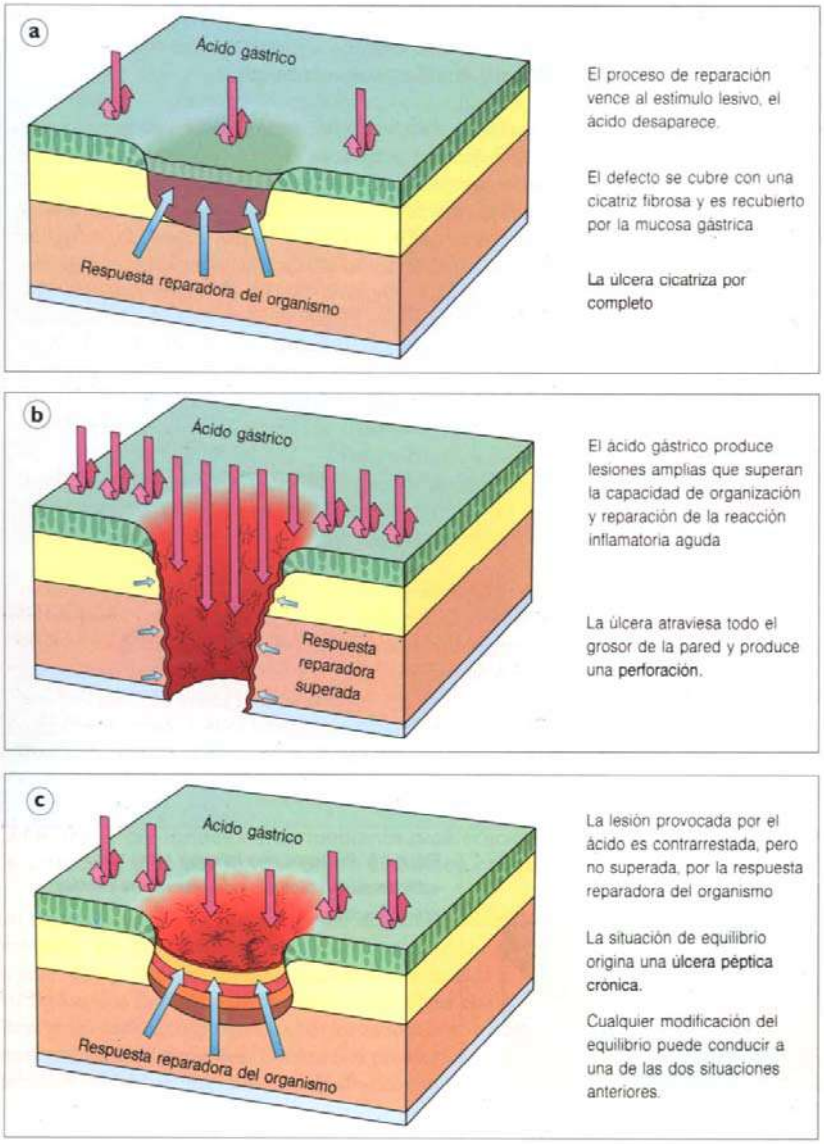


Fig. 5.17 Posibles formas de evolución de la úlcera péptica.
(a) Curación. El estímulo nocivo es vencido por el proceso reparador, generalmente porque la secreción de ácido gástrico es reducida o neutralizada. El defecto se rellena con una cicatriz fibrosa y es recubierto por mucosa gástrica. La úlcera cura por completo.

(b) Perforación. El proceso de cicatrización y reparación es superado por la lesión continua producida por la gran cantidad de ácido gástrico. El proceso de ulceración continúa, penetrando por todo el grosor de la pared hasta perforarla.

(c) Cronicidad. La lesión producida por el ácido es contrarrestada, pero no vencida. Esta situación de estancamiento conduce a la cronicidad, con lo que la úlcera a menudo persiste durante varios años. Cualquier alteración del equilibrio de los factores contrarios puede conducir a (a) o (b).

Los mecanismos inmunológicos dominan las respuestas celulares en la inflamación crónica

Aunque los neutrófilos son las células efectoras principales en la inflamación aguda, en la crónica lo son las células linfoides y los macrófagos, lo que refleja una respuesta inmunológica tisular frente al agente lesivo.

En la inflamación crónica los macrófagos no sólo actúan como células fagocitarias (eliminando y destruyendo restos celulares), sino que se activan para realizar otras funciones inmunológicas y secretoras.

Dado que linfocitos, células plasmáticas y macrófagos están invariablemente presentes en las reacciones inflamatorias crónicas, a veces se les conoce como **células inflamatorias crónicas** (*fig. 5.18*).

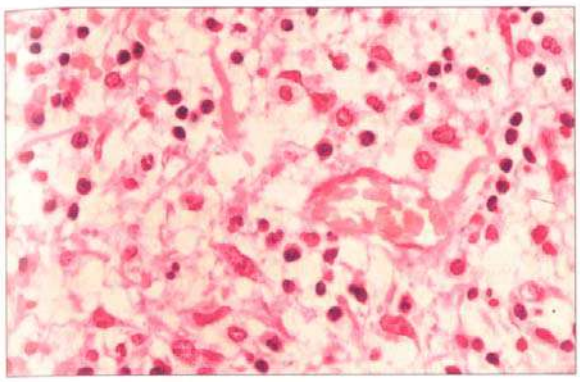


Fig. 5.18 **Células inflamatorias crónicas.**
Microfotografía que muestra los linfocitos, macrófagos y células plasmáticas hallados habitualmente en zonas de inflamación crónica, principalmente como resultado de las respuestas inmunitarias implicadas en la cronicidad.

PUNTOS CLAVE:
Inflamación crónica

- *Predisposición por factores que impiden la eliminación de un estimulo lesivo.*
- *La lesión tisular, la inflamación aguda. el tejido de granulación, la reparación y la respuesta inmunológica se producen a la vez.*
- *Se asocia a una respuesta inmunológica tisular, reconocible por el infiltrado linfocitario.*
- *La inflamación crónico se resuelve finalmente por cicatrización.*
- *Puede desarrollarse tras uno inflamación aguda o ser la respuesta primaria frente o ciertos estímulos, por ejemplo, frente o a la tuberculosis.*
- *Los factores predisponentes son: estímulo lesivo persistente (p. ej ácido gástrico en la ulcero péptica), respuesta inadecuada del huésped frente a la infección y enfermedad autoinmune persistente (p. ej, enfermedades reumáticas, colitis ulcerosa crónica).*

El macrófago es una célula efectora clave en la inflamación crónica

Los macrófagos son una de las células efectoras principales de la inflamación crónica y poseen varias funciones. Los monocitos inactivos son convertidos en macrófagos funcionales por señales tróficas, de las cuales la mejor caracterizada es el interferón γ.

La morfología de los macrófagos activados se modifica. especialmente al desarrollarse el aparato subcelular de síntesis proteica. Estas células desarrollan un citoplasma voluminoso, fase en la que se conocen como **células epitelioides**. Además, es frecuente la fusión de macrófagos activados. formándose **células gigantes histiocíticas multinucleadas**.

Tras su activación, los macrófagos poseen funciones **fagocíticas** y **secretoras** en la defensa frente a agentes nocivos y son importantes en la inmunidad mediada por células, por ejemplo, en la presentación de antígenos. Segregan:

- Mediadores de la inflamación aguda, sobre todo factor activador de plaquetas y metabolitos del ácido araquidónico.
- Metabolitos de oxigeno altamente reactivos, que participan en la destrucción de bacterias y células.
- Proteasas y enzimas hidrolíticas, que disuelven el material extracelular. Esto es especialmente importante para la función macrofágica que consiste en eliminar material dañado de las zonas lesionadas.
- Citocinas, IL-l y TNF_{α}. Estas sustancias estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno, importantes en cualquier respuesta reparadora.
- Factores de crecimiento (PGDF, EGF, FGF). Estas sustancias estimulan el crecimiento de vasos sanguíneos y la división y emigración de los fibroblastos.

Las reacciones inflamatorias granulomatosas se producen cuando la fagocitosis por neutrófilos es inadecuada para neutralizar el agente causal

En ciertas enfermedades la respuesta inflamatoria aguda, dominada por neutrófilos. es transitoria y rápidamente sustituida por una reacción celular de base inmunitaria, que se caracteriza por cúmulos de macrófagos y linfocitos, Los macrófagos suelen formar grupos denominados **granulomas**. Por eso, a este patrón se le denomina, con frecuencia **inflamación granulomatosa**. Es un ejemplo de respuesta inflamatoria crónica, en la cual la persistencia del agente lesivo hace que se produzca lesión tisular, inflamación y reparación al mismo tiempo.

Algunos estímulos lesivos que provocan respuestas inflamatorias granulomatosas son:

- **Microorganismos de baja patogenicidad intrínseca pero que estimulan una respuesta inmunológica.** El grupo más importante son las micobacterias, que son gérmenes patógenos intracelulares con un revestimiento resistente de lipoproteina por fuera de la membrana celular. Las micobacterias más importantes en patología humana son el *Mycobacterium tuberculosis* (responsable de la tuberculosis) y el *M. leprae* (responsable de la lepra).
- **Material extraño inerte depositado en los tejidos.** Como el material no es viable, las enzimas neutrofílicas son incapaces de destruirlo y permanece en los tejidos produciendo irritación. Pueden ser materiales exógenos que se introducen en los tejidos (p. ej., polvo inorgánico inhalado por los pulmones) y materiales endógenos fuera de lugar o depositados en grandes cantidades (p. ej., cristales de urato precipitado en la gota (véase pág. 491) y queratina que ha escapado de quistes epidermoides traumatizados).

- **Ciertos hongos** no pueden ser eliminados adecuadamente por los neutrófilos y estimulan reacciones granulomatosas.
- **Factores desconocidos,** por ejemplo, en la sarcoidosis (véase pág. 502).

La tuberculosis es un ejemplo de inflamación granulomatosa

El patrón más frecuente de tuberculosis humana (TB) es el pulmonar. El microorgamsmo *M. tuberculosis* llega por inhalación a los espacios alveolares del pulmón, pero también afecta a otros tejidos, como veremos en los capítulos de patología especial de este libro.

Una vez en el pulmón, las micobacterias estimulan una respuesta inmunológica transitoria pero intensa, que se manifiesta por la sensibilización de las células T para producir citoquinas. Los neutrófilos son inadecuados para luchar contra estos microorganismos, ya que sus paredes celulares son resistentes a la destrucción y, al cabo de unas tres semanas, una vez presentadas las bacterias al sistema inmunitario, la respuesta inflamatoria aguda inicial es sustituida por un patrón de inflamación crónica, dominada por cúmulos de macrófagos, reclutados por las citoquinas. El tipo de respuesta inmunitaria desencadenado por la TB se denomina **hipersensibilidad de tipo IV**.

Los granulomas de la TB se denominan tubérculos

En el contexto de la TB, los agrupamientos de macrófagos, *o* granulo mas, se suelen denominar **tubérculos**.

Cada tubérculo posee una zona de necrosis tisular caseosa en su centro. Esta se caracteriza por su homogeneidad y por no mostrar ni sombra de la estructura tisular original. Entre los restos necróticos existen micobacterias viables. Macroscópicamente este tejido necrótico se parece al queso fresco, de ahí su nombre descriptivo de **necrosis caseosa**. No se conoce la causa de la necrosis central de los tubérculos, ya que no se observa en el centro de los granulomas producidos por otros gérmenes.

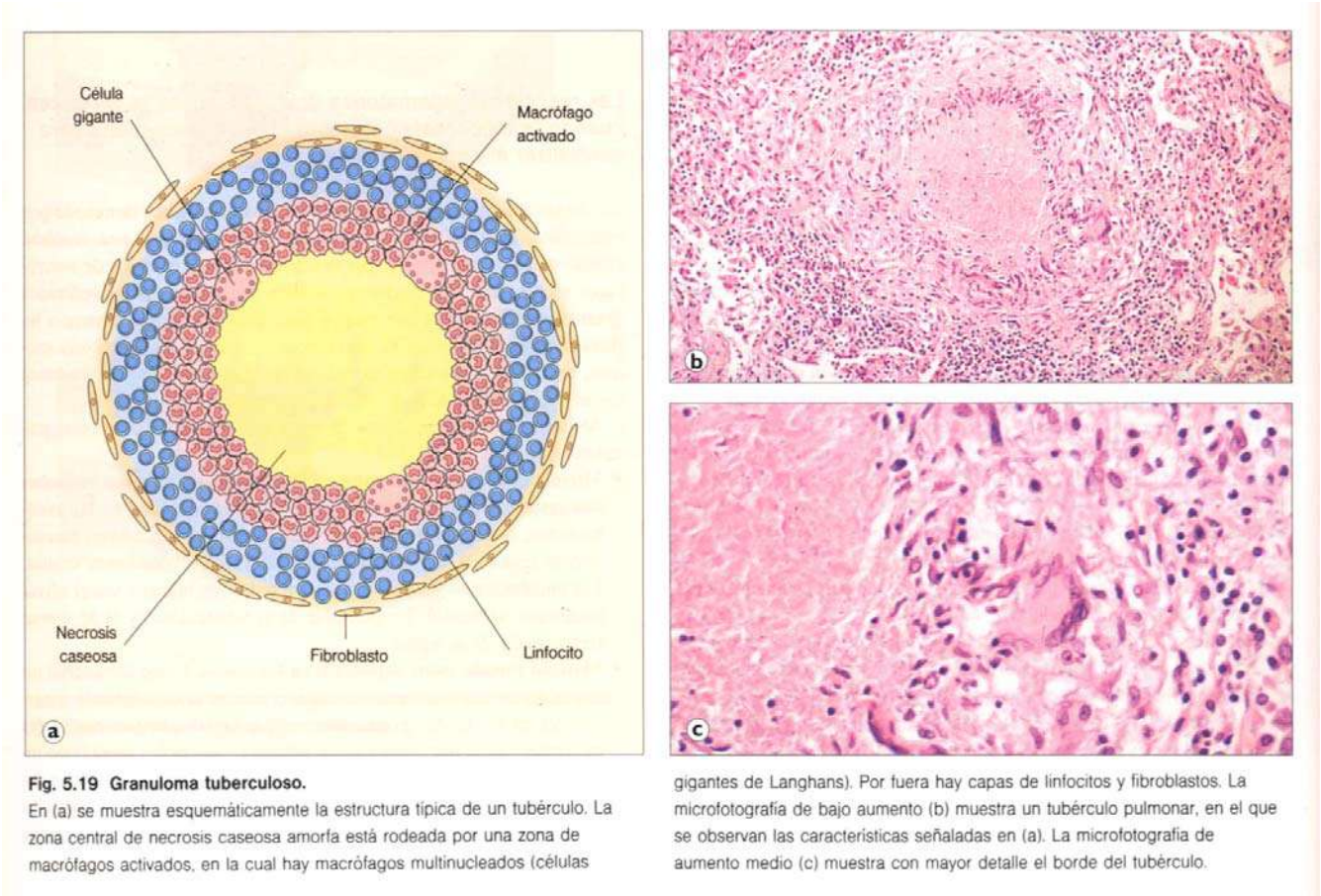


Fig. 5.19 Granuloma tuberculoso.
En (a) se muestra esquemáticamente la estructura típica de un tubérculo. La zona central de necrosis caseosa amorfa está rodeada por una zona de macrófagos activados, en la cual hay macrófagos multinucleados (células gigantes de Langhans). Por fuera hay capas de linfocitos y fibroblastos. La microfotografía de bajo aumento (b) muestra un tubérculo pulmonar, en el que se observan las características señaladas en (a). La microfotografía de aumento medio (c) muestra con mayor detalle el borde del tubérculo.

5. RESPUESTAS TISULARES A LA LESIÓN

Un tubérculo está formado por macrófagos activados rodeados por células linfoides y fibroblastos

La *figura 5.19* muestra la estructura de un granuloma tuberculoso típico. Alrededor de la zona central de necrosis caseosa se observa un cúmulo de grandes macrófagos activados, Histológicamente, esta activación funcional se manifiesta por la presencia de un citoplasma granular abundante y pálido, rico en retículo endoplásmico y con un aparato de Golgi prominente. Debido a una ligera similitud con algunas células epiteliales, se acuñó el término de **células epítelioides** para estos macrófagos.

Algunos de los macrófagos activados se fusionan para formar grandes células multinucleadas (policariones macrofágicos) con muchos núcleos ordenados en la periferia y una gran masa citoplasmática central. En la TB estos macrófagos gigantes se denominan **células de Langhans**.

Alrededor de la zona de macrófagos que rodea la necrosis caseosa central se encuentra una corona de linfocitos, que refleja la respuesta inmunológica ante la presencia de micobacterias.

Al persistir el tubérculo, aparecen algunos fibroblastos en la corona de linfocitos y por fuera de ella, atraídos por las citoquinas segregadas por los macrófagos activados.

La evolución del tubérculo depende de la respuesta inmunológica del huésped

Debido a que *M. tuberculosis* es resistente a la destrucción, las infecciones tienden a ser crónicas y persistentes, siendo difíciles de erradicar por los mecanismos naturales de defensa. La evolución de los tubérculos depende del equilibrio entre dos grupos de factores contrarios: los que predisponen a la extensión de la infección y los que predisponen a su contención, o a la curación y erradicación de la infección.

Los factores que predisponen a la extensión de la infección son:

- Ingestión de un gran número de organismos muy virulentos.
- Mala respuesta inmunológica, por ejemplo, debido a malnutrición, juventud extrema, edad avanzada, enfermedades intercurrentes o tratamiento inmunosupresor.

Los factores que predisponen a la contención o erradicación son:

- Ingestión de un pequeño número de organismos poco virulentos.
- Buena respuesta inmunológica, por ejemplo, buena salud, inmunidad estimulada por inmunización.
- Administración de los antibióticos indicados.

La TB es más grave en pacientes con mala inmunidad natural, como desnutridos, indigentes y, cada vez más, marginados de los países occidentales. Los inmunosuprimidos por el SIDA o por el tratamiento de trasplantes de órganos también corren un alto riesgo. Es preocupante la aparición de nuevas cepas de M. *tuberculosis* resistentes a tratamientos antituberculosos previamente eficaces, por lo que la enfermedad está cobrando importancia de nuevo.

La tuberculosis pulmonar muestra patrones tisulares distintos según el nivel de inmunidad del huésped.

- Si no ha habido exposición previa al organismo, la enfermedad sigue un patrón denominado **tuberculosis primaria**.
- Si el paciente ha estado previamente expuesto y está sensibilizado al organismo, sigue un patrón denominado **tuberculosis secundaria**.
- Si ha habido exposición, pero la respuesta inmunitaria es anormal (p. ej., por inmunosupresión), se desarrolla el patrón de la TB primaria.

En la TB primaria la lesión pulmonar inicial permanece pequeña, pero la infección se disemina a los ganglios linfáticos peribronquiales

Cuando se produce por vez primera una infección TB (p. ej., en la infancia), los organismos son inhalados y proliferan en los alvéolos de la periferia del pulmón, generalmente justo por debajo de la pleura (Foco de Ghon, *fig. 5.20).* Aunque los gérmenes son de baja patogenicidad intrínseca, ocasionan muerte celular en el tejido pulmonar adyacente. Se produce una respuesta inflamatoria aguda ineficaz. que no logra destruir las bacterias. Entonces éstas

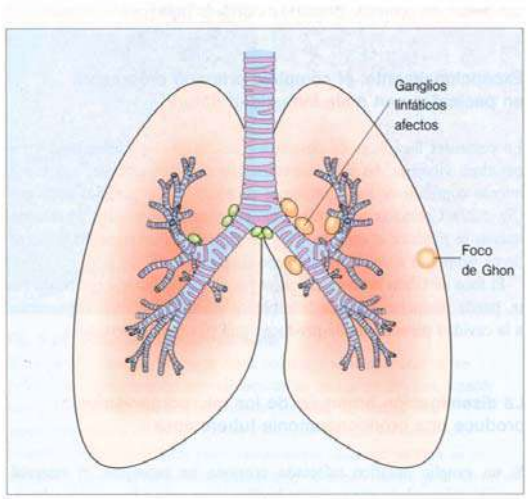


Fig. 5.20 Patrón primario de la TB pulmonar.
El foco de Ghon periférico y los ganglios linfáticos peribronquiales aumentados constituyen el **complejo primario.** Su evolución habitual es la cicatrización por fibrosis progresiva alrededor de la necrosis caseosa.

son transportadas basta los ganglios locales del bujo pulmonar, donde también proliferan. Tras unas 3 semanas se desarrolla una respuesta inmunitaria y las células T activadas reclutan macrófagos en pulmón y ganglios con la consiguiente aparición de inflamación granulomatosa y caseificación. Estos cambios iniciales pueden no originar síntomas significativos, y el resultado final de la infección dependerá del equilibrio entre la respuesta del huésped frente a la enfermedad y la virulencia y el número de gérmenes.

El complejo primario se cura en la mayoría de los casos, con desarrollo de inmunidad frente a la TB

En la gran mayoría de los casos el foco de Ghon y los granulomas caseificantes de los ganglios linfáticos cicatrizan por depósito de colágeno alrededor de los tubérculos. La lesión cicatricial comprende una zona de cáseum central rodeado por una pared de colágeno denso (véase *fig. 5.21).* Con frecuencia se depositan sales de calcio en el colágeno, como también lo hacen a veces en el material caseoso.

Una vez expuesto el sistema inmunológico a *M. tuberculosis* el paciente queda sensibilizado frente al microorganismo. La enfermedad no progresa, porque los gérmenes están confinados a la cáscara de colágeno. Hay que destacar que pueden permanecer bacterias viables emparedadas dentro del complejo primario cicatrizado (**tuberculosis latente**).

Excepcionalmente, el complejo primario progresará en pacientes con mala inmunidad natural

En pacientes incapaces de desarrollar una respuesta inmunitaria y reparadora vigorosa, las micobacterias siguen diseminándose, con crecimiento continuo de los granulomas caseosos en los ganglios linfáticos (*fig. 5.22*). Conocida corno tuberculosis primaria progresiva, su diseminación se produce al erosionar los ganglios en su crecimiento la pared de un bronquio o un vaso sanguíneo de pared fina.

El foco de Ghon suele permanecer pequeño aunque, excepcionalmente, puede romperse a través de la pleura visceral, vertiendo organismos a la cavidad pleural, donde producen una pleuresía tuberculosa.

La diseminación bronquial de los microorganismos produce una bronconeumonía tuberculosa

Si un ganglio linfático infectado erosiona un bronquio, el material caseoso tuberculoso que contiene bacilos vivos pasa a bronquios y bronquiolos por gravedad, diseminando la infección a los campos pulmonares más alejados (véase *fig. 5.23*), donde se desarrollan lesiones granulomatosas caseosas confluentes. Este tipo de evolución se conoce como «consunción galopante» y suele ser rápidamente letal.

La diseminación de microorganismos por la sangre produce una TB miliar

Si el ganglio linfático caseificante al crecer erosiona la pared de un vaso, los bacilos del tubérculo son transportados por el torrente sanguíneo a muchas partes del cuerpo, incluido el resto del pulmón, produciendo una **tuberculosis miliar** (*fig. 5.24*).

Fig. 5.21 Foco de Ghon cicatrizado en un anciano.
Este primer plano fotográfico muestra un antiguo foco de Ghon cicatrizado en la periferia del pulmón. La masa, encontrada casualmente durante la autopsia, es una masa de necrosis caseosa amarillenta rodeada, en este caso, sólo por una fina cápsula fibrosa.

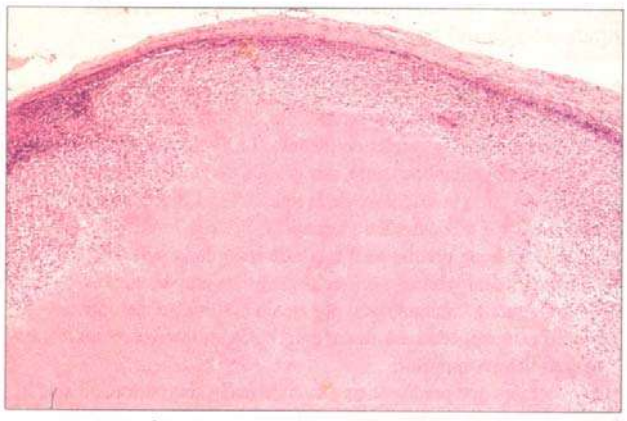


Fig. 5.22 TB caseosa en un ganglio linfático peribronquial.
Esta microfotografía muestra parte de un ganglio linfático que ha sido casi totalmente sustituido por necrosis caseosa tuberculosa, teñida de rosa; sólo queda un estrecho borde. Ganglios como éste pueden romperse hacia las vías aéreas o el torrente sanguíneo e iniciar la diseminación.

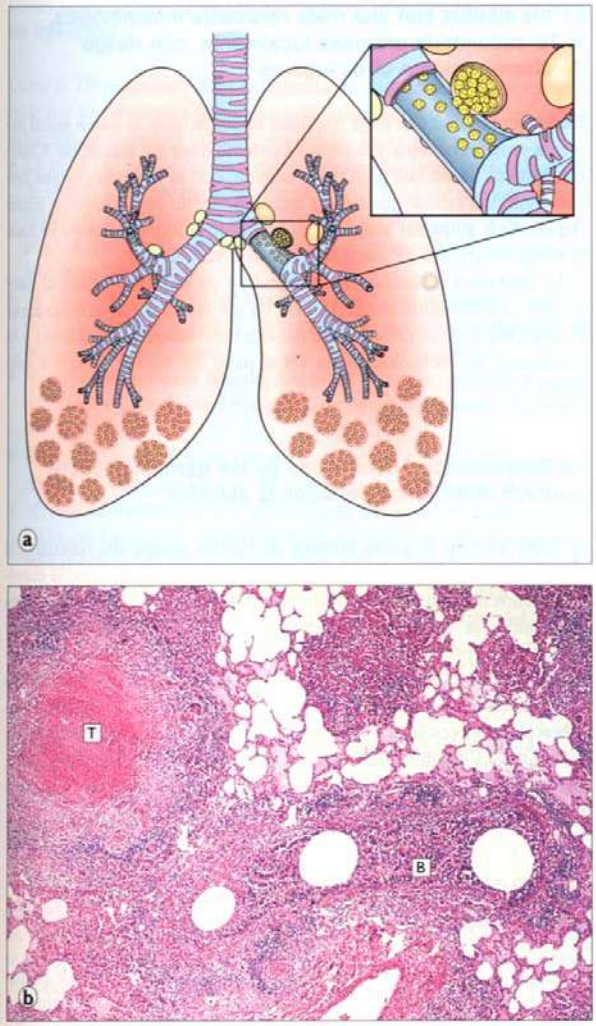


Fig. 5.23 Bronconeumonía tuberculosa.
Como muestra el diagrama (a), si los ganglios caseosos erosionan la pared bronquial, los bacilos del tubérculo pueden verterse hacia las porciones inferiores de ambos pulmones, con formación de nuevos granulomas caseificantes, a menudo en los lóbulos inferiores. Esto se observa en la microfotografía (b), donde un tubérculo caseificante (**T**) está situado junto a un bronquiolo infectado (**B**), por el que han pasado bacilos procedentes del tubérculo.

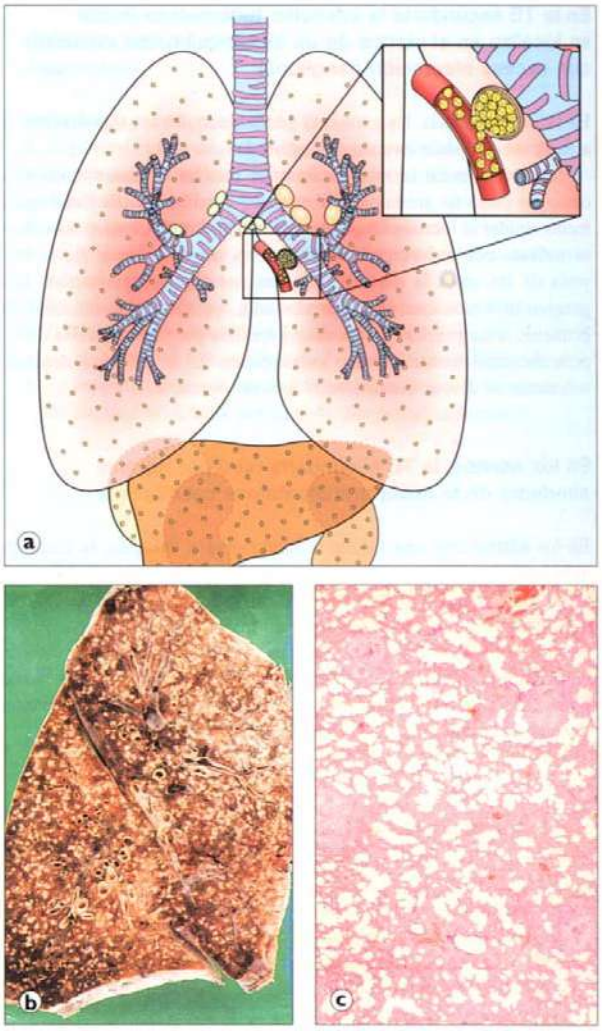


Fig. 5.24 Tuberculosis miliar pulmonar.
Si un ganglio caseoso infectado drena hacia una vena pulmonar (a) se produce una diseminación generalizada de los gérmenes (riñones, hígado, bazo). Si el drenaje es hacia una arteria pulmonar, tiene lugar una diseminación miliar en el pulmón (b). Este corte del pulmón de un niño muestra numerosos puntitos blanco-amarillentos; cada uno de ellos es un pequeño granuloma tuberculoso caseificante de origen hematógeno. En (c) se observa el aspecto histológico de la TB miliar en el pulmón; se ven muchos pequeños tubérculos iniciales, la mayoría de ellos con células gigantes en el centro. La caseificación es todavía escasa.

En la TB secundaria la infección tuberculosa inicial se localiza en el vértice de un lóbulo pulmonar superior, con escasa afectación ganglionar

En la TB secundaria, los gérmenes pueden adquirirse exógenamente o a partir de complejos primarios cicatrizados.

Una lesión apical (a menudo llamada **foco de Assmann**) comienza como un pequeño granuloma tuberculoso caseificante. Es histológicamente similar al foco de Ghon, con una zona central de necrosis caseosa rodeada por una respuesta inflamatoria granulomatosa. En la mayoría de los casos la destrucción pulmonar produce cavitación. Los ganglios linfáticos apenas se ven afectados, ya que la diseminación de gérmenes a los ganglios linfáticos es impedida por una respuesta de hipersensibilidad tisular intensa. La evolución de la infección depende totalmente de lo que ocurra con el foco de Assmann.

En los adultos, la TB secundaria cura por fibrosis alrededor de la masa granulomatosa caseificante

En los adultos con una respuesta inmunológica enérgica, la curación de la lesión apical sigue exactamente el mismo proceso que en el foco de Ghon (*fig. 5.25)*. Por tanto, la lesión contiene una zona central de material necrótico caseoso, rodeada por un tabique colágeno grueso y denso en el que suelen depositarse sales de calcio. Así se logra contener la infección y la diseminación de los gérmenes. No obstante, si la pared fibrosa se rompe, esta tuberculosis latente puede producir una infección diseminada mucho más tarde (**tuberculosis fibrocaseosa reactivada**).

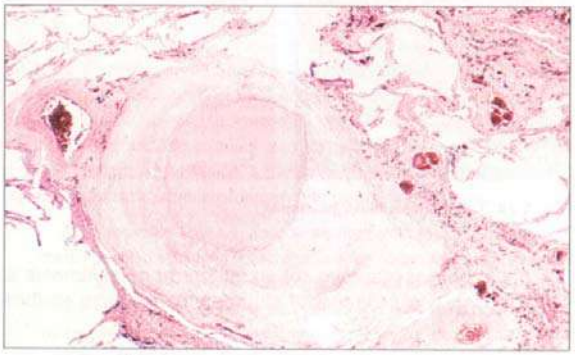


Fig. 5.25 TB fibrocaseosa cicatrizada.
Esta microfotografía muestra la histología de un pequeño nódulo del vértice de un adulto sin antecedentes de TB. Existe una zona central de material caseoso teñido de rosa, rodeada por una gruesa cáscara colágena de color rosa claro, que representa la curación de un foco de Assmann.

En los adultos con una mala respuesta inmunológica, la TB secundaria progresa localmente, con riesgo de diseminación a otros lugares

En los adultos con una mala respuesta inmunológica, la lesión apical aumenta progresivamente y la necrosis caseosa destruye más tejido. Como resultado se forma una gran masa caseosa, que es rodeada por una delgada reacción celular que induce escaso colágeno para tabicar la lesión (**tuberculosis pulmonar progresiva**). Al crecer la lesión, también lo hace el riesgo de erosión de vasos sanguíneos o vías aéreas.

La liberación de bacilos del tubérculo a un bronquio principal hace posible su eliminación al exterior con las gotitas de la tos, al contagiarse la infección a otras personas (la denominada **tuberculosis abierta**) y la producción de bronconeumonía TB al pasar los bacilos a lóbulos inferiores.

La diseminación hematógena de los gérmenes puede producir infecciones de órganos aislados

A veces sólo un pequeño número de bacilos escapa del tubérculo al torrente sanguíneo y, si las defensas del huésped son eficaces, la mayoría de ellos mueren. Sin embargo, por razones aún mal conocidas, algunos bacilos se establecen en órganos específicos, donde permanecen latentes pero proliferando durante muchos años, para causar una enfermedad franca más adelante, a menudo después de que se han curado las lesiones pulmonares y ganglionares iniciales. Esto se conoce como **tuberculosis metastática** o **tuberculosis aislada** y afecta principalmente a los siguientes órganos: glándulas suprarrenales, riñón (véase pág. 338), trompas de Falopio (véase pág. 376), epidídimo (véase pág. 350), cerebro y meninges (véase pág. 413), y huesos y articulaciones.

Las lesiones tuberculosas pueden reactivarse mucho tiempo después de su aparente curación

En algunos pacientes, tras el tabicamiento colágeno de un foco primario o secundario, las defensas inmunitarias se desvanecen (generalmente debido a inmunosupresión o malnutrición) y las micobacterias escapan hacia el pulmón circundante. Ahí pueden proliferar con rapidez, produciendo necrosis tisular, con nueva caseificación y reacción inflamatoria granulomatosa. En pacientes debilitados, la infección puede progresar rápidamente y por lo general es letal. Se denomina **TB pulmonar reactivada** y puede, como otros tipos, progresar a TB miliar o a bronconeumonía tuberculosa.

Esto pone de manifiesto la necesidad de mantener los procesos inmunitarios y reparadores adecuados para suprimir un estímulo lesivo persistente, en este caso una infección latente por micobacterias.

Otros tipos de micobacterias causan diferentes patrones de infección

Como la TB pulmonar, otras enfermedades micobacterianas se caracterizan por una respuesta granulomatosa inflamatoria crónica, con escasa inducción de respuesta inflamatoria aguda. Entre ellas están:

- La lepra (*M. leprae)* es una lesión crónica indolente, principalmente de la piel. Si la inmunidad es buena, puede producir una reacción similar a la granulomatosa de la TB. Si la inmunidad es deficiente, se produce una proliferación intracelular generalizada de gérmenes en las células fagocitarias.
- La TB bovina (*M. bovis)* se manifiesta como una infección tuberculosa de los ganglios linfáticos cervicales, y es debida a la ingestión de leche de vacas infectadas.
- *M. marinum* produce lesiones cutáneas crónicas, generalmente en las manos («granuloma de la piscifactoría» o «granuloma de la piscina»).
- *M. scrofulaceurn* produce tumefacción de los ganglios linfáticos del cuello, de forma similar a la TB bovina, especialmente en niños.
- *M. avium-intracellulare* es cada vez más frecuente en pacientes con SIDA, en los que se caracteriza no tanto por una reacción granulomatosa (ya que el sistema inmunitario está inactivado), como por la gran cantidad de gérmenes que proliferan en los macrófagos en muchos órganos, de forma similar a la lepra lepromatosa. Este organismo puede producir también una enfermedad granulomatosa caseificante clásica en el pulmón, similar a la TE pulmonar por *M. tuberculosis*.

OTRAS CAUSAS DE INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA

La inflamación granulomatosa puede ser una respuesta tisular frente a algunos materiales extraños

Los materiales extraños (inorgánicos u orgánicos) introducidos en los tejidos suelen desencadenar una reacción predominantemente macrofágica, ya que los neutrófilos no pueden fagocitarlos y destruirlos. A veces se forman alrededor del material agregados granulomatosos claramente definidos, con células gigantes, pero habitualmente el cúmulo de macrófagos es irregular y mal definido.

El material extraño puede ser endógeno o exógeno. Los materiales endógenos más frecuentes son:

- Queratina, procedente de quistes epidérmicos traumatizados.
- Cristales de urato, en pacientes gotosos con depósitos de urato en partes blandas.
- Colágeno alterado y degenerado, en la «necrobiosis lipoidea» cutánea y en los nódulos reumatoides.
- Elastina alterada y degenerada, en las paredes de arterias afectadas por arteritis de células gigantes.

Los materiales exógenos suelen llegar a los tejidos como consecuencia de traumatismos, aunque algunas partículas pueden ser inhaladas, con producción de una reacción granulomatosa en los pulmones (p. ej., berilio). Los materiales que se observan con más frecuencia en la clínica son:

- Material de sutura no reabsorbible empleado en cirugía.
- Los polvos de talco (usados en los guantes del cirujano durante las operaciones quirúrgicas) inducen a veces «granulomas de talco», con una partícula de talco silíceo en el centro de cada uno.
- Fragmentos de material vegetal, por ejemplo, fragmentos de espinas.

PUNTOS CLAVE:
Tuberculosis

- *Producida por* M. tuberculosis.
- *El germen induce una respuesta de hipersensibilidad de tipo IV.*
- *Su marcador histológico es la inflamación granulomatosa caseificante.*
- *El principal lugar de infección son los pulmones.*
- *La infección pulmonar en la infancia comprende el foco de Ghon y la afección ganglionar (complejo primario).*
- *La infección en la vida adulta produce un foco de Assmann.*
- *La diseminación hematógena produce tuberculosis miliar.*
- *La diseminación bronquial produce bronconeumonía tuberculosa.*
- *La enfermedad puede reactivarse posteriormente si la respuesta del huésped se debilita, por ejemplo, por inmunosupresión*.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida

En la sarcoidosis se forman granulomas aislados con células gigantes histiocitarias, principalmente en ganglios linfáticos, pulmones, hígado, bazo y piel, aunque también afecta en ocasiones a otros órganos (p. ej., cerebro y hueso). Histológicamente, los granulomas recuerdan a los de la TB, aunque nunca existe verdadera caseificación. Los granulomas son múltiples y aumentan lentamente de tamaño, haciéndose a menudo confluentes. La causa de la enfermedad es desconocida.

Los pacientes suelen tener síntomas clínicos relacionados con la afección pulmonar, o una tumefacción evidente de ganglios linfáticos. Las células gigantes multinucleadas de la sarcoidosis contienen a veces concreciones esféricas calcificadas y laminadas (**cuerpos de Schaumann** o **cuerpos asteroides**).

La enfermedad es lentamente progresiva, pero con frecuencia cura por sí misma y los granulomas, previamente celulares, se hacen cada vez más pequeños y colágenos. Cuando ha habido una afección pulmonar importante, esta fase de cicatrización puede producir fibrosis pulmonar generalizada. Todo esto se expondrá en el capitulo 23.

6

FACTORES GENETICOS Y DEL DESARROLLO EN LA ENFERMEDAD

En este capítulo se presenta un breve esbozo de las anomalías del desarrollo y los factores genéticos que influyen en la enfermedad.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Los factores que inducen un desarrollo embriológico anormal se conocen como teratógenos

La mayoría de los factores teratógenos inducen un desarrollo anormal sólo si la madre y el embrión son expuestos a ellos en una fase concreta del período embriológico, generalmente durante los primeros 3 meses (primer trimestre) del desarrollo fetal, que es el período de transformación embriológica más activa. La probabilidad de anomalías depende de:

- Dosis y duración de la exposición.
- Tiempo de exposición.
- Susceptibilidad individual.

Muchos factores han mostrado ser teratógenos en animales de experimentación, pero, en general, inocuos en los seres humanos. Sin embargo, dado que con algunos factores ocurre lo contrario, la especificidad de especie hace que las pruebas de teratogenicidad de fármacos en los animales de laboratorio sea una especie de lotería.

Los factores teratógenos más importantes reconocidos en el ser humano son:

- Fármacos y productos químicos; por ejemplo, talidomida, alcohol.
- Radiaciones ionizantes; por ejemplo, rayos X.
- Infecciones maternas; por ejemplo, toxoplasmosis, rubéola, herpes simple, sífilis.
- Anomalías genéticas/cromosómicas; por ejemplo, síndrome de Down, síndrome de Turner.

El fallo del desarrollo embriológico normal suele ser evidente al nacer

En muchos casos, el error embriológico es tan grande que el embrión no puede sobrevivir y muere poco después de la fertilización.

Las anomalías menos graves permiten el desarrollo del embrión hasta fases posteriores, pero el feto muere al final del embarazo o poco después de nacer; un ejemplo de ello isla displasia renal bilateral (véase cap. 15).

Tipo	Mecanismo	Ejemplos frecuentes
Falta total de desarrollo del órgano (agenesia)	Fallo precoz del desarrollo de la totalidad o una parte de un «primordium» orgánico	Agenesia renal (véase fig. 6.2)
Desarrollo incompleto del órgano (hipoplasia)	Probablemente se debe a la influencia de un teratógeno externo durante la fase de crecimiento del órgano	Microcefalia (p. ej., teratogenicidad por el alcohol) Focomelia (p. ej., teratogenicidad por talidomida, v. fig. 6.3)
Organización tisular anormal (displasia)	Fallo de la diferenciación y maduración tisular organizadas	Displasia renal (véase fig. 6.4)
Falta de fusión embriológica (disrafia)	Los defectos aparecen por falta de fusión completa de «primordia» embriológica	Mielomeningocele «Ectopia vesical» (véase fig. 6.5)
Falta de involución	Estructuras embrionarias transitorias que normalmente involucionan no lo hacen	Uraco persistente Conducto tirogloso persistente Sindactilia (véase fig. 6.6)
Falta de formación de luces (atresia)	Cilindros celulares sólidos no sufren la muerte celular programada en el centro para crear una luz.	Atresia esofágica Atresia biliar (véase fig. 6.7)
Desplazamiento de órganos o tejidos(ectopia)	Fallo de la migración normal de las células durante el desarrollo embrionario	Falta de descenso testicular

Fig. 6.1 Tipos de malformación embriológica.

6. FACTORS GENÉTICOS Y DEL DESARROLLO EN LA ENFERMEDAD

Algunas anomalías embriológicas no son inmediatamente letales pero producen enfermedades durante la vida. Por ejemplo, existen muchos trastornos embriológicos que afectan al desarrollo adecuado del corazón; en algunos, la anomalía no es inmediatamente fatal pero causa una enfermedad grave (p. ej., tetralogía de Fallot), mientras que otras son tan leves que resultan compatibles con una existencia normal (p. ej., un pequeño defecto septal auricular o ventricular). Algunas de las enfermedades congénitas más frecuentes e importantes del corazón serán estudiadas en el capítulo 8.

En capítulos posteriores de este libro se verán ejemplos de desarrollo embriológico anormal en los diversos sistemas del organismo. En la f*igura 6.1* se detallan los patrones más importantes de malformación embriológica.

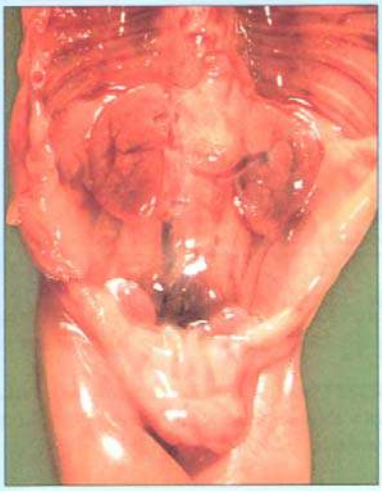


Fig. 6.2 Agenesia renal: un ejemplo de falta completa del desarrollo de un órgano.
Este feto muestra la falta completa del desarrollo de los riñones. Las masas que se ven en el lugar ocupado normalmente por los riñones son grandes glándulas suprarrenales fetales.

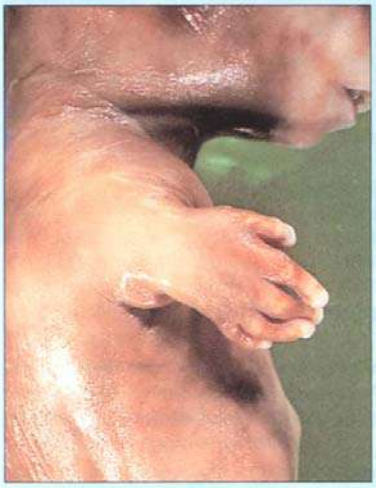


Fig. 6.3 Focomelia: un ejemplo de desarrollo incompleto de un órgano.
Este feto muestra un desarrollo incompleto del brazo (focomelia). Esta malformación congénita puede producirse espontáneamente, pero se asocia especialmente a un teratógeno químico, la talidomida.

Fig. 6.4 Displasia renal: un ejemplo de organización tisular anormal.
Este niño murió poco después de nacer, sin eliminar orina. Los riñones presentan displasia y se están convirtiendo en una masa de quistes conectados entre sí.

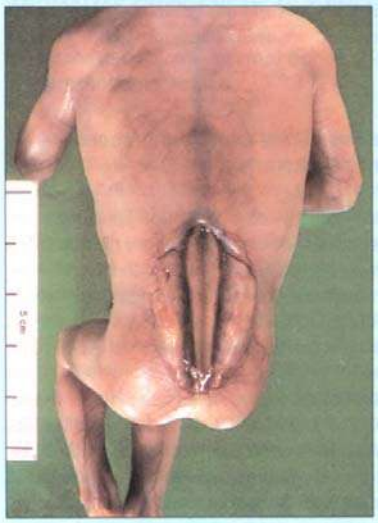


Fig. 6.5 Mielomeningocele: un ejemplo de falta de fusión embriológica.
Esta frecuente malformación congénita se conoce como «espina bífida».

Fig. 6.6 Sindactilia: un ejemplo de falta de involución.
La fusión de los dedos es una malformación congénita frecuente que se presenta como resultado de la falta de involución de los tejidos interdigitales durante el desarrollo.

Fig. 6.7 Atresia esofágica: un ejemplo de falta de formación de la luz de un órgano.
En esta radiografía la inyección de un contraste radioopaco en el esófago superior de un recién nacido muestra la falta de desarrollo de la luz.

FACTORES GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD

El empleo de nuevas técnicas de genética molecular ha revolucionado toda la práctica médica. Actualmente se reconocen tres niveles de desarrollo de la genética humana; genética clásica, citogenética y genética molecular.

Una descripción completa de la genética básica, junto con los mecanismos detallados de los trastornos genéticos y cromosómicos, queda fuera de los objetivos de este libro, por lo que remitimos a los lectores a alguno de los excelentes libros de texto publicados sobre genética clínica.

La genética clínica se basa en el análisis de árboles genealógicos y patrones de herencia

El análisis clínico de las enfermedades de presentación familiar ha permitido delimitar diferentes patrones de herencia. Aunque muchas enfermedades siguen los principios mendelianos de patrón dominante, recesivo y ligado al sexo, otras revelan un tipo de herencia sugestivo de patrón poligénico o multifactorial. Cada vez se conocen más formas de herencia materna, explicables por herencia a través del ADN mitocondrial, en vez del nuclear.

La importancia de la genética clásica estriba en que permite aconsejar a las familias, basándose en la probabilidad estadística de heredar una enfermedad determinada: El reciente desarrollo de técnicas de genética molecular puede a menudo reforzar este análisis al permitir el diagnóstico preciso de la enfermedad, mediante la identificación de genes anormales. Actualmente son posibles el diagnóstico prenatal y la predicción fiable respecto a la herencia fetal de genes anormales de sus padres.

Hasta que se identifiquen todos los genes relacionados con enfermedades, la genética clásica y el consejo basado en el riesgo estadístico seguirán siendo parte importante de la práctica clínica.

La citogenética se basa en el análisis de anomalías cromosómicas

La producción de extensiones cromosómicas y la tinción de los cromosomas para poder observar sus bandas han permitido la observación directa de anomalías en los cromosomas (*fig. 6.8*). Los dos tipos principales de anomalías observables con estas técnicas son:

- Anomalías del número de cromosomas individuales.
- Anomalías estructurales de cromosomas individuales.

Estos análisis citogenéticos son un aspecto importante de la investigación médica (véase pág. 90), y la identificación de portadores permite dar consejo genético a las familias con riesgo. Más aún, la identificación de formas específicas de anomalías cromosómicas ayuda a establecer el pronóstico de ciertos tumores, especialmente de las leucemias.

Nuestro conocimiento sobre cómo las alteraciones del material genético producen fenotipos anormales aumenta gracias a las técnicas de genética molecular. Hasta que se defina la naturaleza molecular de todos estos trastornos, los métodos citogenéticos seguirán siendo importantes en la clínica y en la investigación.

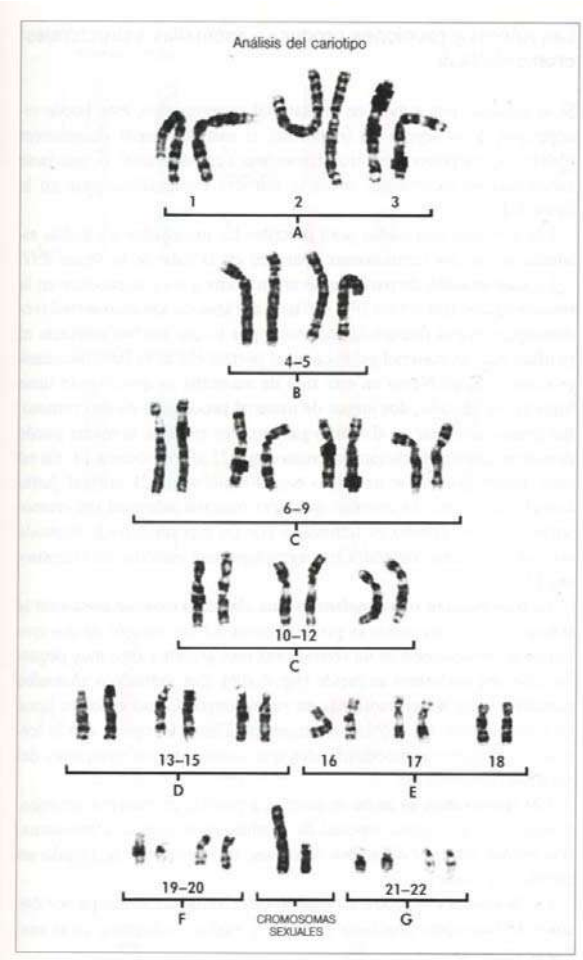


Fig. 6.8 Extensión cromosómica.

Ciertos trastornos genéticos pueden identificarse detectando productos génicos anormales

Durante muchos años, diversas anomalías genéticas han sido diagnosticadas certeramente mediante la identificación de productos génicos anormales. Algunas de estas enfermedades han sido diagnosticadas *in utero* mediante pruebas prenatales basadas en la identificación del producto anormal o en la falta de una actividad enzimática específica. Ejemplos de ello son la identificación de hemoglobinas anormales en las hemoglobinopatías (p. ej., enfermedad de células falciformes), la identificación de niños con fenilcetonuria (FCU) y la demostración de la pérdida de actividades enzimáticas específicas en muchas de las enfermedades metabólicas con acumulación de metabolitos anormales (p. ej., las glucogenosis).

Hay que destacar que las técnicas de genética molecular han demostrado que una misma situación aparentemente bien definida puede esconder anomalías genéticas de distintos tipos (heterogenicidad genética molecular), lo que explica en parte la variabilidad observada en la expresión clínica de las enfermedades.

Actualmente podemos identificar trastornos genéticos mediante técnicas de genética molecular

La tecnología del ADN recombinante ha revolucionado el diagnóstico y la investigación de las enfermedades genéticas. Las principales técnicas permiten identificar y secuenciar genes individuales, así como crear sondas para usarlas en el diagnóstico genético molecular de enfermedades. El empleo de enzimas de restricción específicas, junto con la técnica de manchado de Southern (*Southern blotting*) para separar fragmentos de ADN, permiten identificar la correspondencia entre áreas cromosómicas específicas y enfermedades, con lo que pueden estudiarse esas regiones para localizar determinados genes. La técnica de amplificación del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa ha logrado que las pruebas diagnósticas puedan realizarse con rapidez y con cantidades muy pequeñas de material.

ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS Y ENFERMEDAD

Un gameto haploide normal posee 22 autosomas y 1 cromosoma sexual

La dotación cromosómica normal (diploide) de la célula somática humana consta de 46 cromosomas emparejados, con 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales (XX en mujeres y XY en varones); la mitad procede del óvulo materno haploide y la otra mitad del espermatozoide paterno haploide. Así, tras la meiosis, el óvulo materno haploide contiene 22 autosomas y un cromosoma X. Del mismo modo, el espermatozoide paterno fertilizante contendrá 22 autosomas y un cromosoma X, o bien 22 autosomas y un cromosoma Y, y el sexo del embrión dependerá de qué tipo de espermatozoide fertilice el óvulo. Para que la combinación de los cromosomas salga bien es fundamental que la división meiótica de los óvulos y de los espermatozoides sea impecable. Sin embargo, la separación anormal de los cromosomas durante la meiosis puede producir deleción, no disyunción o translocación de material cromosómico en los autosomas o en los cromosomas sexuales.

La forma convencional empleada para describir la dotación cromosómica de una célula al analizar su cariotipo se muestra en la *figura 6.9*.

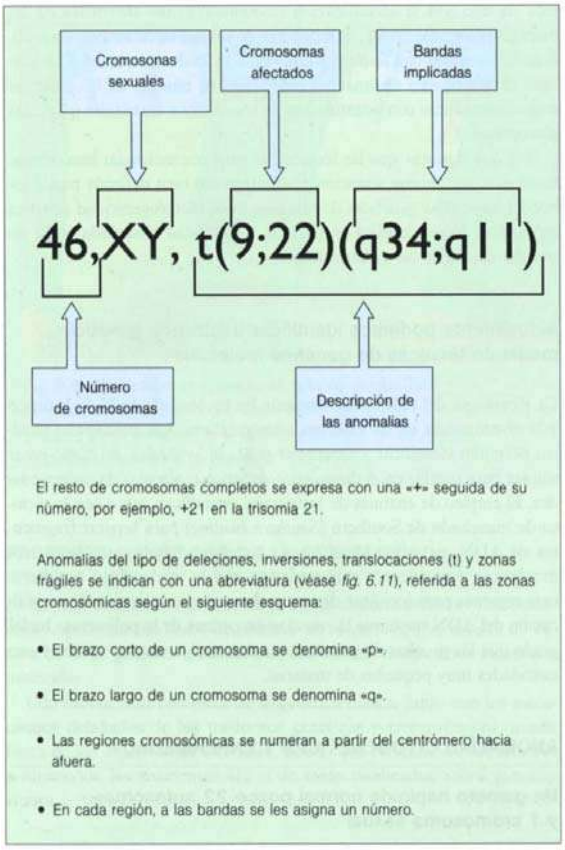


Fig. 6.9 Nomenclatura y notación del análisis de un cariotipo.
El ejemplo superior comprende a un varón con una translocación entre los cromosomas 9 y 22, que afecta en ambos al brazo largo. Se trata del cromosoma Filadelfia, presente en ciertas formas de leucemia (cap. 13).

Las anomalías cromosómicas son causa frecuente de anomalías congénitas

Las alteraciones del número de cromosomas suelen deberse a no disyunción (es decir, falta de separación adecuada de los cromosomas emparejados durante la división celular) en las divisiones meióticas o mitóticas.

Los gametos con un solo par de autosomas (monosomía) no suelen sobrevivir y la mayoría de los trastornos con alteración del número de autosomas se deben a material cromosómico extra, especialmente trisomías (3 copias).

Las roturas y reuniones producen anomalías estructurales cromosómicas

Si se produce una rotura en el material cromosómico, éste puede recuperarse. Si se separa un fragmento, el material puede desaparecer (deleción), trasponerse a otro cromosoma (translocación) o insertarse anormalmente (inversión), como se muestra esquemáticamente en la *figura 6.10*.

Los símbolos empleados para describir las principales anomalías estructurales de los cromosomas aparecen en la lista de la *figura 6.11*.

La **translocación** de parte de un cromosoma a otro se produce en la reconstrucción tras rotura (*fig. 6.10a*). La translocación de material cromosómico es con frecuencia recíproca, por lo que no hay ganancia ni pérdida neta de material genético en el portador, que es fenotípicamente normal. El problema en este tipo de anomalía es que cuando tiene lugar la segregación, dos juegos de material procedente de un cromosoma pueden terminar en el mismo gameto. Por ejemplo, la madre puede presentar una translocación del cromosoma 21 al cromosoma 14. En tal caso, puede producirse un óvulo con el cromosoma 21 normal, junto con el cromosoma 14 anormal que lleva material adicional del cromo soma 21. Si el gameto es fertilizado por un espermatozoide haploide normal, el gameto contendrá tres ejemplares con material del cromosoma 21.

La **translocación robertsoniana** es una situación especial en la cual la rotura de los cromosomas se produce cerca del centrómero de dos cromosomas, produciéndose un cromosoma muy grande y otro muy pequeño, que con frecuencia se pierde (*fig. 6.10b*). Los individuos afectados parecen poseer 45 cromosomas en su cariotipo. Como en otros tipos de translocación, los problemas surgen en la gametogénesis, con la formación de gametos desequilibrados que contienen dos ejemplares del material cromosómico.

Los **cromosomas en anillo** se asocian a pérdida de material genético. Constituyen una forma especial de pérdida en la que un cromosoma, tras perder material de ambos extremos, se reconstruye formando un círculo (*fig. 6.10c*).

Las **inversiones** se producen cuando un cromosoma se rompe por dos sitios. El fragmento resultante gira 180° y vuelve a integrarse en el mismo cromosoma.

El síndrome de **deleción** más frecuente es el del *cri du chat* (maullido de gato), provocado por la pérdida de parte del cromosoma 5 (*fig. 6.10d*). Se acompaña de microcefalia, hipotonía muscular y retraso mental, y el lactante afectado emite un lloro característico (de ahí el nombre de *cri du chat),* debido a una alteración de la parte posterior de las cuerdas vocales verdaderas.

Los cromosomas anormales surgidos gracias a los diversos tipos de translocación son raros. Producen síndromes de trisomia «funcional», y los más frecuentes de ellos provocan los síntomas de los síndromes de Down, Edwards y Patau.

Las translocaciones pueden asociarse a expresión génica anormal, con formación de tumores (véase cap. 4).

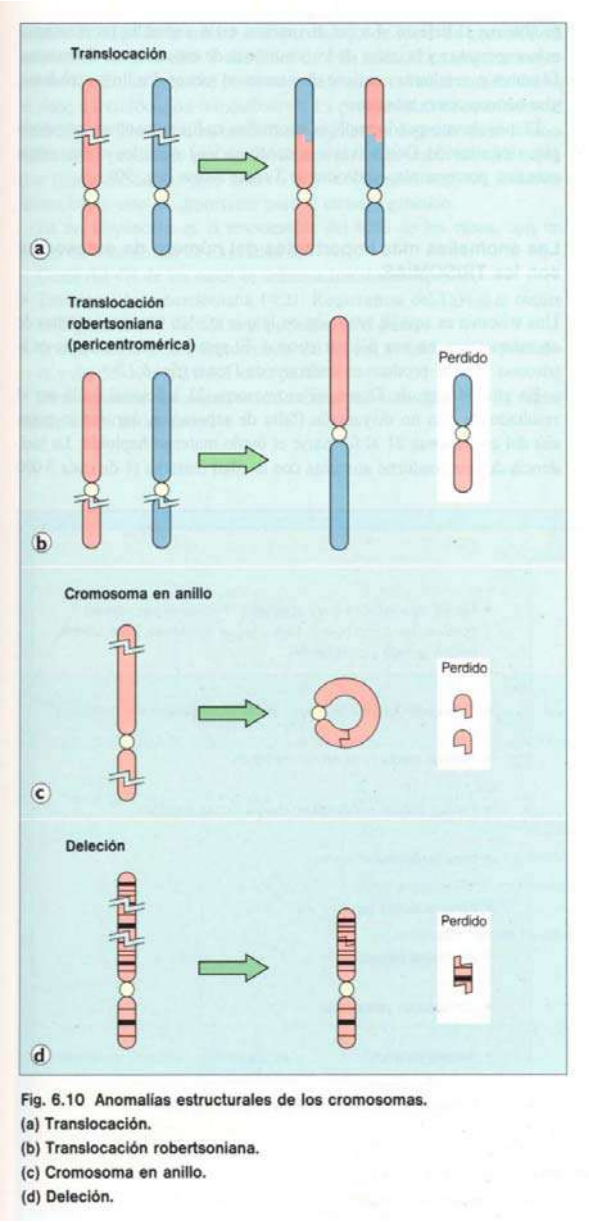


Fig. 6.10 Anomalías estructurales de los cromosomas.
(a) Translocación.
(b) Translocación robertsoniana.
(c) Cromosoma en anillo.
(d) Deleción.

La mayoría de las nuevas anomalías genéticas y cromosómicas no tienen una causa identificable

Dado que no conocemos las razones de la aparición de la mayoría de las aberraciones genéticas nuevas, nos referimos a ellas como **espontáneas**.

A partir de observaciones realizadas tras las explosiones nucleares en Hiroshima y Nagasaki, sabemos que la exposición a radiaciones ionizantes es un factor causante de mutaciones espontáneas. Agentes químicos y algunos virus inducen anomalías genéticas en células en cultivos tisulares, pero no existen datos irrefutables de que posean este efecto en los seres humanos *in vivo,* aunque pueden inducir malformaciones congénitas al interferir en el desarrollo embriológico.

Tipo	Símbolo	Naturaleza
Translocación	t	Dos cromosomas se rompen y se reparan intercambiando segmentos
Deleción	del	Pérdida de un segmento de un cromosoma
Inversión	inv	Se producen dos roturas, el segmento central rota y se vuelve a unir
Sitio frágil	fra	Porción cromosómica con tendencia a romperse
Sitio Heterocrómico	h	Región cromosómica que se tiñe de forma diferente al resto, generalmente de tamaño variable en la población normal
Duplicación	dup	Duplicación de un segmento de un cromosoma
Anillo	r	Se produce por roture en los dos brazos, con pérdida de ambos extremos y formación de un anillo

Fig. 6.11 Principales alteraciones estructurales de los cromosomas.

Sabemos que algunas anomalías cromosómicas, especialmente las numéricas, son más frecuentes cuanto mayor es la edad de la madre.

Una anomalía en un gameto haploide se transmite a todas las células hijas

Una anomalía de la segregación cromosómica durante la meiosis da lugar a gametos haploides con una dotación cromosómica anormal. Si el gameto llega a formar una célula por fertilización, todas las células hijas se verán afectas.

Afortunadamente. muchos de esos gametos anormales son probablemente incapaces de participar en la fertilización y, si ésta se produce, el feto suele morir *in utero.* (Una proporción elevada de los fetos abortados espontáneamente al comienzo del embarazo presentan anomalías cromosómicas.)

Sin embargo, unos pocos fetos con dotación cromosómica anormal sobreviven *in utero,* y crecen hasta llegar a su madurez reproductora. Como todas sus células presentan la anomalía cromosómica, los gametos serán anormales y el trastorno cromosómico será transmitido a la siguiente generación. Más adelante se expondrán los diversos patrones hereditarios.

El MOSAICISMO es producido por una anomalía cromosómica que surge durante la división mitótica TRAS la fertilización

Un problema de la separación cromosómica originado en el embrión tras la fertilización se transmite tan sólo a las células hijas formadas tras producirse el defecto. La no disyunción es la anomalía cromosómica más importante y la causa de los síndromes de mosaico más frecuentes. El embrión resultante contiene, por tanto, al menos dos líneas celulares, y se conoce como **mosaico**.

El mosaicismo puede implicar anomalías en los autosomas, por ejemplo, síndrome de Down (véase a continuación) o en los cromosomas sexuales, por ejemplo, síndrome de Turner (véase pág. 90).

Las anomalías más importantes del número de autosomas son las TRISOMÍAS

Una trisomía es aquella situación en la que existen tres cromosomas dé un mismo tipo, en vez del par normal. El ejemplo más frecuente es la trisomía 21, que produce el síndrome de Down (*fig. 6.12*).

En el síndrome de Down, el cromosoma 21 adicional suele ser el resultado de una no disyunción (falta de separación durante la meiosis) del cromosoma 21 al formarse el óvulo materno haploide. La incidencia de este trastorno aumenta con la edad materna (1 de cada 3000 cuando la edad de la madre está por debajo de 30, 1 de cada 300 en mujeres de 35 a 40 años y alrededor de 1 de cada 30 en mujeres mayores de 45). En un pequeño porcentaje de los casos el síndrome de Down se debe a translocación o mosaicismo. La probabilidad de aparición del síndrome de Down en los embarazos siguientes depende de si la anomalía se ha producido por no disyunción meiótica (relativamente baja), por translocación materna (alta) o por mosaicismo mitótico (relativamente baja); esto es importante para el consejo genético.

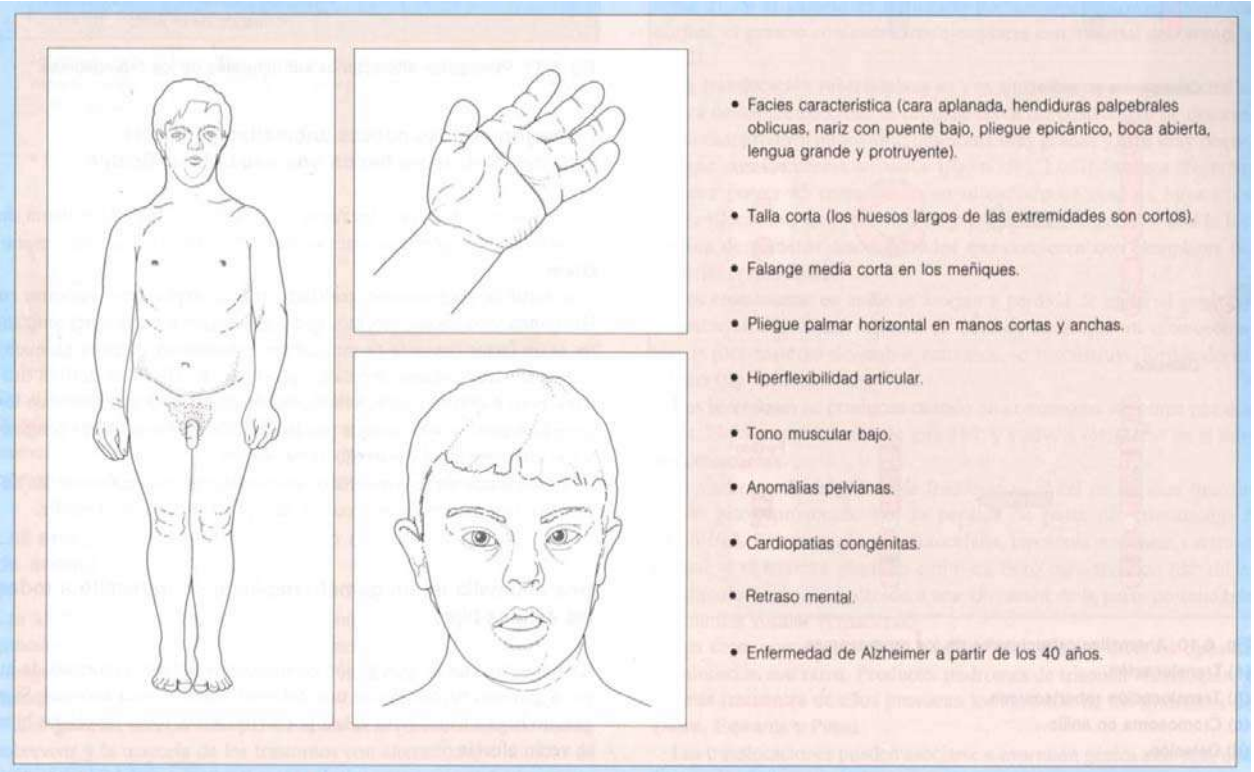


Fig. 6.12 Síntomas del síndrome de Down.

La no disyunción es la responsable del 95% de los casos, con un riesgo de recurrencia de alrededor del 1%.

Cerca del 4% de los casos se deben a translocaciones:

- Translocación robertsoniana 14;21. Recurrencia del 15% si la madre es la portadora y del 1% si el portador es el padre.
- Translocación 21;22. Recurrencia del 15% si la madre es la portadora y del 5% si el portador es el padre.

Otras trisomías autosómicas son mucho más raras (fig. 6.*13*) y representan el 1% de los casos.

Los trastornos del número de cromosomas sexuales se deben a no disyunción

Las anomalías más importantes del número de cromosomas sexuales se deben a no disyunción de éstos durante la división meiótica de los gametos masculinos y femeninos.

- La división meiótica en la gametogénesis femenina debe producir dos células (óvulos), ambas con un único cromosoma X. La no disyunción puede producir una célula con dos cromosomas X (XX) y uno sin ningún cromosoma sexual (-).
- La división meiótica en la gametogénesis masculina debe producir dos células (espermatozoides), uno con un cromosoma X único y otro con un cromosoma Y único. La no disyunción puede producir uno con cromosomas X e Y y otro sin cromosomas sexuales (-).

Los síndromes más importantes producidos por la no disyunción de los cromosomas sexuales son:

- Síndrome de Turner (generalmente X-) (*fig. 6.14*),
- Síndrome de Klinefelter (generalmente XXY) (*fig. 6.15*).

Nombre	Anomalía cromosómica	Síntomas
Síndrome de Patau	Trisomia 13	Retraso mental Microcefalia y microftalmos Labio leporino y paladar hendido Anomalías cardíacas, por ejemplo, comunicación ínterventricular (CIV) Pies anormales («planta en mecedora») Polidactilia
Síndrome de Edwards	Trisomía 18	Retraso mental Hipotonía/hipertonía Deformidades de los dedos en flexión Anomalías cardiacas (p. ej., DTV) Pies anormales («planta en mecedora») Morfología cefálica anormal (occipucio prominente) Pabellones auriculares de implantación baja

Fig. 6.13 Trisomías autosómicas menos frecuentes.

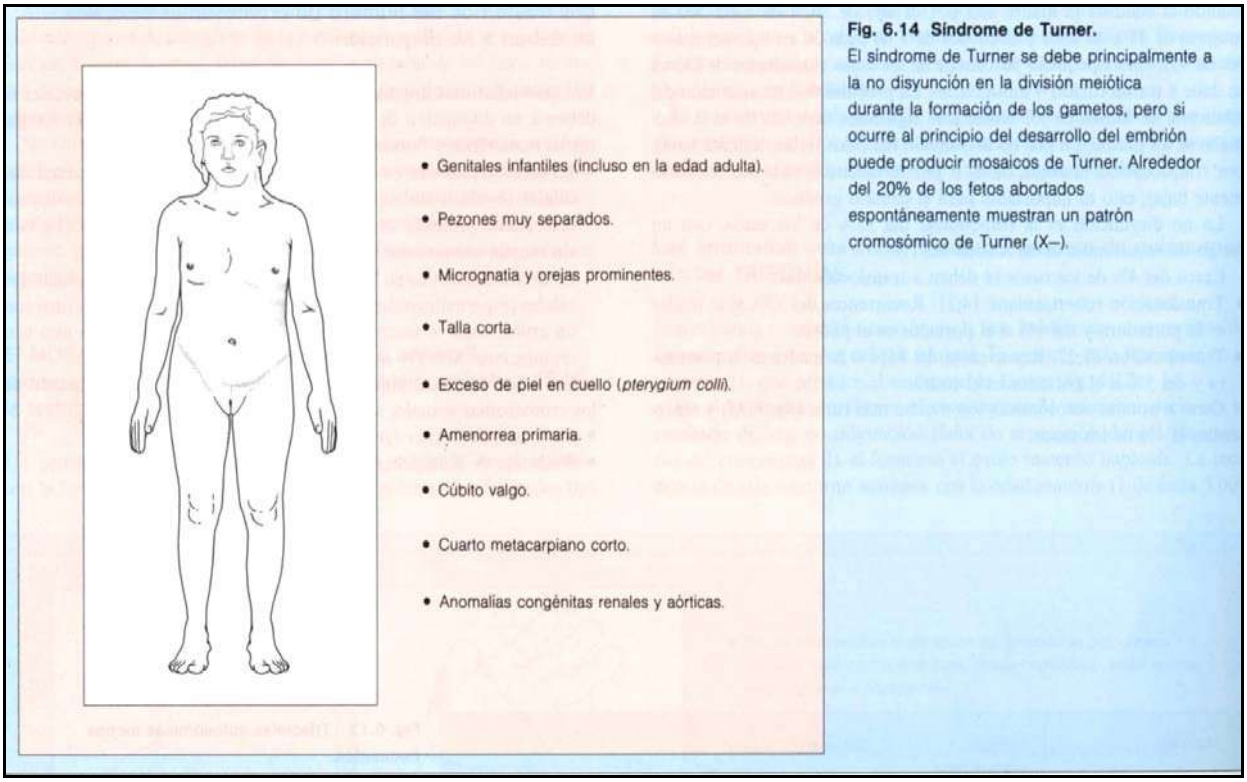


Fig. 6.14 Síndrome de Turner.
El síndrome de Turner se debe principalmente a la no disyunción en la división meiótica durante la formación de los gametos, pero si ocurre al principio del desarrollo del embrión puede producir mosaicos de Turner. Alrededor del 20% de los fetos abortados espontáneamente muestran un patrón cromosómico de Turner (X–).

Medicina de laboratorio

El **análisis del cariotipo** de los cromosomas suele realizarse en el diagnóstico prenatal y en la investigación de enfermedades durante la vida posnatal.

En el diagnóstico posnatal se consiguen células de los linfocitos sanguíneos o mediante biopsia cutánea para obtener fibroblastos. En el diagnóstico prenatal las células se obtienen por amniocentesis o biopsia de una vellosidad coriónica.

Las células se cultivan y se realiza una preparación de los cromosomas. Éstos pueden teñirse según varios métodos que producen un patrón de bandas, siendo el más frecuente de ellos la tinción de Giemsa (bandas G). Cada vez se utilizan más sondas de ADN para analizar la presencia de cromosomas o regiones cromosómicas específicas.

Las principales situaciones clínicas en las que es útil comprobar si hay anomalías cromosómicas son:

- **Práctica pediátrica**
- Anomalías congénitas o estados dismórficos.
- Retraso mental o dificultades de aprendizaje.
- Retraso del crecimiento.
- Falta de desarrollo sexual en la pubertad.

- **Práctica obstétrica**
- Infertilidad.
- Abonos espontáneos recidivantes.
- Embarazos en mujeres mayores.

- **Oncología**
- Neoplasias malignas, especialmente leucemias.

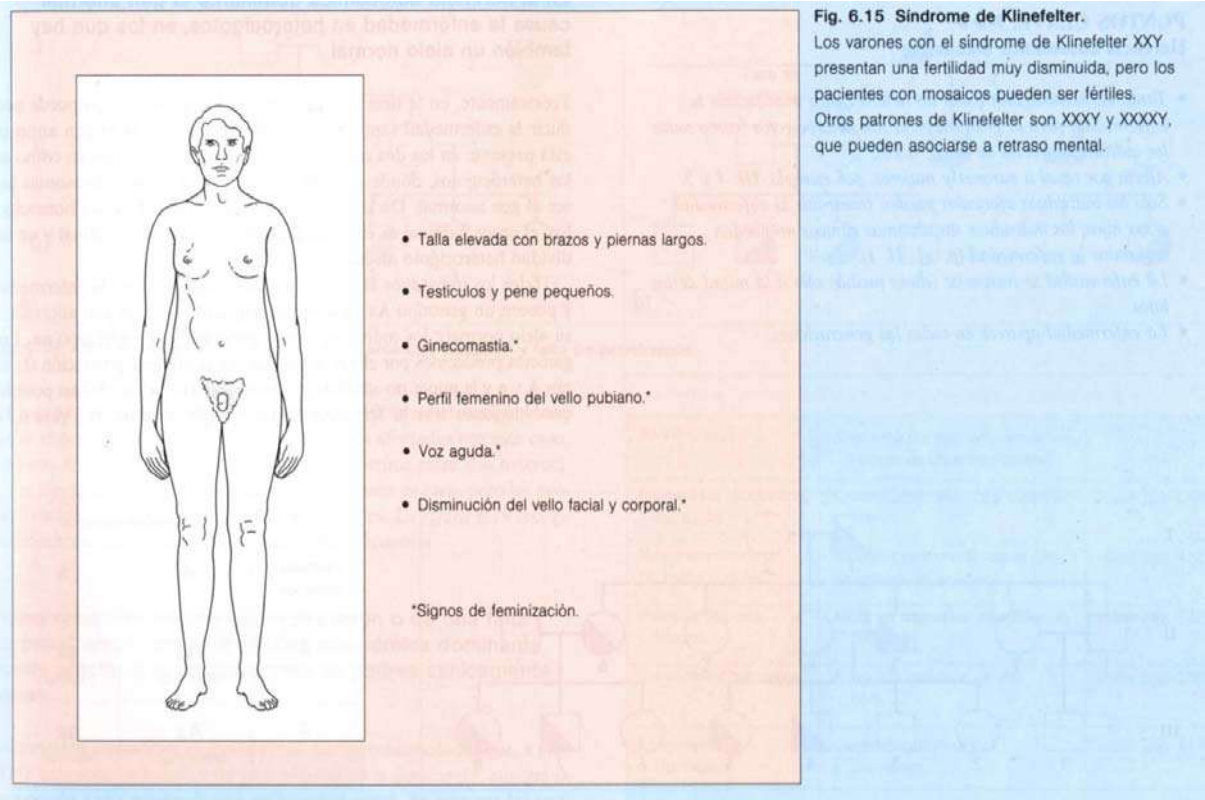


Fig. 6.15 Síndrome de Klinefelter. Los varones con el síndrome de Klinefelter XXY presentan una fertilidad muy disminuida, pero los pacientes con mosaicos pueden ser fértiles. Otros patrones de Klinefelter son XXXY y XXXXY, que pueden asociarse a retraso mental.

DEFECTOS GENÉTICOS Y ENFERMEDAD

Muchas enfermedades importantes se deben a anomalías de un único gen o de pequeños grupos de genes, siendo normal el número de cromosomas. Tales defectos pueden expresarse como trastornos dominantes o recesivos según un patrón hereditario mendeliano o requerir la coexistencia de factores ambientales para producir alteraciones patológicas (herencia poligénica o multifactorial, véase pág. 97).

Los defectos monogénicos siguen diversos patrones mendelianos

Las enfermedades por defecto monogénico pueden clasificarse según dos criterios:

- Según que el gen anormal se localice en uno de los 22 pares de autosomas (autosómica) o en los cromosomas sexuales (ligada al sexo).
- Según que la enfermedad se produzca sólo cuando el gen anormal está presente en los dos miembros del par de cromosomas (homocigótica) o pueda aparecer cuando se halla sólo en uno de los miembros del par (heterocigótica).

Son posibles los siguientes patrones de herencia mendeliana de defectos de un único gen:

- **Herencia autosómica dominante** (se expresa en heterocigotos).
- **Herencia autosómica recesiva** (SC expresa en homocigotos).
- **Herencia recesiva ligada al sexo.** Prácticamente todas las anomalías ligadas al sexo se asocian a genes del cromosoma X y, por tanto, se expresan principalmente en varones que sólo poseen un ejemplar y no pueden compensarlo con un cromosoma X normal como las mujeres. Generalmente no se expresan en mujeres heterocigotas, que poseen un cromosoma X normal y otro anormal, aunque en algunos trastornos ligados a X puede haber «portadoras sintomáticas», por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne (véase pág. 433).

La herencia dominante ligada al sexo es muy rara.

6. FACTORS GENÉTICOS Y DEL DESARROLLO EN LA ENFERMEDAD

PUNTOS CLAVE:
Herencia autosómica dominante

- *Tanto los homocigotos como los heterocigotos manifiestan la enfermedad pero la gran mayoría son heterocigotos (como todos los individuos afectos de la* fig. 6.16).
- *Afecta por igual a varones y mujeres, por ejemplo., III, 4 y 5.*
- *Sólo los individuos afectados pueden transmitir la enfermedad a sus hijos; los individuos sin síntomas clínicos no pueden transmitir la enfermedad (p. ej., II, 1).*
- *La enfermedad se transmite (como media) sólo a la mitad de los hijos.*
- *La enfermedad aparece en todas las generaciones.*

En la herencia autosómica dominante el gen anormal causa la enfermedad en heterocigotos, en los que hay también un alelo normal

Teóricamente, en la herencia autosómica dominante el gen puede producir la enfermedad tanto en los homocigotos, donde el gen anormal está presente en los dos miembros de un par de cromosomas, como en los heterocigotos, donde sólo un miembro del par de cromosomas posee el gen anormal. Dado que son muy raros los individuos homocigotos, el cruce habitual es entre un individuo homocigoto normal y un individuo heterocigoto afectado.

Todos los individuos afectados son heterocigotos para la enfermedad y poseen un genotipo **Aa** para el gen implicado (**A** es el gen anormal, a su alelo normal), los individuos sanos presentarán un genotipo **aa**. Los gametos producidos por el varón afectado en la primera generación (I) serán **A** y **a** y la mujer no afectada producirá gametos **a** y **a**. Así las posibles combinaciones tras la fertilización son las que muestra la *figura 6.17*.

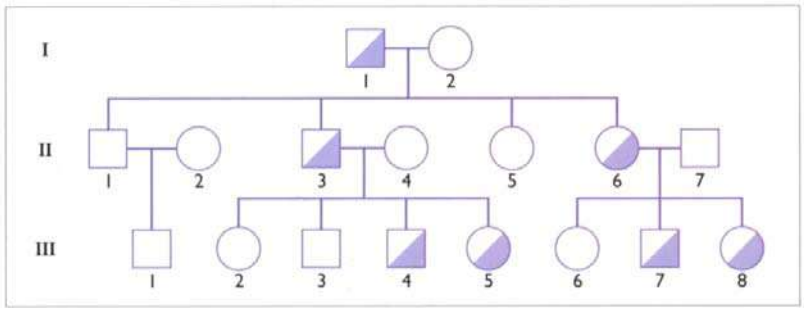


Fig. 6.16 Árbol genealógico típico de herencia autosómica dominante.

	Gametos paternos	
Gametos maternos	A	a
a	Aa (enfermo)	aa (normal)
a	Aa (enfermo)	aa (normal)

Fig. 6.17 Cuadro de Punnett para la herencia autosómica dominante.

Varias enfermedades importantes se deben a repeticiones consecutivas inestables de trinucleótidos.

El análisis genético molecular de varios trastornos hereditarios ha revelado un factor común en la anomalía genética subyacente.

En la distrofia miotónica, la enfermedad de Huntington, la neuropatía bulboespinal ligada a X, el síndrome del X frágil y la ataxia espinocerebelosa de tipo I se ha demostrado la presencia de repeticiones consecutivas de tres nucleótidos, en el gen de la enfermedad de Huntington, situado en el cromosoma 4, existen hasta 100 trinucleótidos, mientras que en sujetos normales la longitud de esta zona es de 9-34 nucleótidos. En la enfermedad de Huntington y en la distrofia miotónica existe una correlación inversa entre la longitud de la secuencia repetida y la edad de inicio de la enfermedad.

Este hallazgo explica el fenómeno clínico de la «anticipación», por el cual una enfermedad de herencia dominante se hace más grave en cada generación. Al aumentar la repetición, la enfermedad empeora clínicamente y comienza antes. Descubrimientos recientes han sugerido también que los padres aparentemente no afectados podrían poseer repeticiones en el límite superior de la normalidad, lo que sugiere que la mutación consiste en una amplificación del gen.

El síndrome del cromosoma X frágil, la causa más frecuente de retraso mental (1 de cada 2000 nacimientos), también se debe a un mayor número de repeticiones de trinucleótidos en la zona frágil del cromosoma X. Esta anomalía puede observarse en el cariotipo en forma de una discontinuidad de tinción en el centro del brazo largo del cromosoma X.

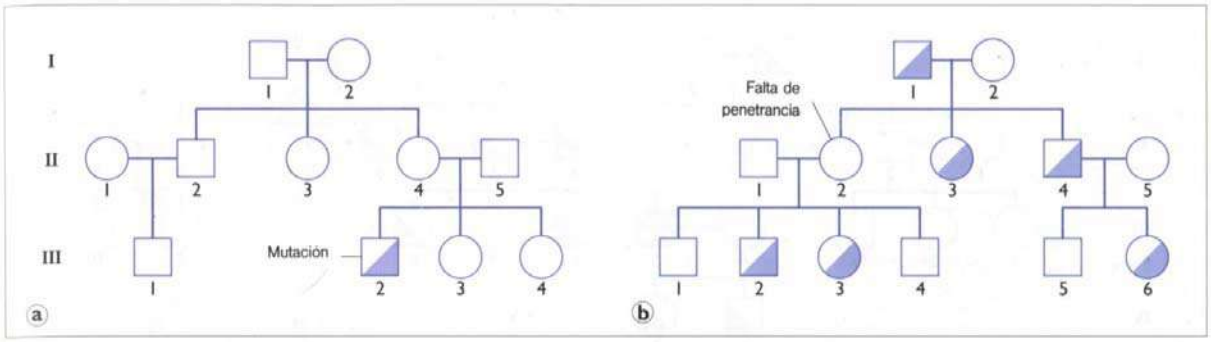


Fig. 6.18 Árbol genealógico autosómico dominante con mutación y falta de penetrancia.

La progenie afectada (aproximadamente, el 50%) es heterocigota (**Aa**) corno el progenitor afectado. Los homocigotos afectados (en este caso, **AA**) son raros, ya que sólo pueden surgir del crucé entre dos heterocigotos afectados. Esto es improbable si la anomalía es rara, pero las probabilidades aumentan silos padres son parientes. La *figura 6.19* recoge los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes.

Como resultado de una nueva mutación o de una falta de penetrancia, una enfermedad autosómica dominante puede afectar a la descendencia de padres clínicamente sanos

La **mutación espontánea** es frecuente en ciertas enfermedades que, a partir de entonces, se heredan de forma autosómica dominante, aunque la proporción varia mucho de una enfermedad a otra. Se cree que las nuevas mutaciones son responsables de aproximadamente el 50% de los casos de neurofibromatosis y del 80% de los casos de acondroplasia.

La **falta de penetrancia** se da cuando el genotipo anormal no se manifiesta en forma de enfermedad. El fenotipo es normal y la enfermedad no se manifiesta clínicamente (*fig. 6 l8b*).

La identificación de anomalías genéticas específicas en varias enfermedades permite actualmente el diagnóstico molecular mediante sondas génicas especificas.

Los trastornos autosómicos recesivos producen enfermedad clínica en homocigotos

En la herencia autosómica recesiva, la enfermedad se manifiesta sólo en homocigotos que han recibido un gen anormal de cada padre sano, siendo ambos padres heterocigotos para el gen anormal. La *figura 6.20* muestra un árbol genealógico típico.

La incidencia de la enfermedad autosómica recesiva dependerá del número de heterocigotos en la población general, es decir, de la frecuencia del gen.

Acondroplasia	Enanismo por acortamiento de los huesos de las extremidades	
Enfermedad poliquística del adulto	Quistes progresivos que sustituyen al riñón	véase pág. 348
Neurofibromatosis 1 Neurofibromafosis 2	Múltiples tumores de vainas nerv. Neuromas del acústico	véase pág. 422
Poliposis colónica familiar	Múltiples adenomas y carcinomas del colon	véase pág. 232
Esferocitosis hereditaria	Eritrocitos esféricos de vida corta	véase pág. 288
Enfermedad de Huntington	Degeneración neuronal progresiva	véase pág. 416
Distrofia miotónica**	Debilidad y atrofia muscular	véase pág. 434
Hipercolesterolemia familiar	Aumento de los niveles de colesterol	
Osteogénesis imperfecta	Huesos frágiles que se fracturan con traumatismos mínimos	véase pág. 487
Síndrome de Marfan	Tejidos elásticos anormales; alteraciones esqueléticas, cardiovasculares y oculares	
Algunos síndromes de Ehler-Danlos*	Colágeno anormal con efectos cutáneos, articulares y vasculares	
Retinoblastoma	Tumor ocular maligno	véase pág. 443
* Otros síndromes de Ehlers-Danlos muestran herencia autosómica o recesiva ligadas al sexo. ** Estos trastornos neurológicos son el resultado de la inserción de múltiples tripletes repetidos.		

Fig. 6.19 Enfermedades autosómicas dominantes frecuentes e importantes.

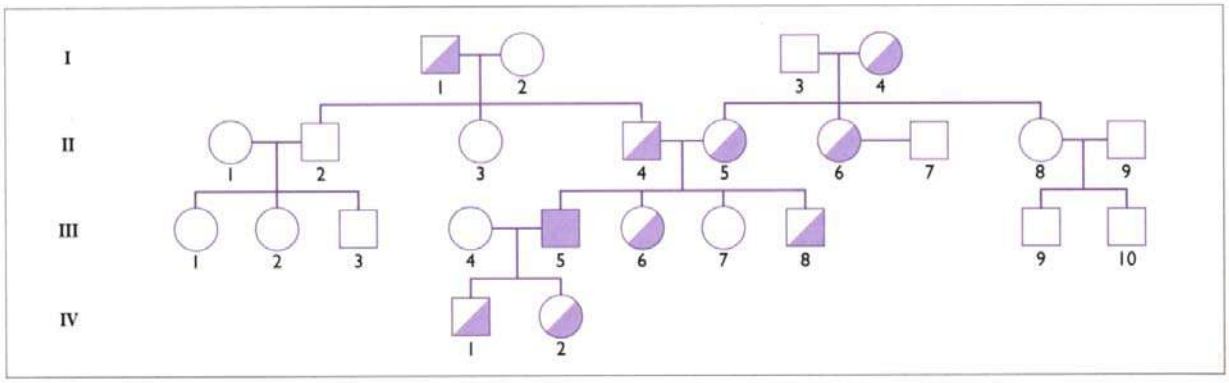


Fig. 6.20 Árbol genealógico típico de herencia autosómica recesiva (véanse los cuadros de Punnett en la fig. 6.21).

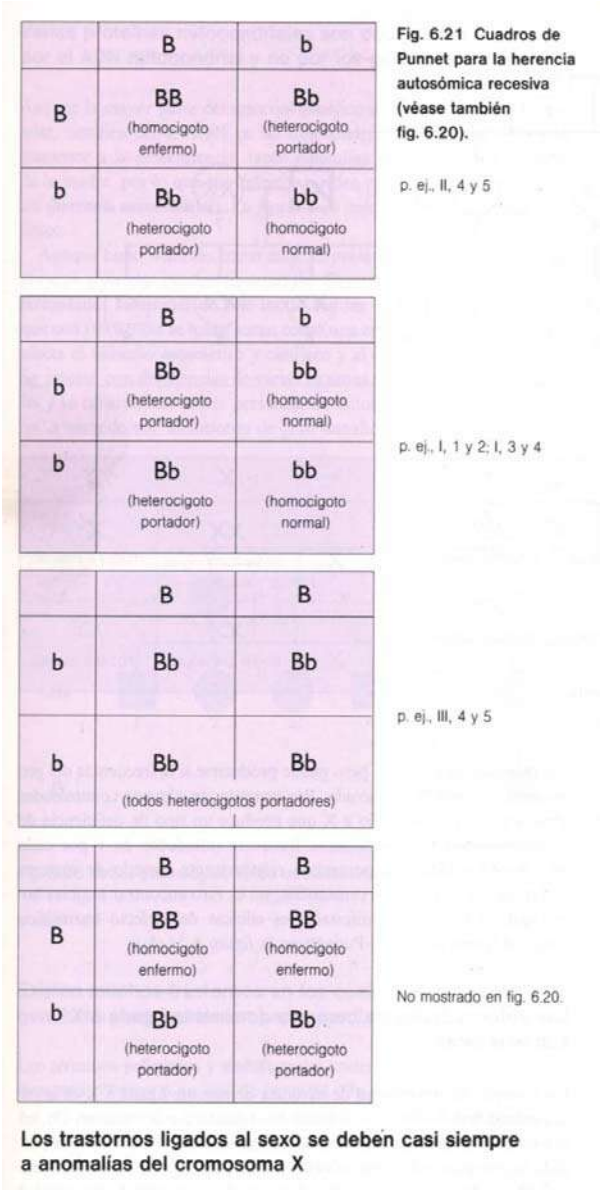
Si el gen anormal es raro, las posibilidades deque se crucen dos heterocigotos sanos son escasas. Si el gen es frecuente, las probabilidades son proporcionalmente mayores y la incidencia de la enfermedad será elevada. Por tanto, los cruces entre parientes cercanos aumentaran la incidencia de la enfermedad. Algunos genes autosómicos recesivos son muy frecuentes en algunas razas, por ejemplo, el gen de la fibrosis quística es muy frecuente en la raza blanca (aproximadamente 1 de cada 25 personas es heterocigoto) y el gen de la enfermedad de células falciformes (*fig. 6.22*) es frecuente en los afrocaribeños (aproximadamente 1 de cada 12).

Obsérvese que, con la reducción del tamaño familiar medio en los países occidentales, la incidencia de la mayoría de las enfermedades autosómicas recesivas es baja; así, es tentador considerar cada nuevo caso como mutación espontánea, ya que los portadores heterocigotos suelen permanecer asintomáticos (véase *fig. 6.21*). Sin embargo, con fines de consejo genético, es fundamental intentar identificar todos los familiares heterocigotos sanos. Afortunadamente, en muchas de las enfermedades es posible identificar a los heterocigotos. Por ejemplo, cuando el estado de homocigoto se asocia a ausencia completa de una enzima determinada, los heterocigotos poseen niveles disminuidos de esta enzima, a medio camino entre los normales y la ausencia total. Del mismo modo, los heterocigotos para hemoglobinopatías presentan una mezcla de hemoglobina normal y anormal.

La identificación de anomalías genéticas específicas para varias de estas enfermedades permite el diagnóstico molecular mediante sondas genéticas especificas. Esto ha abierto la vía para la detección de los portadores heterocigotos en la población y para poder dar un consejo genético fiable en casos de diagnóstico prenatal.

PUNTOS CLAVE:
Herencia autosómica recesiva

- *En el árbol genealógico típico de la* figura 6.20 *puede observarse que las enfermedades autosómicas recesivas poseen las siguientes características:*
- *Los individuos afectados son homocigotos (véase III, 5).*
- *La enfermedad clínica se hereda de dos progenitores heterocigotos sanos (véase II, 4 y 5).*
- *Afectan a varones y mujeres.*
- *Existe una probabilidad del 25% de que dos heterocigotos («portadores») sanos tengan un hijo homocigoto enfermo (véase*
- *III, 5).*
- *Existe una probabilidad del 50% de que dos heterocigotos sanos tengan un hijo heterocigoto sano (portador) (véase III, 6 y 8).*
- *Existe una probabilidad del 25% de que dar heterocigotos sanos (portadores) tengan un hijo no portador sano con genes normales (véase III, 7).*
- *Toda la descendencia de un homocigoto enfermo y un individuo homocigoto sano serán heterocigotos sanar (portadores) (véase IV, 1 y 2).*
- *La enfermedad no se manifiesta en todas las generaciones. En el árbol de la figura, la enfermedad se manifiesta sólo en la generación III, aunque hay heterocigotos sanos (portadores) en las generaciones I, II, III, y IV.*



	B	b
B	BB (homocigoto enfermo)	Bb (heterocigoto portador)
b	Bb (heterocigoto portador)	bb (homocigoto normal)

p. ej., II, 4 y 5

	B	b
b	Bb (heterocigoto portador)	bb (homocigoto normal)
b	Bb (heterocigoto portador)	bb (homocigoto normal)

p. ej., I, 1 y 2; I, 3 y 4

	B	B
b	Bb	Bb
b	Bb	Bb

(todos heterocigotos portadores)

p. ej., III, 4 y 5

	B	B
B	BB (homocigoto enfermo)	BB (homocigoto enfermo)
b	Bb (heterocigoto portador)	Bb (heterocigoto portador)

No mostrado en fig. 6.20.

Fig. 6.21 Cuadros de Punnet para la herencia autosómica recesiva (véase también fig. 6.20).

Los trastornos ligados al sexo se deben casi siempre a anomalías del cromosoma X

Los trastornos ligados al sexo se debe casi siempre a anomalías del cromosoma X

La mayoría de las enfermedades asociadas a genes anormales de los cromosomas sexuales se deben a genes mutantes en el cromosoma X y se heredan de forma recesiva (recesiva ligada a X o al sexo, *fig. 6.25*).

Fibrosis quística	Proteína transportadora de iones anormal	véase pág. 192
Anemia cél. falciformes	Hemoglobina anormal	véase pág. 290
Talasemias	Hemoglobina anormal	véase pág. 289
Glucogenosis	Deficiencia enzimática	véase cap. 23
Mucopolisacaridosis	Deficiencia enzimática	
Lipidosis	Deficiencia enzimática	
Fenilcetonuria	Deficiencia enzimática	
Albinismo	Deficiencia enzimática	
Enfermedad de Wilson	Depósitos de cobre	véase pág. 422

Fig. 6.22 Enfermedades autosómicas recesivas frecuentes e importantes

PUNTOS CLAVE:
Herencia recesiva ligada a X

- *En el árbol genealógico de la* figura 6.23 *puede observarse que los trastornos recesivos ligados a X poseen las siguientes características:*
- *El gen anormal se halla en el cromosoma X (X).*
- *La enfermedad afecta a varones (II, 6 y III, 3).*
- *La enfermedad es transmitida por mujeres heterocigotas sanas (I, 1 y II, 2).*
- *Los varones sanos no portan ni transmiten el gen (p ej, II, 3).*
- *La descendencia masculina de una mujer heterocigota portadora tiene un 50% de probabilidades de sufrir la enfermedad*
- *(p.ej, II, 3 y II, 6; III, 2 y III, 3).*
- *Tanto los varones afectadas como las mujeres heterocigotas sanas pueden tener hijas portadoras heterocigotas sanas (p ej, III, 1, III, 7 y III, 8).*

En la mujer, el gen anormal de un cromosoma X es contrarrestado por la posesión de un alelo normal en el otro cromosoma X, por lo que no se manifiesta el gen anormal. La mujer no presenta ningún rasgo de enfermedad, pero es portadora. En el varón, el gen anormal del único cromosoma X no es contrarrestado, ya que no existe alelo normal en el cromosoma Y; por tanto, se expresa el gen anormal y los varones que poseen el gen anormal desarrollarán la enfermedad.

La *figura 6.23* muestra un árbol genealógico típico de un trastorno recesivo ligado a X. La combinación de cruces del tercer ejemplo en la *figura 6.24* es extremadamente improbable en la mayoría de los trastornos recesivos ligados a X, pero puede producirse si la frecuencia del gen anormal ligado a X es elevada.

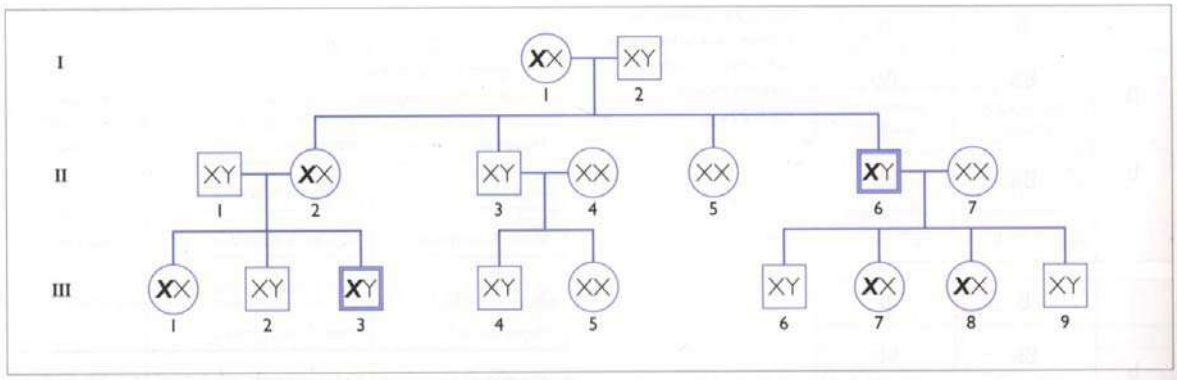


Fig. 6.23 Árbol genealógico típico de herencia recesiva ligada a X.

	X	Y
X	XX (mujer portadora)	XY (hombre enfermo)
X	XX (mujer normal)	XY (hombre normal)

	X	Y
X	XX (mujer portadora)	XY (hombre normal)
X	XX (mujer portadora)	XY (hombre normal)

*	X	Y
X	XX (mujer homocigota enferma)	XY (hombre enfermo)
X	XX (mujer portadora)	XY (hombre normal)

Fig. 6.24 Posibilidades en la herencia recesiva ligada a X (cuadros de Punnett).

Hemofilia A	Diátesis hemorrágica por deficiencia del factor VIII de la coagulación	
Hemofilia B	Diátesis hemorrágica por deficiencia del factor X de la coagulación	
Deficiencia de G-6-PD	Ataques de anemia hemolítica con ciertos fármacos	
Distrofia muscular de Duchenne	Debilidad muscular progresiva por deficiencia de distrofina	véase pág. 434
Distrofia muscular de Becker	Deficiencia relativa de distrofina	véase pág. 434
Agammaglobulinemia ligada a X (de Bruton)	Disminución de gammaglobulinas por falta de maduración de cél. B	véase pág. 100
Ictiosis ligada a X	Piel permanentemente gruesa y escamosa debido a deficiencia de sulfatasa de esteroides	

Fig. 6.25 Enfermedades recesivas ligadas a X frecuentes e importantes.

Por ejemplo, en algunas comunidades afrocaribeñas el gen ligado a X que produce un tipo de deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa es bastante frecuente (alrededor de 1 por cada lo varones) y existe un porcentaje relativamente elevado de mujeres heterocigotas. En estas circunstancias, no es raro encontrar mujeres homocigotas (XX) con manifestaciones clínicas del defecto enzimático (véase el tercer patrón de Punnett en la *figura 6.24* (*)),

Las enfermedades de herencia dominante ligada a X son muy raras

Un ejemplo de enfermedad de herencia dominante ligada a X es la osteomalacia hipofosfatémica (raquitismo resistente a la vitamina D), en el cual la falta de mineralización adecuada del hueso se debe a una pérdida excesiva de fosfato por la orina y a niveles bajos de fosfato en sangre. El gen dominante anormal se halla en el cromosoma X y se expresa tanto en varones (***X*** Y) como en mujeres (***X*** X) que hayan recibido un cromosoma ***X*** anormal de una madre heterocigota afectada (***X*** X). Los padres afectados (***X*** Y) transmiten el gen sólo a sus hijas.

Varias proteínas mitocondriales son codificadas por el ADN mitocondrial y no por los genes del núcleo

Aunque la mayor parte del material genético se localiza en el núcleo celular, también existe ADN en las mitocondrias. Este tipo de ADN se transmite a la descendencia, tanto masculina como femenina, a partir de la madre, por lo que sus defectos pueden pasar a toda la descendencia (**herencia mitocondrial**). La *figura 6.26* muestra un árbol genealógico típico.

Aunque tanto hombres como mujeres presentan la alteración, sólo las mujeres afectadas pueden transmitirla. El grupo más importante de enfermedades heredadas de este modo son las citopatías mitocondriales, que con frecuencia se manifiestan como una enfermedad progresiva que afecta al músculo esquelético y cardiaco y al cerebro en la vida adulta. Se asocian con deficiencias de varias enzimas respiratorias mitocondriales y se caracterizan por la presencia de mitocondrias grandes anormales, a menudo con inclusiones de gran tamaño bajo el sarcolema.

PUNTOS CLAVE:
Herencia mitocondrial

- *La herencia sigue la línea materna, ya que las mitotondrias del embrión derivan del óvulo.*
- *Todos los hijos de una madre afectada reciben una dosis de mitocondrias anormales con el óvulo (p. ej, II, 1,3 y 5; III,1-5, 8; IV, 1-4).*
- *Si un varón afectado tiene hijos, su descendencia no se ve afectada (p. ej., II, 5, III, 8).*
- *La gravedad de la enfermedad puede variar ya que la dosis de mitocondrias anormales puede no ser la misma en diferentes tejidos. Una mezcla de mitocondrias genéticamente normales y anormales en los tejidos se denomina* ***heteroplasmia***.

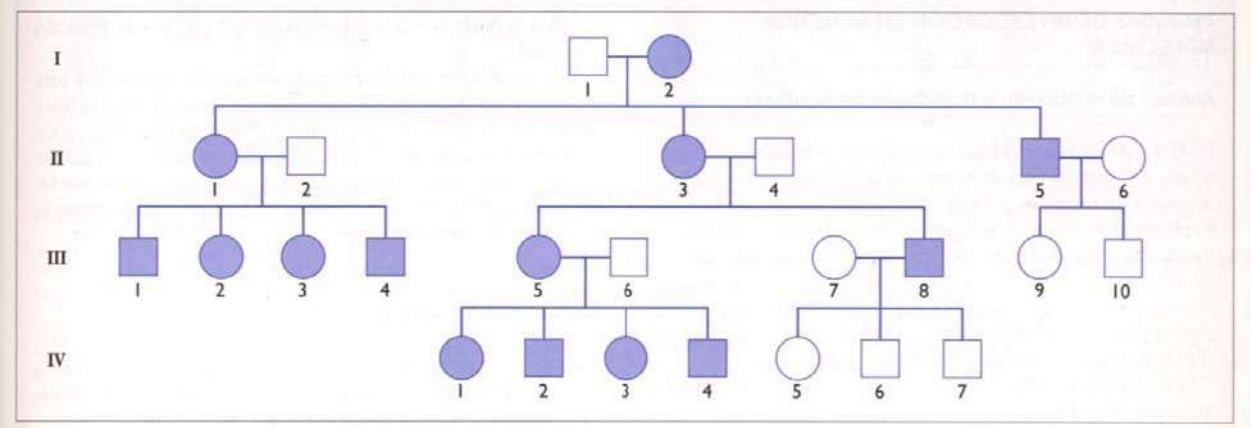


Fig. 6.26 Árbol genealógico típico de herencia mitocondrial.

Existen muchos trastornos en los cuales los factores genéticos juegan sólo un papel parcial

Los términos **poligénico** y **multifactorial** suelen emplearse como sinónimos para referirse a un tipo de herencia. Sin embargo:

- Las enfermedades poligénicas se deben a la interacción de varios genes distintos, cada uno con su ligero efecto sobre el fenotipo. El cuadro clínico final es la suma de los efectos de todos los genes.
- Las enfermedades multifactoriales se deben a una combinación de factores genéticos (a menudo poligénicos) y ambientales. Se cree que la dotación genética produce la predisposición a una enfermedad y los factores ambientales actúan como desencadenantes.

Muchas enfermedades que presentan una elevada incidencia en ciertas familias, pero en las que no puede reconocerse ningún patrón hereditario (**tendencia familiar**) son enfermedades con herencia poligénica o multifactorial. Este tipo de enfermedades es frecuente, entre ellas se encuentran malformaciones congénitas presentes al nacer (p. ej., labio leporino, paladar hendido, *fig. 6.27),* algunas malformaciones cardiacas congénitas y enfermedades que se manifiestan en la infancia, la adolescencia y la vida adulta (p. ej., psoriasis, véase pág. 134), diabetes mellitus (véase pág. 504), hipertensión (véase pág. 134), enfermedades atópicas, esquizofrenia, psicosis maniacodepresiva, artritis reumatoide (véase pág. 490) o gota (véase pág. 491). En la mayor parte de los casos no se conoce la naturaleza y localización de los genes anormales.

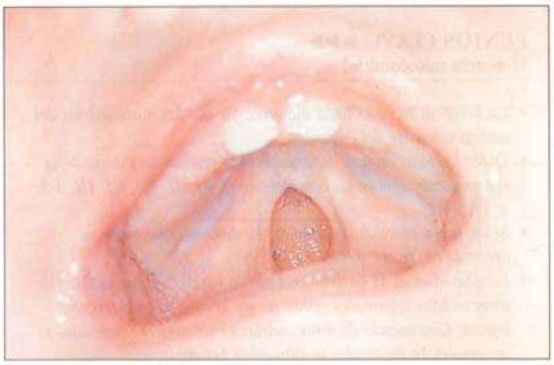


Fig. 6.27 Paladar hendido.

GENÉTICA MOLECULAR Y ENFERMEDAD

Las técnicas de biología molecular han hecho posible la investigación genética

La genética molecular moderna, con el aislamiento de ADN, la fragmentación con enzimas de restricción y las sondas de genes específicos, tiene numerosas aplicaciones en la medicina clínica. Si se conoce el gen responsable de una enfermedad, pueden detectarse anomalías de su estructura en los individuos y establecerse la presencia de una mutación. En casos de enfermedades familiares en las que no se conoce la anomalía genética, es posible analizar la relación de la enfermedad con regiones cromosómicas específicas, y aislar finalmente el gen responsable.

El objetivo último del estudio de la genética molecular de las enfermedades es el de desarrollar técnicas de terapéutica genética para reparar o complementar el gen defectuoso y prevenir así la enfermedad.

TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EN GENÉTICA MOLECULAR

Análisis de restricción y manchado de Southern

El ADN, generalmente obtenido de leucocitos sanguíneos, es digerido con una endonucleasa de restricción. Los fragmentos resultantes se separan mediante electroforesis en un gel de agarosa, en el que los fragmentos más pequeños migran más lejos. Estos fragmentos son transferidos a una membrana de nylon tras su desnaturalización en álcali mediante absorción capilar (manchado de Southern o *Southern blotting*). A continuación se aplica una sonda genética para una secuencia genética conocida sobre la membrana de nylon y se compara el patrón de hibridación resultante con los normales.

Para analizar el ADN en busca de un gel anormal se emplean dos métodos principales:

1. Un cambio en un gen puede introducir o eliminar un lugar de restricción, modificando el tamaño de los fragmentos de ADN que se hibridan con una sonda específica.

Este análisis sólo puede aplicarse en anomalías genéticas en las cuales se conoce el cambio de base causante de una mutación que modifica el lugar de restricción para una enzima de restricción determinada. Esta técnica se usa para buscar la mutación en el gen de la ß-globina causante de la enfermedad de células falciformes. Esta mutación nace desaparecer un lugar para la enzima de restricción MstII, por lo que, en vez de cortar el gen de la ß-globina en tres pequeños fragmentos, como sucede con el gen normal, lo hace en sólo dos piezas. Al sondar el ADN digerido resultante con una sonda de ADNc para el gen de la ß-globina se observa que, en contra de lo habitual, la pérdida del lugar de corte produce un gran fragmento anormal de ADN que se híbrida con la sonda.

2. Puede crearse una sonda de ADN sintética, típicamente de 15-20 pares de bases (oligonucleótidos), complementaria del gen normal, y una segunda sonda complementaria del gen con la mutación puntual.

Bajo condiciones estrictas, la mutación puntual es suficiente para impedir la hibridación con la sonda normal, lo que permite la hibridación con la sonda del gen mutante. Por desgracia, estos procesos son técnicamente difíciles y debe conocerse la mutación exacta. En la práctica, es frecuente que una anomalía genética sea heterogénea en términos de mutaciones, lo que limita drásticamente la utilidad de esta técnica.

La reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (*fig. 6.28*), que se emplea para amplificar la secuencia génica en la que se está buscando una mutación, es una técnica más rápida que el *Southern blotting*).

Debe conocerse la secuencia del gen normal, para que puedan crearse cebadores que se unan al gen en uno de sus extremos. La ADN polimerasa se emplea para prolongar el cebador a lo largo del molde de ADN normal. A diferencia del análisis con una sonda específica oligonucleotídica, en el que debe conocerse la mutación

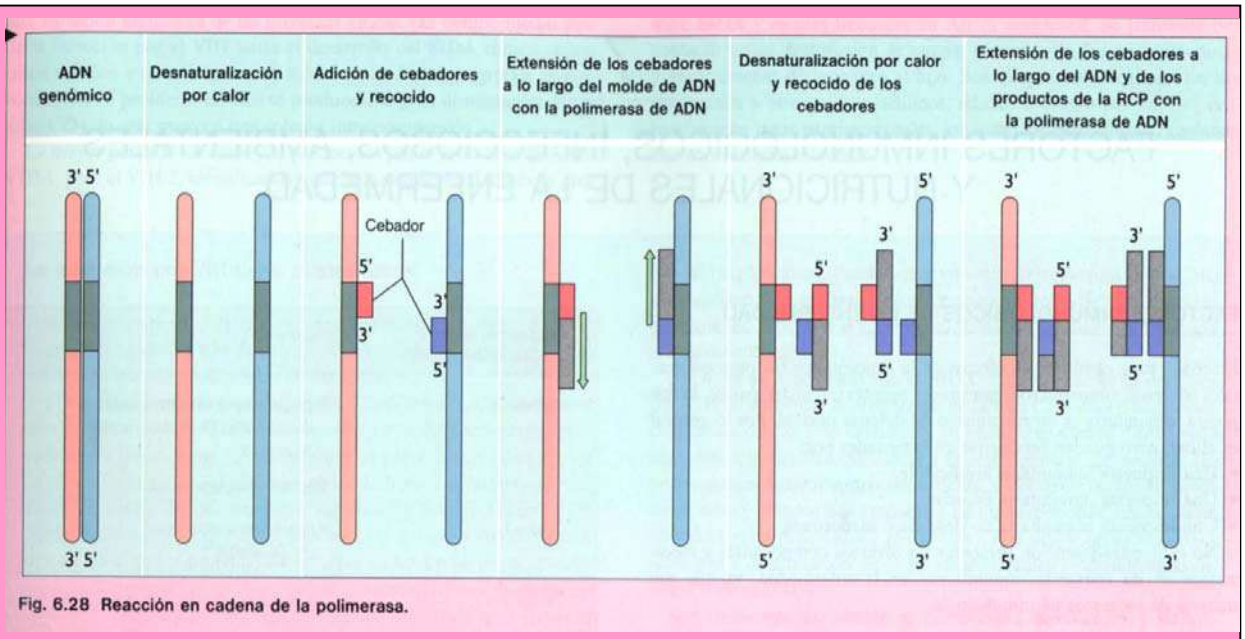


Fig. 6.28 Reacción en cadena de la polimerasa.

concreta que se busca, en la técnica de RCP la secuencia genética entre los cebadores se amplificará sea cual sea la mutación. Ciclos repetidos de amplificación producen millones de copias de la región genética entre los cebadores.

Si una mutación afecta a un lugar de restricción, los productos de la RCP pueden ser digeridos y sondados del mismo modo que se hace con todo el ADN celular. Otra alternativa es la de secuenciar y comparar los fragmentos de RCP, que representan un enorme número de copias del gen celular original, con la secuencia génica normal. En comparación con los problemas técnicos que se plantean para secuenciar el ADN nativo, lo que hay que vencer para secuenciar los productos de la RCP no son tan arduos.

Análisis de ligamento

Cuando se sabe que una enfermedad es familiar pero se desconocen los productos génicos y su patogenia, puede emplearse e análisis de ligamento para encontrar la parte de un cromosoma determinado asociada a la enfermedad. Una vez identificada, la región cromosómica de interés puede ser clonada a partir de individuos afectados y secuenciada para encontrar el gen específico responsable.

Este procedimiento ha logrado un éxito espectacular en la búsqueda de los genes de enfermedades como la fibrosis quística, la poliquistosis renal del adulto, la distrofia muscular de Duchenne, la neurofibromatosis, la enfermedad de Alzheimer familiar, la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica y la enfermedad de la neurona motora familiar. Una vez identificado el gen se puede predecir e identificar su producto proteico. Esta táctica de ir de la enfermedad al cromosoma, al gen y a la proteína se ha denominado «genética inversa» ya que, anteriormente, lo habitual era buscar los genes después de conocer y caracterizar su producto proteico.

El análisis de ligamiento exige conocer qué cromosomas se ha heredado en los individuos afectados y no afectados de una familia. Un punto de partida fundamental en este estudio es la identificación de árboles genéticos amplios mediante la genética clásica.

Entre 1 de cada 250 y 1 de cada 500 bases del genoma humano es polimórfica, es decir, que en la población normal existen versiones alternativas. Estas variaciones se dan principalmente en las regiones no codificadoras, pero sirven para crear o eliminar lugares de restricción de una de las muchas enzimas de restricción específicas que cortan el ADN en fragmentos según las bases presentes a cada lado del corte. Los fragmentos de ADN generados a partir de diferentes individuos por una enzima de restricción son, por tanto, de diferentes longitud, y esto constituye la base de la detección de polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción (PLFR).

A partir de biblioteca de secuencias de ADN estudiadas mediante *Southern blotting* se han obtenido sondas que detectan PLFR distribuidos por todos los cromosomas. Estas sondas se aplican a los fragmentos de restricción del ADN de la familia investigada y se comprueba la segregación de la enfermedad, junto con la segregación de un PLFR. Una vez encontrado un ligamiento con una sonda concreta, el estudio genealógico indica hasta que punto la sonda esta ligada a la enfermedad. Una vez localizada una zona de un cromosoma otros marcadores más cercanos al gen pueden ser aislados y utilizados, hasta que sea factible clonar la región cromosómica implicada y secuenciar laboriosamente la región hasta encontrar el gen. Estos estudios no son fáciles. Incluso marcadores fuertemente ligados se localizan con frecuencia a más de un millón de bases de distancia del gen buscado.

7

FACTORES INMUNOLÓGICOS, INFECCIOSOS, AMBIENTALES Y NUTRICIONALES DE LA ENFERMEDAD

FACTORES INMUNOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD

Diseñada para combatir los efectos de la invasión por factores ambientales adversos, como microorganismos y agentes químicos tóxicos, la respuesta inmunitaria es un mecanismo de defensa normal. Por lo general es eficaz, pero pueden producirse enfermedades por:

- Una respuesta inmunitaria insuficiente.
- Una respuesta inmunitaria excesiva.
- Una respuesta inmunitaria no deseada o inadecuada.

No es nuestra intención presentar los diversos componentes y mecanismos de las respuestas inmunitarias en la enfermedad, ya que son materia de los textos de inmunología.

RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS INSUFICIENTES

Los estados de inmunodeficiencia pueden producir respuestas inmunitarias insuficientes. Existen dos tipos de síndromes de inmunodeficiencia:

Inmunodeficiencia primaria, presente al nacer y generalmente debida a un trastorno genético (*fig. 7.1*).
Inmunodeficiencia secundaria, adquirida como consecuencia de un tratamiento farmacológico o un proceso patológico (*fig. 7.2*).

El SIDA llegará a ser la causa más frecuente de inmunodeficiencia

El SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) produce una grave alteración del sistema inmunitario mediado por células. En síntesis, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) destruye los linfocitos CD4 y disminuye el cociente de células T colaboradoras/supresoras en la sangre. El virus entra en las células T, se une a las moléculas CD4 de superficie y se hace cargo del metabolismo celular para sintetizar nuevos virus. Éstos se componen de varias proteínas principales, que pueden emplearse para el diagnóstico.

Frente a las células infectadas por el virus se produce una respuesta inmunológica, con componentes tanto humoral como celular. Esta res puesta inicialmente contiene la infección pero no la elimina. Tras varios años, la respuesta inmunitaria deja de controlar la infección debido a una variación

Componente anormal del sistema inmunitario	Ejemplo
Anticuerpos	Hipogammaglobulinemia ligada a X (enfermedad de Bruton: recesiva ligada a X) Deficiencia aislada de IgA
Células T	Aplasia tímica (síndrome de DiGeorge)
Células B y T	Varias inmunodeficiencias combinadas graves • Tipo suizo (autosómica recesiva) • Deficiencia de adenosinadeaminasa (autosómica recesiva) • Recesiva ligada a X
Fagocitos	Enfermedades granulomatosas crónicas
Complemento	Deficiencia de C2, C4

7.1 Estados de inmunodeficiencia primaria.

Principales causas de inmunodeficiencia secundaria
Edad avanzada
Malnutrición crónica
Neoplasias diseminadas
Enfermedades metabólicas (diabetes insuficiencia hepática crónica, insuficiencia renal crónica)
Quimioterapia: terapia citotóxica terapia esteroidea
Esplenectomia (septicemia neumocócica)
SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

Fig. 7.2 Principales causas de inmunodeficiencia secundaria.

antigénica de las proteínas víricas. (El tiempo medio desde la infección por el VIH hasta el desarrollo del SIDA clínico en los casos debidos a transfusión es de 4,5 años. En los otros grupos es desconocido.) Al proliferar el virus se produce una gran disminución de células CD4, lo que provoca una intensa inmunosupresión.

La mayor parte de los casos son producidos por el retrovirus de ARN VIH-1, pero el VIH-2, identificado inicialmente en Senegal, también produce SIDA y es más frecuente en África occidental. Se transmite por contacto sexual, transfusión de sangre, consumo de drogas intravenosas y verticalmente de la madre al hijo. Son grupos de alto riesgo los homosexuales y bisexuales masculinos, adictos a drogas por vía i.v., centroafricanos y sus parejas sexuales, así como los hemofílicos transfundidos con material infectado.

La infección por VIH tiene cuatro fases

Tras la infección por VIH, se observan cambios en el número de linfocitos T circulantes y en la presencia de antígeno y anticuerpo VIH (*fig. 7.3*) según las cuatro fases de infección.

1. **Infección primada (seroconversión).** Tras la infección, transcurre un periodo medio de 2 meses antes de que se detecten anticuerpos contra el VIH en la sangre. Se produce una replicación vírica rápida en todos los órganos (el antígeno p24 del virus es detectable en sangre) y se desarrolla una respuesta inmunitaria, con gran número de células CD8 en la sangre dirigidas contra el antígeno vírico. Alrededor del 50% de los pacientes desarrollan un síndrome gripal, exantemas o linfadenopatías en este momento, asociado a una disminución transitoria de linfocitos CD4. Las pruebas de anticuerpos frente al VIII se hacen positivas hacia las 6 semanas de infección.

2. **Fase asintomática (periodo de incubación).** Las personas afectadas presentan anticuerpos frente al VIH en la sangre pero, por lo demás, permanecen asintomáticas. Son infecciosas y pueden transmitir la enfermedad. La duración de esta fase es incierta. Existe hipergammaglobulinemia policlonal y gran número de células CD8 frente a los antígenos víricos en sangre; el número de células CD4 permanece dentro del rango normal. Puede haber síntomas relacionados con la falta de regulación inmunitaria como empeoramiento de una psoriasis preexistente, foliculitis o eccema, o desarrollo de una trombocitopenia autoinmunitaria.

3. **Complejo relacionado con el SIDA.** En esta fase de la infección por VIH, al aumentar la proporción de células CD4 infectadas, la función de las células T se deteriora y su número en sangre disminuye a unas 400 células/µlitro. Se asocia a malestar general inespecífico, fiebre prolongada durante más de 3 meses, sudoración nocturna, pérdida de peso y diarrea. Son frecuentes las linfadenopatías generalizadas (linfadenopatía generalizada persistente), con signos hematológicos y serológicos de alteración de la inmunidad celular, y disminución del número de células T.

Son frecuentes las infecciones por hongos superficiales, y las causadas por gérmenes patógenos como *Salmonella* y *Haemophilus* son graves. Igualmente, aumenta el riesgo de infecciones ginecológicas como candidiasis y enfermedad inflamatoria pélvica. La incidencia de neoplasia del cérvix intraepitelial (véase pág. 366) aumenta por una mayor susceptibilidad para la infección por el virus del papiloma humano.

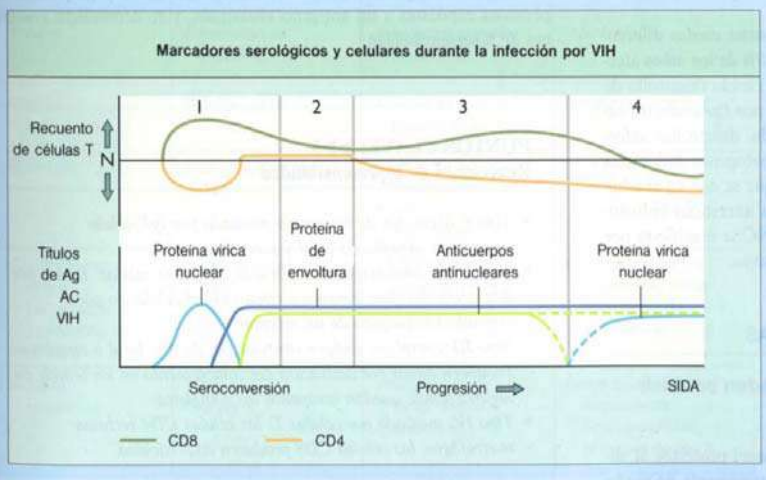


Fig. 7.3 Marcadores serológicos y celulares de la infección por VIH
La gráfica relaciona el número de células T y la fase de infección por VIH. 1: de seroconversión, 2: asintomática, 3: de complejos relacionados con el SIDA, 4: SIDA. En algunos, pero no en todos, los pacientes con infección progresiva por VIH se produce una disminución de anticuerpos frente al núcleo vírico (core), seguida de un aumento del antígeno de dicho núcleo.

SIDA. En la última fase de la infección por VIH se desarrolla una inmunodeficiencia completa, con complicaciones como infecciones oportunistas, infección por VIH del sistema nervioso central y desarrollo de neoplasias. Además son más frecuentes y clínicamente más graves las infecciones por organismos no oportunistas. Las células CD8 positivas frente al VIH se hacen indetectables en sangre. El tipo de infecciones oportunistas puede relacionarse con el grado de pérdida de células CD4, como muestra la *figura 7.4*.

La infección del sistema nervioso central por el VIH produce una encefalitis que origina un síndrome con lentitud motora, pérdida cognitiva y medulopatía en las últimas fases de la infección por VIH (véase pág. 412).

La aparición de neoplasias es frecuente en la infección por VIH avanzada.

- El sarcoma de Kaposi produce tumores amoratados en cualquier órgano, pero sobre todo en la piel. Se cree que deriva de una célula endotelioide (véase pág. 142).
- Son frecuentes los linfomas de alto grado de células u; incluidos los linfomas primarios del sistema nervioso (véase pág. 279).
- Pueden surgir carcinomas invasivos del cérvix a causa de la infección por el virus del papiloma humano (véase pág. 368).

Células CD4 en sangre (límite inferior normal 450-500 células/µlitro)	Aumento del riesgo de infección oportunista
Menos de 300 células/µlitro	Posible reactivación de tuberculosis y sífilis
Menos de 200 células/µlitro	Neumonía por *Pneumocystis carinii* Toxoplasmosis cerebral Infecciones fúngicas sistémicas, incluidas la meningitis criptocócica y la histoplasmosis Leucoencefalopatía multifocal progresiva por infección del SNC por papovavirus
Menos de 150 células/µlitro	Infecciones por *Mycobacterium avium*
Menos de 50 células/µlitro	Infección por citomegalovirus Infestaciones parasitarias intestinales

Fig. 7.4 Infecciones oportunistas en el SIDA.

Los niños con SIDA muestran diferencias clínicas respecto a los adultos

Los niños con VIH por transmisión vertical muestran ciertas diferencias clínicas respecto a los adultos. Alrededor del 25% de los niños afectados mueren durante su primer año de vida, con rápido desarrollo de inmunodepresión, generalmente por una neumonía por *Pneumocystis carinii*. El 75%, con una enfermedad más prolongada, desarrollan infecciones bacterianas graves, tanto por gérmenes patógenos habituales como por infecciones oportunistas similares a las que se dan en el adulto. El 50% de los niños afectados sufren neumonía intersticial linfocítica, aunque es rara en el adulto. La infección del SNC se manifiesta por retraso del desarrollo y anomalías motoras progresivas.

RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS EXCESIVAS

Las respuestas inmunitarias excesivas pueden producir reacciones de «hipersensibilidad»

Aunque los mecanismos inmunitarios ejercen un papel protector al eliminar los agentes lesivos, pueden amplificarse anormalmente de modo que la respuesta sea dañina en vez de beneficiosa. Estas respuestas inmunes excesivas pueden producir una reacción grave y perjudicial en personas expuestas a un antígeno «habitual», y se denominan **reacciones de hipersensibilidad**.

PUNTOS CLAVE:
Reacciones de hipersensibilidad

- *Tipo I: liberación de histamina mediada por IgE/célula plasmática. Anafilaxia local y sistémica.*
- *Tipo II: los anticuerpos se unen a la superficie celular. Daños por activación del complemento o citotoxicidad celular, o por estimulación/bloqueo de un receptor.*
- *Tipo III: complejos antígeno-anticuerpo, de tipo local o circulante. Producen daños por activación del complemento en los tejidos en lugares donde quedan atrapados los complejos.*
- *Tipo IV: mediado por células T: las células CD4 reclutan macrófagos; las células CD8 producen citotoxicidad.*

La reacción de hipersensiblidad han sido divididas en cuatro tipos, conocidos como respuestas de tipo 1, II, III y IV. Es importante saber que en una enfermedad puede estar implicado más de un mecanismo inmunológico. Aunque es posible identificar una respuesta de hipersensibilidad predominante en las enfermedades inmunitarias, casi siempre participan también otros aspectos de la red de respuestas inmunitarias. En los capítulos de la segunda parte de este libro dedicados a la patología especial veremos algunos ejemplos de enfermedades de hipersensibilidad.

RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS INADECUADAS

Las respuestas inmunitarias inadecuadas más importantes producen enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son el resultado de la producción por el organismo de una respuesta inmunitaria frente a sus propios tejidos o componentes tisulares. A veces la respuesta inmunitaria se realiza con anticuerpos (autoanticuerpos) y en otros casos es mediada por células. En muchos casos la lesión celular es una respuesta citotóxica mediada por células, con formación de anticuerpos anormales frente a constituyentes internos de la célula. Estos anticuerpos no son, por si mismos, destructivos para las células, y resultan útiles para el diagnóstico y la clasificación de algunas enfermedades inmunitarias.

Se ha observado que en las enfermedades autoinmunes se han anulado los mecanismos normales que aseguran la tolerancia de los antígenos propios. Sabemos que algunas enfermedades autoinmunes poseen un componente genético, por ejemplo, ciertas enfermedades se asocian a determinados tipos de HLA (véase pág. 105). En otros casos, una enfermedad autoinmune puede ser desencadenada por una infección microbiana, aunque no se conoce bien el mecanismo subyacente.

Las enfermedades autoinmunes pueden ser específicas de un órgano en particular o afectar a muchos tejidos

En algunos casos las respuestas autoinmunes están dirigidas contra un solo componente de un solo tejido (**enfermedad autoinmune específica de órgano**) pero, con mayor frecuencia, lo están contra un componente tisular presente en muchos órganos y tejidos en todo el organismo (**enfermedad autoinmune no específica de órgano**).

Órgano	Enfermedad	Autoanticuerpo asociado	Comentarios
Piel	Vitiligo		Hipopigmentación
Tiroides	Enfermedad de Graves	Anticuerpos estimul. del tiroides Anticuerpos estimul. del crecim. tiroideo	Hipertiroidismo producido por una respuesta de hipersensibilidad estimulante de tipo III
Tiroides	Enfermedad de Hashimoto	Anticuerpos específicos antitiroideos	Hipotiroidismo
Corteza suprarrenal	Enfermedad de Addison	Anticuerpos antiadrenales	Hipoadrenocorticismo
Estómago	Gastritis autoinmune (tipo A)	Anticuerpos frente al factor intrínseco y anticuerpos antiparietales	Anemia perniciosa
Células de los islotes pancreáticos (productoras de insulina)	Diabetes mellitus de tipo I	Anticuerpo frente a las células ß (insulina)	Diabetes mellitus por citotoxicidad celular frente a células a pancreáticas
Músculo esquelético	Miastenia grave	Anticuerpo frente a los receptores de acetilcolina	Fatiga muscular debido a respuesta de hipersensibilidad inhibidora de tipo III

Fig. 7.5 Enfermedades autoinmunes específicas de órgano.

Las enfermedades autoinmunes específicas de órgano pueden verse en la *figura 7.5*, aunque cada una de ellas se discutirá con mayor detalle en los capítulos correspondientes.

Existe una tendencia a que sean varios los órganos implicados en cada caso, lo que sugiere una predisposición general para este grupo de enfermedades.

A menudo se encuentran en la sangre autoanticuerpos dirigidos frente a tejidos. enfermos. En muchos casos no está claro si estos anticuerpos son patógenos. Sabemos que los individuos sanos producen pequeñas cantidades de anticuerpos contra ciertos componentes tisulares, pero no causan ningún daño. Por ejemplo, muchas personas poseen títulos bajos de anticuerpos contra el ADN nuclear, sin que se produzca lesión tisular alguna. Los títulos elevados de autoanticuerpos se acompañan casi siempre de un estado patológico.

Las **enfermedades autoinmunes no específicas de órgano** más importantes se resumen en la *figura 7.6* y todas ellas serán estudiadas con mayor detalle en otros capítulos. La afección multiorgánica es provocada a menudo por una lesión secundaria debida a los inmunes complejos circulantes. Por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico (LES), existen autoanticuerpos frente a componentes de los núcleos celulares, sobre todo ADN de doble cadena, que no son, por si mismos, lesivos para las células; pero al formarse complejos inmunes y depositarse en vasos sanguíneos, capilares glomerulares, piel, articulaciones, músculo esquelético y cerebro, se produce una lesión tisular. Este grupo de enfermedades suele denominarse en conjunto «conectivopatias», pues se manifiestan principalmente en los vasos sanguíneos y tejidos de sostén del organismo.

Enfermedad	Principales órganos afectados	Página
Lupus eritematoso sistémico	Piel, riñón, articulaciones, corazón, pulmón	véase pág. 496
Esclerosis sistémica progresiva y sus variantes	Piel, intestino, pulmón	véase pág. 499
Polimiositis y dermatomiositis	Músculo esquelético Piel	véase pág. 435
Enfermedad reumatoide	Articulaciones, pulmones. vasos de la circulación mayor	véase pág. 500

Fig. 7.6 Enfermedades autoinmunes no específicas de órgano.

Enfermedad	Autoanticuerpo relacionado con el diagnóstico de la enfermedad
Enfermedad de Hashimoto	Antimicrosómico, antitiroglobulina
Enfermedad de Graves	Frente al receptor de TSH
Diabetes mellitus de tipo I	Frente a las células de los islotes
Anemia perniciosa	Frente a las células apriétales, frente al factor intrínseco
Hepatitis crónica activa	Frente al músculo liso
Cirrosis biliar primaria	Antimitocondrial
Trombocitopenia autoinmune	Antiplaquetario
LES	Frente al ADN da doble cadena
Síndrome de Sjögren	Antirribonucleoproteínico
Eselerodermia	Anticentromérico
Enfermedad reumatoide	Factor reumatoide (frente a IgG)

Fig. 7.7 Autoanticuerpos en el diagnóstico de enfermedades

Medicina de laboratorio

En muchas enfermedades pueden detectarse autoanticuerpos en sangre (*fig. 7.7*). Aunque no siempre está claro si son los responsables de iniciar la lesión tisular, su detección en títulos elevados apoya el diagnóstico de algunas de estas enfermedades (*fig. 7.8*). Los siguientes se correlacionan estrechamente con las enfermedades indicadas. Sin embargo, no es rara la presencia de varios autoanticuerpos positivos y, en algunas enfermedades, hay solapamiento clínico y patológico.

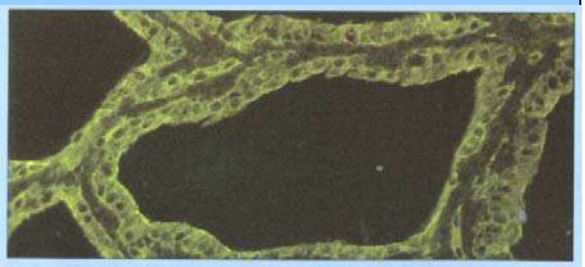


Fig. 7.8 Tiroiditis de Hashimoto. Corte con criostato de tiroides humano no fijado, teñido con suero marcado de un paciente con enfermedad de Hashimoto.

Las respuestas inmunitarias impiden el trasplante de órganos de un individuo a otro

El trasplante de órganos es cada vez más usado para tratar enfermedades irreversibles de riñón, hígado, corazón, pulmón y médula ósea. Por desgracia, la acción del sistema inmunitario puede destruir el tejido trasplantado, proceso denominado **rechazo del trasplante**. Para aumentar sus posibilidades de supervivencia, los antígenos del injerto y del receptor deben ser similares.

Tras los grupos sanguíneos, el tipo más importante de antígenos en la inmunología de trasplantes son los antígenos de histocompatibilidad, antígenos asociados a leucocitos humanos (**antígenos HLA**). Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos del injerto son especialmente ricas tanto en antígenos IILA como de grupo sanguíneo, por lo que los vasos son una diana importante pasa la respuesta inmunitaria del receptor frente a un aloinjerto trasplantado. Los efectos del rechazo se estudiarán en relación con los trasplantes de riñón (véase pág. 340), corazón (véase pág. 155) y médula ósea (véase pág. 297).

INFECCION Y ENFERMEDAD

En esta sección presentamos una sinopsis de la respuesta del organismo frente a la infección. Queda fuera de los objetivos de este libro la descripción pormenorizada de los muchos tipos de microorganismos y parásitos que pueden originar enfermedades en el hombre. Remitimos al lector a los textos de microbiología y parasitología para más detalles sobre taxonomía y características en cultivo. En los capítulos de patología especial de este libro se presentan ejemplos de enfermedades infecciosas específicas importantes.

Para prevenir las infecciones hay mecanismos de defensa específicos e inespecíficos

El organismo posee mecanismos de defensa inespecíficos y específicos que previenen la entrada de gérmenes a los tejidos y la producción de infecciones.

Los mecanismos de defensa inespecíficos juegan un papel importante en la prevención de las infecciones, la *figura 7.9* resume las principales formas de ruptura de esas barreras.

La respuesta inflamatoria aguda (véase cap. 5) es capaz de inmovilizar y destruir muchos tipos de organismos infecciosos de forma inespecífica.

El sistema inmunitario es capaz de organizar una respuesta frente a infecciones por mecanismos humoral y celular, ya que gérmenes diferentes son neutralizados por diferentes mecanismos.

Barreras frente a la invasión	Predisposición a la infección
Queratina cutánea	Heridas, picaduras de insecto
Secreciones glandulares a IgA, por ejemplo. en intestino y pulmones	Disminuye en la deficiencia aislada de IgA (*fig. 7.1*)
Flujos de secreciones, por ejemplo, en las vías respiratorias	Disminuye con el tabaquismo Disminuye en la fibrosis quística (véase pág. 191). Disminuye en los síndromes de cilios inmóviles (véase pág. 191).
Bacterias comensales, por ejemplo, en vagina e intestino	Cambian con la antibioterapia

Fig. 7.9 Barreras frente a la invasión bacteriana.

La diseminación de la infección puede producirse por varias vías

Cuando un agente infeccioso penetra en el organismo, no suele permanecer en el lugar de entrada, sino que se extiende a otros tejidos a través de varias vías posibles.

- **Diseminación local.** Esta vía es facilitada por la destrucción de los tejidos locales, especialmente si el germen produce exotoxinas.
- **Diseminación linfática.** Los gérmenes pueden ser llevados por macrófagos a los ganglios linfáticos o entrar en la corriente linfática. La tumefacción de los ganglios linfáticos puede deberse a la generación de una respuesta inmunitaria, pero también a la propia infección por el germen.
- **Diseminación hematógena.** Los gérmenes pueden viajar libremente por el plasma (p. ej., muchas bacterias y el virus de la hepatitis B), o dentro de células como los monocitos (herpes, citomegalovirus, VIH, micobacterias). Se emplean varios términos para describir la diseminación hemática de un agente infeccioso. Viremia y bacteriemia describen, respectivamente, el transporte pasivo de virus y bacterias, sin multiplicación en el torrente sanguíneo. El término «septicemia» se emplea cuando existen manifestaciones sistémicas intensas de bacteriemia, con multiplicación de los gérmenes en el torrente sanguíneo. Esto generalmente provoca un síndrome de shock tóxico.
- **Diseminación por fluidos corporales.** Se produce en las cavidades pleural y abdominal y es un signo importante de peritonitis e infecciones pleurales.

- **Diseminación neural.** El virus de la rabia y el de la varicela zóster producen infección viajando a lo largo de los nervios.

INFECCIONES BACTERIANAS

La patogenicidad bacteriana depende tanto de factores del germen como de la respuesta del huésped

Por patogenicidad se entiende la capacidad de un organismo para producir enfermedad. Las bacterias patógenas pueden producir daños de varias maneras:

- Las bacterias pueden producir **exotoxinas** que lesionan directamente células y tejidos.
- Las bacterias pueden liberar **endotoxinas** que causan enfermedades sistémicas.
- Las bacterias pueden producir toxinas que afectan funcionalmente a las células sin provocar su muerte.
- Los productos bacterianos pueden estimular directamente una reacción inflamatoria aguda.
- Los antígenos bacterianos estimulan una reacción de hipersensibilidad de tipo III por parte del huésped.
- Los antígenos bacterianos desencadenan una respuesta inflamatoria crónica cuando estimulan una reacción de hipersensibilldad de tipo IV.

Con frecuencia coinciden varios de estos factores y un mismo germen produce lesiones a través de diversos mecanismos.

Síndrome del shock endotóxico

Las endotoxinas bacterianas derivan del componente lipopolisacárido (LPS) de la pared externa de la célula bacteriana. Las endotoxinas más importantes son las producidas por organismos gramnegativos como *Escherichia coli, Proteus y Pseudomonas aeruginosa.* Producen efectos locales, pero los trastornos más importantes son los asociados a una septicemia gramnegativa, en la cual la liberación de gran cantidad de endotoxina en el torrente sanguíneo provoca el **síndrome de shock endotóxico**. Sus consecuencias se resumen en la *fig. 7.10*.

- Se estimula la producción de TNF-α por los macrófagos.
- Los neutrófilos. se activan y adhieren al endotelio.
- El endotelio se activa y libera óxido nítrico, lo que produce vasodilatación.
- El LPS activa el factor XII, que a su vez activa de forma secundaria el sistema de coagulación/fibrinolisis, el de las cininas y el del complemento.

Los principales síntomas clínicos son hipotensión profunda dificultad respiratoria, hipoxia tisular y acidosis sistémica. El síndrome puede producir la muerte en unas horas y se complica con alteraciones pulmonares secundarias, que forman el llamado «síndrome de dificultad respiratoria del adulto» (SDRA) (véase pág. 174). Si el paciente sobrevive, suele desarrollar con frecuencia insuficiencia renal y hepática. La activación generalizada de mediadores de la inflamación por todo el sistema circulatorio ha hecho que se acuñe el término de «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» (SRIS).

Recientemente se han empleado terapéuticamente anticuerpos dirigidos frente al LPS, con el fin de bloquear sus efectos en los estados septicémicos. También se han usado anticuerpos monoclonales para neutralizar IL-1 y TNF circulantes, evitando así sus efectos nocivos.

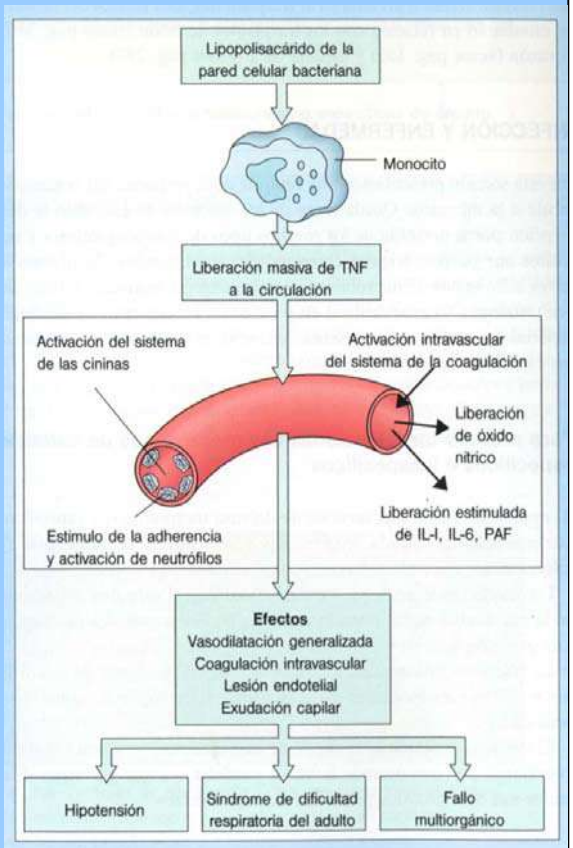


Fig. 7.10 Patogenia del síndrome de shock endotóxico.

Algunas bacterias tienen tendencia a formar pus y se denominan piógenas

Algunas bacterias producen una reacción inflamatoria aguda especialmente intensa que provoca necrosis tisular. Esto se debe a la presencia de factores químicos en la pared bacteriana que son quimiotácticos para los neutrófilos. La zona necrótica infectada es licuada por acción de las enzimas liberadas al morir esos neutrófilos y se convierten en una masa semilíquida homogénea formada por tejido muerto, neutrófilos vivos y muertos y bacterias vivas y muertas, todo ello flotando en el componente líquido del exudado. La combinación de tejido necrótico, exudado inflamatorio agudo y bacterias forma un material semilíquido conocido como **pus**. Por ello, a los gérmenes causales se les denomina **bacterias piógenas**.

Algunas bacterias producen una respuesta inflamatoria granulomatosa crónica

Algunos gérmenes no estimulan una respuesta inflamatoria aguda. En su lugar, se produce una reacción de hipersensiblidad de tipo IV y la respuesta tisular resultante es una inflamación granulomatosa (véase pág. 75), como en el ejemplo de la TB pulmonar (véase pág. 76).

Los principales microorganismos cuya infección provoca una respuesta granulomatosa son:

- TB, causada por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Lepra, causada por *Mycobacterium leprae*.
- Otras infecciones micobacterianas.
- Sífilis (*fig. 7.11*) y otras infecciones por espiroquetas.
- Infección por *Yersinia enterocolitica*.
- El germen de la enfermedad por arañazo de gato (véase pág. 273).

La sífilis provoca una inflamación crónica con hipersensibilidad de tipo IV

La sífilis es causada por una espiroqueta, el *Treponema pallidum*, que se transmite principalmente por contacto sexual. El organismo llega al punto de inocularse, habitualmente los genitales, y produce la lesión primaria, conocida como **chancro**. Luego se disemina por muchos órganos a partir del lugar de inoculación. Se genera una respuesta inmune y la infección primaria se cura pero, a partir de entonces, la enfermedad se convierte en un estado inflamatorio crónico que afecta a muchos órganos. Puede realizarse pruebas serológicas para detectar la infección.

La enfermedad suele dividirse en las cuatro fases que se exponen a continuación:

1. **Sífilis primaria.** Se forma un nódulo (chancro) inflamatorio crónico en la piel o mucosa del lugar de entrada del germen (habitualmente pene, vulva o cerviz). Una o dos semanas después del contacto se produce un infiltrado abundante con células inflamatorias crónicas, especialmente linfocitos y células plasmáticas. El chancro se ulcera y puede producirse una tumefacción indolora de los ganglios linfáticos locales. El chancro contiene muchas espiroquetas y es muy contagioso. Mucho antes de desarrollarse la lesión primaria los gérmenes han emigrado a los ganglios linfáticos regionales y a todo el organismo a través de la sangre. Con frecuencia la lesión primaria pasa inadvertida para el paciente.

2. **Sífilis secundaria.** Esta fase se produce típicamente de 1 a 3 meses después del inicio de la infección y se debe a la diseminación del microorganismo a muchas partes del cuerpo. Los síntomas más evidentes son: uno de los diversos **exantemas cutáneos** (generalmente un exantema macular difuso marrón cobrizo)=, afección de mucosas, con formación de úlceras en la mucosa bucal (**úlceras en rastro de caracol**), úlceras superficiales en la mucosa genital y, con frecuencia, formación de verrucosidades alrededor de los genitales (**condillos planos**). Esta segunda fase no sólo es más infecciosa, con gran cantidad de gérmenes en las lesiones ulceradas y verrucosas, sino que en ella el microorganismo es más fácilmente transmisible. Puede producirse una tumefacción generalizada de ganglios linfáticos, con numerosos microorganismos en su interior. Esta fase dura normalmente de 4 a 12 semanas.

3. **Sífilis latente.** En esta fase el paciente permanece asintomático pero sigue albergando la infección. Durante este período puede reproducirse una sífilis secundaria.

4. **Sífilis terciaria.** Se produce tras un período de latencia, habitualmente después de 3 a 30 años. Afecta a cerca de un tercio de los pacientes no tratados. Hay dos patrones histológicos principales:

- En los vasos pequeños prolifera la capa íntima, con infiltración de células plasmáticas a su alrededor (endarteritis obliterante). Esto produce lesión tisular por falta de riego sanguíneo. Su principal consecuencia es el desarrollo de un **aneurisma de la aorta torácica** (*fig. 7.11*).

- Una respuesta inmune celular de tipo IV provoca la aparición de zonas de necrosis en diversos tejidos. Estas zonas de necrosis, conocidas como «gomas», están rodeadas de macrófagos activados, fibroblastos y células linfoides, entre ellas, células plasmáticas.

En la *figura 7.12* se resumen los efectos principales de la sífilis terciaria.

La **sífilis congénita** se debe a la transmisión del microorganismo de una madre embarazada enferma al feto, lo que es causa de que muchos fetos nazcan muertos.

La multiplicación activa de los gérmenes en el feto produce un cuadro característico de hepatitis sifilítica, neumonía sifilítica y descamación cutánea, que causa una muerte prematura.

La osteocondritis y la pericondritis producen deformidades óseas, por ejemplo, deformación de las tibias (tibias en sable) y alteraciones del desarrollo de los huesos de la nariz, con presentación de un puente nasal aplastado (nariz en silla de montar). Puede haber también malformaciones dentarias.

Fig. 7.11 Aortitis y ateroma sifilíticos.
La inflamación aórtica causa destrucción parietal y dilatación en la región torácica.

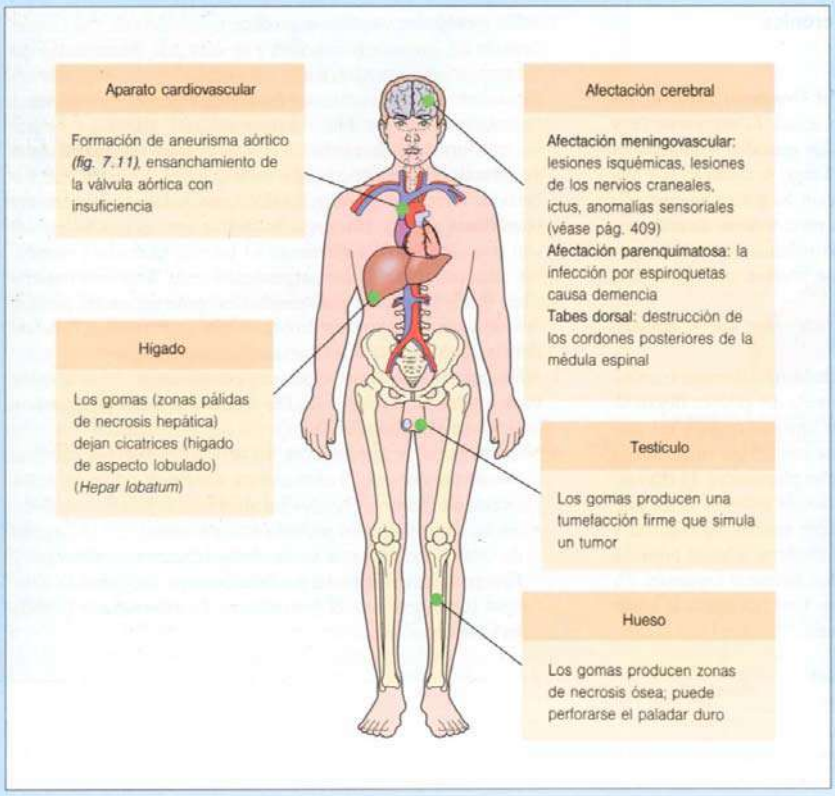


Fig. 7.12 Afectación sistémica en la sífilis terciaria. La sífilis afecta sobre todo a los vasos sanguíneos y el sistema nervioso.

INFECCIONES FÚNGICAS

Los hongos son ubicuos en el medio ambiente. Muchos viven sin causar daños en la superficie cutánea y otros son comensales en las superficies mucosas (p ej., boca y vagina), pero muy pocos son patógenos. Las infecciones por hongos patógenos pueden clasificarse según el tipo de afección:

- Infecciones fúngicas superficiales y profundas de la piel (véanse págs. 455 y 456).
- Infecciones de las superficies mucosas.
- Infecciones pulmonares por hongos inhalados (véase pág. 165).
- Infecciones sistémicas por vía hemática.

La inmunosupresión es un factor predisponente importante para las infecciones por hongos.

Las principales infecciones fúngicas de importancia clínica son las debidas a: hongos dermatofiticos (piel), *Candida albicans* o Muguer (mucosas y sistémica), *Aspergillus* spp. (pulmonar y sistémica), zigomicosis (senos nasales), *Cryptococcus* (pulmonar y cerebral) e *Histoplasma* (pulmonar)

La reacción tisular frente a los hongos depende de la infección y la localización

Las posibles reacciones frente a una infección por hongos son:

- **Mínima reacción tisular.** Es un tipo especial de infección cutánea superficial por hongos dermatofíticos. Histológicamente la respuesta tisular es muy ligera, con dilatación de los vasos dérmicos y mínima acumulación de neutrófilos en la epidermis. *Criptococcus neoformans* suele producir mínima reacción tisular en pulmón y meninges, pero ello puede deberse al estado de inmunosupresión del paciente.
- **Reacción inflamatoria aguda.** Se observa principalmente en infecciones fúngicas primarias de mucosas, como las infecciones oral, esofágica y vaginal por *Candida.* Se produce dilatación vascular y un denso infiltrado de neutrófilos en el epitelio, a menudo con ulceración. En las primeras fases de la infección hematógena tiene lugar una reacción inflamatoria aguda, seguida generalmente de formación de microabscesos.
- **Reacción inflamatoria granulomatosa.** Una de las respuestas tisulares características frente a los hongos, que se observa especialmente en infecciones subcutáneas y algunas sistémicas, es el denominado «granuloma supurativo» En él hay una reacción neutrófila purulenta central, rodeada por una reacción granulomatosa histiocítica y de células gigantes. Los hongos suelen hallarse dentro del material neutrófilo purulento. Algunos hongos, especialmente las levaduras (p. ej., cromoblastomicosis), estimulan una reacción granulomatosa puramente histiocítica y de células gigantes, sin supuración.

INFECCIONES VÍRICAS

Los tres resultados principales de la infección vírica son muerte celular, proliferación celular e infección latente

Las enfermedades víricas más frecuentes se manifiestan produciendo muerte celular o estimulando la proliferación celular.

La **necrosis tisular** es la manifestación más habitual de las infecciones víricas. Puede deberse al efecto citopático directo del virus o al resultado del reconocimiento, por las defensas inmunitarias del huésped, de proteínas víricas en contacto con antígenos de clase I expresados. Por ejemplo, el herpes y la varicela producen ampollas cutáneas y lesiones mucosas debido a la muerte de células epiteliales, y la gripe produce necrosis de las células epiteliales de la mucosa respiratoria. La proliferación de los virus de la polio y la rabia mata neuronas, y los hepatocitos mueren al ser infectados por el virus de la fiebre amarilla.

La **proliferación celular** es estimulada por infecciones provocadas por capas de virus del papiloma humano (VPH), responsable de la proliferación de células epidérmicas en las verrugas víricas y de la proliferación del epitelio cervical al ser infectado por el virus del papiloma. Este grupo es importante porque se ha encontrado la relación entre infección por VPH y el desarrollo posterior de tumores epiteliales malignos. VPH inactiva el producto del gen p53, que normalmente impide la división celular.

La **infección latente** se observa en varias enfermedades en las que el virus se integra en el genoma del huésped. Más tarde puede producirse una reactivación de aquél y la provocación de episodios de necrosis celular. Por ejemplo, el virus del herpes zóster puede permanecer latente en los ganglios de las raíces dorsales y reactivarse provocando una lesión herpética. El virus desciende por los axones hasta la piel, donde la infección produce muerte celular y un doloroso exantema ampolloso. Del mismo modo, el herpes simple puede permanecer latente en células epiteliales y reactivarse produciendo lesiones activas en labios y genitales.

La replicación lenta del virus dentro de las células del huésped puede producir una infección persistente

En algunas situaciones el virus puede continuar replicándose en las células del huésped, donde evita las respuestas inmunitarias y puede causar, por tanto, infecciones persistentes. Tales infecciones pueden ser clínicamente asintomáticas y, dado que el individuo es contagioso, constituyen reservorios importantes para la propagación de la enfermedad. Por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está presente a niveles bajos como infección persistente en los individuos asintomáticos, y el virus de la hepatitis B puede permanecer en algunos casos como infección activa persistente.

Diagnóstico histológico de la infección vírica

Además de las técnicas microbiológicas, también es posible diagnosticar una infección vírica mediante el examen histológico de tejidos biopsiados. Esto es cada vez más importante porque infecciones víricas intensas pueden hacerse sintomáticas al producirse estados de inmunosupresión.

En muchas infecciones se producen **cuerpos de inclusión intracelulares**, por ejemplo, citomegalovirus (*fig. 7.13*), que pueden reconocerse con el microscopio óptico. Las principales inclusiones con utilidad diagnóstica se recogen en la *figura 7.14*.

La **inmunohistoquimica** para detectar proteínas víricas específicas se ha convertido en una gran ayuda para el diagnóstico, por ejemplo, la detección del herpes simple en biopsias de tejido necrótico cerebral puede confirmar un. diagnóstico de encefalitis herpética (véase pág. 411).

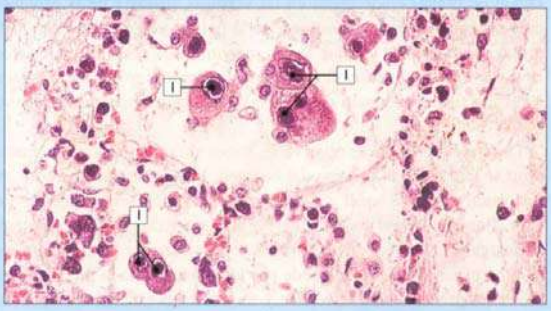


Fig. 7.13 Cuerpos de inclusión en una infección vírica. Estas células del pulmón de un paciente inmunosuprimido muestran grandes inclusiones intranucleares (I) producidas por el citomegalovirus.

La **hibridación *in situ*** para detectar genoma vírico es cada vez mas usada como ayuda para el diagnóstico. En algunos casos pueden detectarse diferentes subtipos de VPH en piel y lesiones de cérvix.

Las **técnicas de reacción en cadena de la polimerasa** (**RCP**), como en otros muchos campos de la patología, también pueden usarse para detectar un pequeño número de virus en una muestra de biopsia.

Virus	Cuerpo de inclusión
Citomegalovirus	Inclusión intranuclear rodeada por un halo
Rabia	Inclusiones citoplásmicas eosinófilas redondeadas (cuerpos de Negril)
Hepatitis B	Citoplasma «en vidrio esmerilado» en los hepatocitos
Molusco contagioso	Inclusiones citoplasmáticas eosinófilas
Herpes simple	Inclusiones intranucleares eosinófilas
Papovavirus	Inclusiones intranucleares basófilas

Fig. 7.14 Cuerpos de inclusión con utilidad diagnóstica en la infección vírica.

Las enfermedades por priones se deben a una proteína infecciosa

En una situación biológica excepcional, ciertas enfermedades del hombre y los animales parecen deberse a un agente infeccioso constituido por una sola proteína. Entre ellas: enfermedades del sistema nervioso, Creutzfeldt-Jakob y kuru en el hombre (véase pág. 412), scrapie en las ovejas y encefalopatía espongiforme bovina en el ganado vacuno. Se denominaban anteriormente enfermedades por virus lentos.

El agente infeccioso es una proteína normal del huésped, denominada **proteína prión**. Se halla en muchos tejidos y es una proteína asociada a la membrana de función desconocida. El cambio estructural que la convierte en infecciosa no se conoce. Se cree que sufre un cambio formal y, una vez inoculada en un huésped sano, puede catalizar una reacción que modifica la conformación de las proteínas del huésped.

PARÁSITOS: PROTOZOOS Y HELMINTOS

Los protozoos son organismos eucariotas unicelulares. Los helmintos son gusanos multicelulares, y se dividen en gusanos redondos (nematodos), tenias (cestodos) y duelas (trematodos). No intentaremos entrar en detalles sobre los parásitos protozoarios y metazoarios, con su cielos vitales respectivos, ya que pueden consultarse mejor en los textos de microbiología. Se presentarán algunos ejemplos relevantes en los capítulos de patología especial.

Las enfermedades asociadas a parásitos protozoarios y helmínticos son frecuentes en países tropicales y en zonas subdesarrolladas donde las condiciones higiénicas públicas son deficientes. No obstante, dada la mayor frecuencia y rapidez de los viajes internacionales, muchas enfermedades que apenas se observaban en Gran Bretaña, Europa y los EE.UU., se están haciendo más habituales.

Enfermedades producidas por protozoos que eran antes clínicamente leves y transitorias están cobrando importancia, al afectar con mayor frecuencia y gravedad a la población inmunosuprimida, por ejemplo, receptores de trasplantes, pacientes con tratamiento inmunosupresor y pacientes con SIDA.

Las principales enfermedades protozoarias y helmínticas de importancia clínica se muestran en relación con su afección orgánica en las *figuras 7.15* y *7.16*. Las infecciones protozoarias potencialmente letales más importantes en todo el mundo son:

El paludismo, producido por varios tipos de *Plasmodium*. Los parásitos causan hemólisis asociada a esplenomegalia.
La esquistosomiasis es producida por varios tipos de gusanos. Las principales alteraciones se deben a reacciones inflamatorias y fibróticas frente a los huevos depositados en los tejidos, especialmente en vejiga, intestino e hígado.

Las infecciones protozoarias potencialmente letales más importantes en los países desarrollados son las causadas por *Pneumocystis y Toxoplasme* en pacientes con SIDA.

PUNTOS CLAVE:
Reacción tisular frente a infecciones protozoarias y helmínticas

Las respuestas tisulares frente a infecciones protozoarias y metazoarias varían mucho según el microorganismo causal. Pero es evidente que existen algunos factores comunes:

- *La respuesta inmunitaria actúa en la mayoría de los infecciones con respuestas de hipersensibilidad de tipo I y IV. La inmunosupresión es una causa importante de infecciones parasitarias letales.*
- *Las eosinófilos juegan un papel importante en la defensa frente a la infestación por parásitos. Con frecuencia se observa eosinofilia tisular y sanguínea en estas infecciones.*
- *Ciertos microorganismos inducen necrosis tisular e inflamación aguda, por ejemplo, amebas.*
- *Ciertos microorganismos inducen respuestas de hipersensibilidad y la lesión tisular se debe a la respuesta inmunitaria del huésped, por ejemplo, la fibrosis causada por* Schistosoma.

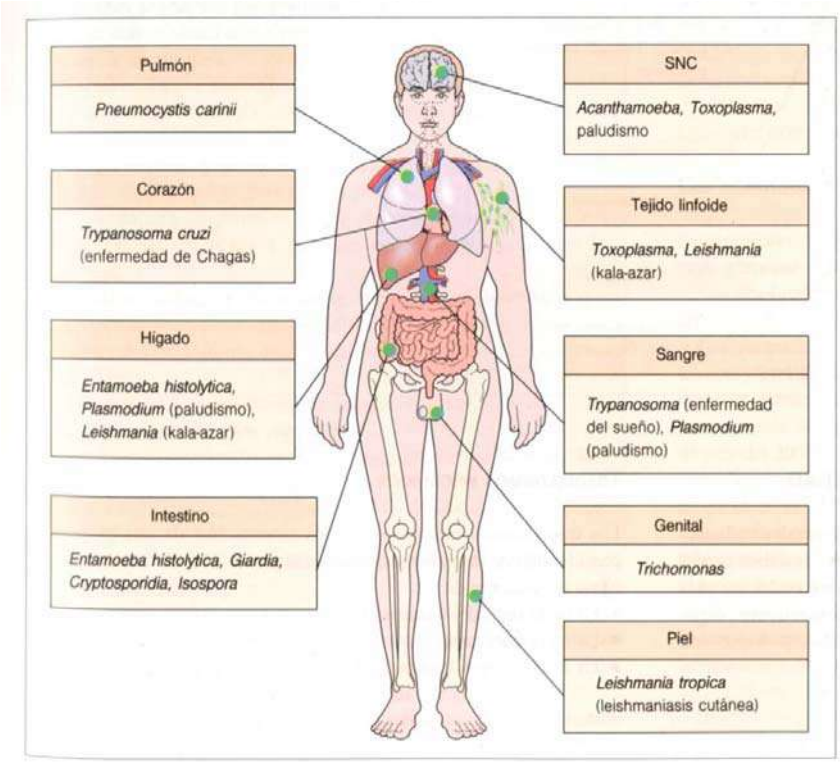


Fig. 7.15 Infecciones protozoarias.

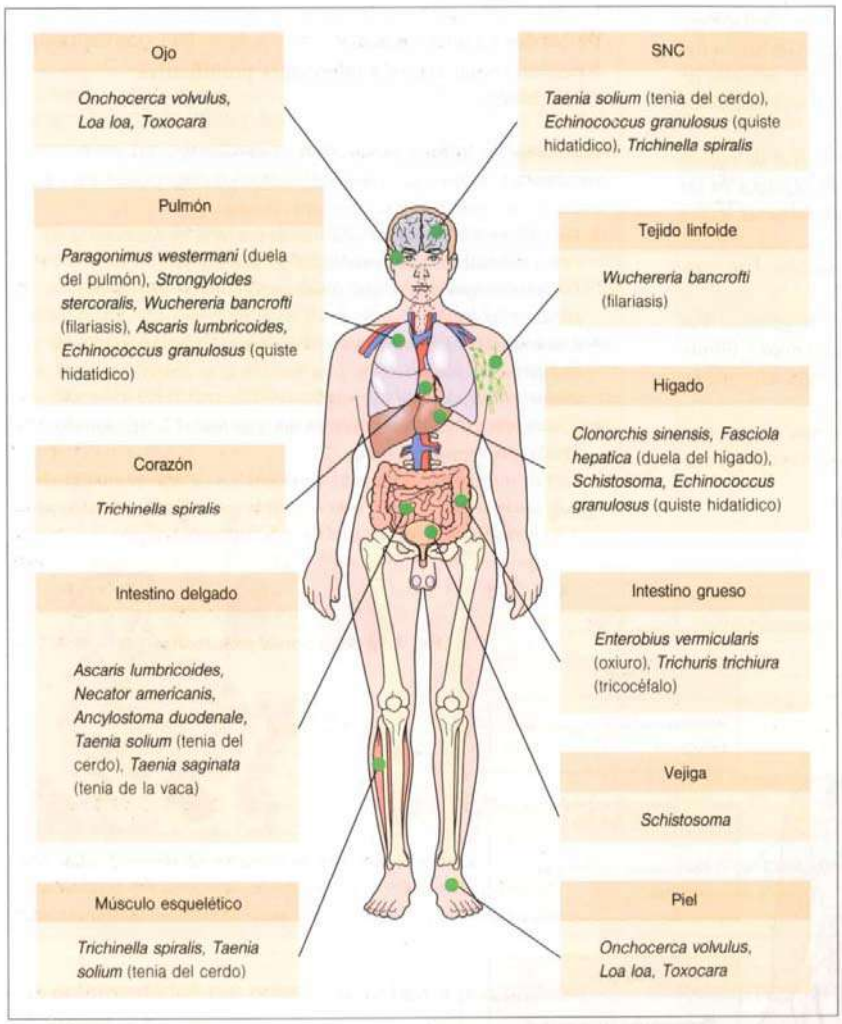


Fig. 7.16 Infestaciones helmínticas.

FACTORES AMBIENTALES DE LA ENFERMEDAD

Aunque la interacción entre factores genéticos y ambientales suele modificar la respuesta del huésped, muchas enfermedades se deben predominantemente a factores ambientales adversos, de los cuales los más importantes son traumatismos mecánicos, temperaturas extremas, exposición a radiaciones, electricidad y productos químicos, polución ambiental y factores nutricionales.

TRAUMATISMOS MECÁNICOS

Los traumatismos mecánicos son los responsables de una proporción considerable de ingresos hospitalarios urgentes. Los efectos del traumatismo dependerán de:

- La naturaleza del traumatismo.
- La fuerza del impacto.
- La. zona o zonas traumatizadas.

Un tipo especial de lesión mecánica se produce cuando hay cambios bruscos de presión, por ejemplo, en las lesiones sufridas por proximidad a una explosión. En tales casos, las ondas de presión pueden entrar en el organismo a través de vías aéreas, y causar rotura traumática de pulmones e intestinos.

Accidentes con vehículos de motor

Los traumatismos por accidentes con vehículos de motor son de gran importancia clínica y social. Las lesiones dependen de varios factores, de los que el más importante es la velocidad de desplazamiento, la sujeción y la protección del impacto. Existen tres tipos principales de lesión:

1. **Lesiones por desaceleración brusca.** Cuando un cuerpo es acelerado y frenado bruscamente, las tensiones internas resultantes pueden provocar lesiones graves.
- La aorta puede desgarrarse y provocar una hemorragia interna grave.
- El cerebro puede sufrir rotura interna de los haces de sustancia blanca.

2. **Lesiones producidas por traumatismo directo.** Se producen cuan-do el cuerpo choca con alguna parte del vehículo o con la superficie de la carretera. Pueden producirse:
- Cortes en cara y manos por el cristal del parabrisas.
- Fracturas de esternón y costillas por impacto con la columna de dirección.
- Fracturas en las piernas por hundimiento del armazón del coche o por impacto del coche sobre un peatón.
- Contusiones y desgarros en hígado, bazo y pulmones.
- Contusiones cerebrales y fracturas cervicales por golpes en la cabeza.

3. **Lesión secundaría a alteración de la función cardiorrespiratoria.** Hemorragias, inconsciencia e interrupción de las vías aéreas son frecuentes en victimas de traumatismos y provocan lesiones secundarias.
- El cerebro es extremadamente vulnerable ante la hipoxia, con muerte neuronal (véase pág. 405).
- Los riñones pueden desarrollar necrosis tubular (véase pág. 338).

Las lesiones de piel y partes blandas son frecuentes en los traumatismos

Los tipos más frecuentes de traumatismo mecánico son lesiones de piel y partes blandas. Pueden dividirse en:

- **Abrasión.** Separación de capas superficiales por fricción.
- **Contusión.** Rotura de pequeños vasos sanguíneos, con extravasación de sangre hacia los tejidos (hematomas).
- **Laceración.** Desgarros tisulares.
- **Heridas incisas y puntiformes.** Producidas por objetos puntiagudos penetrantes, por ejemplo, un cuchillo, astillas de madera o cristales rotos.

Las lesiones óseas y tendinosas pueden ser agudas o crónicas

Algunos tipos de traumatismo provocan lesiones agudas. El tipo más frecuente de lesión ósea aguda tras un traumatismo es la fractura ósea parcial o completa. Las fracturas se asocian a dolor centrado en la zona de la lesión, y con frecuencia a hemorragia considerable en los músculos y demás tejidos que rodean el hueso. Las fracturas óseas se estudian en el capítulo 22.

Lesiones musculotendinosas agudas, como rotura de fibras musculares, rotura parcial o completa de tendones y luxaciones articulares (sobre todo, de dedos y hombro) son frecuentes en la práctica deportiva.

Más insidiosos son los traumatismos crónicos causantes de lesiones musculoesqueléticas crónicas, sobre todo artrosis de las articulaciones (véase pág. 489). Las vainas tendinosas pueden engrosar en caso de pequeños traumatismos repetidos durante largo tiempo. Esto es especialmente frecuente en algunos trabajos, por ejemplo, mecanografía, y contribuye mucho a la llamada «lesión por sobrecarga repetida».

Las lesiones musculotendinosas y articulares se estudian en el capitulo 22.

LESIONES POR TEMPERATURAS EXTREMAS

Las quemaduras son lesiones causadas por calor local

La exposición directa de la piel a un calor intenso produce quemaduras, cuya gravedad depende de la temperatura y la duración del contacto.

Los dos factores que influyen sobre el pronóstico de las quemaduras son su profundidad (*fig. 7.17*) y la superficie afectada.

Las quemaduras pueden clasificarse en intensas o leves. según su extensión y profundidad. Las quemaduras de primer grado, aunque dolo rosas, se clasifican como leves y apenas tienen repercusión sistémica. La consecuencia sistémica inmediata de una quemadura de segundo grado dé más del 20% de la superficie corporal es la extravasación de líquido, incluido un exudado rico en proteínas, en la zona quemada. Esta pérdida produce shock hipovolémico, que se manifiesta por hipotensión y mala perfusión tisular. Aparece un estado hipermetabólico. que a menudo requiere apoyo nutricional especial.

Espesor	Grado	Anatomía patológica
Parte del espesor	Primer grado	Necrosis focal de la epidermis; respeta dermis superficial y anejos cutáneos
	Segundo grado	La necrosis llega a la dermis superficial; respeta los anejos cutáneos de la dermis profunda
Todo el espesor	Tercer grado	La necrosis llega a la dermis profunda; puede afectar a tejido subcutáneo; destruye los anejos cutáneos

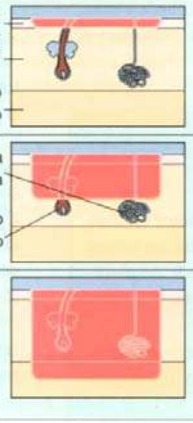


Fig. 7.17 Profundidad de las quemaduras.

Las victimas del fuego suelen presentar otras lesiones que influyen sobre las consecuencias, por ejemplo, lesión térmica de las vías aéreas, inhalación de monóxido de carbono e inflamación química pulmonar por la inhalación de humos tóxicos.

En el período inmediato tras una quemadura grave, pueden producirse vanas complicaciones, como una infección secundaria de la que madura, generalmente por *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,* estreptococos *y Candida,* o una lesión pulmonar secundaria al shock (SDRA, véase pág. 174).

Las quemaduras de primer grado curan rápidamente sin dejar cicatriz. A partir de anejos cutáneos como los folículos pilosos *y* glándulas ecrinas, emigran queratinocitos que forman una nueva capa sobre la dermis y la membrana basal dermoepidérmica intactas.

Las quemaduras de todo el espesor de la epidermis curan sin dejar cicatriz dérmica, La única forma natural de reepitelización es mediante la emigración de queratinocitos desde los bordes de la herida. Esto puede favorecerse con injertos cutáneos obtenidos de una zona de piel sana. A pesar de los injertos, una complicación frecuente es la cicatrización excesiva con contracturas.

La lesión térmica generalizada puede provocar la muerte si no se trata

La lesión térmica generalizada (hipertermia) es frecuente y se da en personas expuestas a un entorno caliente durante un tiempo prolongado.

Los **calambres por calor** se deben a alteraciones de los electrólitos, que se pierden con el sudor. El tratamiento es la reposición salina.

El **agotamiento por calor (insolación)** ocurre al producirse hemoconcentración por pérdida de liquido. Aparece hipotensión y el paciente siente debilidad y náuseas. El tratamiento consiste en rehidratación oral y traslado a un entorno fresco.

El **golpe de calor** es una situación de compromiso vital que se asocia a delirio y pérdida de la consciencia. Aparece hipotensión y la temperatura corporal sube hasta 41-44 °C. El tratamiento consiste en reposición de líquidos y descenso rápido de la temperatura corporal.

La lesión por frío localizada produce congelación

El principal síndrome causado por una lesión localizada debida al frío es la congelación, que ocurre al exponer una parte del cuerpo a temperaturas inferiores al punto de congelación. Se produce vasoconstricción y trombosis arterial, lo que provoca necrosis tisular en pocas horas (*fig. 7.18*).

Fig. 7.18 Congelación de los dedos del pie.
El frio local ha producido una necrosis de los dedos en este paciente, que estuvo expuesto a una temperatura extremadamente baja en una expedición al Himalaya. Lesiones similares pueden aparecer en las manos.

La hipotermia puede producir la muerte por fallo del metabolismo celular

La hipotermia es el descenso generalizado de la temperatura corporal, generalmente por exposición prolongada a temperaturas bajas. Es más frecuente en ancianos, cuyos mecanismos termorreguladores pueden ser ineficaces, sobre todo si la persona permanece inmóvil. No es raro que la hipotermia complique la evolución de otras enfermedades. Por ejemplo, es frecuente encontrar ancianos inconscientes o semicomatosos en casas mal calentadas durante el invierno. Aparte de la causa que haya iniciado el síncope, como un ictus, también puede observarse que presentan una baja temperatura corporal. Los pacientes con hipotiroidismo (mixedema) son especialmente propensos a la hipotermia.

Si el paciente es recalentado puede recuperarse. En casos graves, el paciente muere de insuficiencia cardiaca o bronconeumonía secundaria. Otra complicación es la pancreatitis aguda.

LESIONES POR IRRADIACIÓN

La radiación ultravioleta produce lesiones cutáneas agudas y crónicas

El pigmento de melanina de las capas de queratinocitos de la piel posee una función protectora frente a los efectos de la radiación ultravioleta (UV). En consecuencia, los blancos son especialmente vulnerables a lesiones cutáneas.

La lesión más frecuente es la quemadura solar, en la cual se dilatan los capilares dérmicos y la epidermis se necrosa, con formación de ampollas y posterior descamacion. La reparación tiene lugar mediante renovación de la epidermis por queratinocitos que emigran a partir de las células basales no dañadas.

Varios exantemas cutáneos afectan principalmente a zonas expuestas a la luz y se cree que la radiación UV es uno de los factores implicados en la lesión (**fotodermatitis**). Sin embargo, también contribuyen otros factores, por ejemplo, la exposición a alergenos vegetales o enfermedades intrínsecas subyacentes como el lupus eritematoso sistémico, Las pruebas pueden demostrar la sensibilidad cutánea ante radiaciones UV de longitud de onda especialmente corta, y la aplicación de una crema pica que bloquee los rayos UV cura el exantema.

La radiación UV es un factor predisponente para el desarrollo de neoplasias cutáneas

Sabemos que la radiación UV lesiona el ADN de las células epidérmicas y se cree que diversos tumores cutáneos malignos en personas de raza blanca se deben a la exposición a este tipo de radiaciones, sobre todo el **melanoma maligno** y el **carcinoma basocelular** (véase cap. 21).

En una rara enfermedad autosómica recesiva, el **xeroderma pigmentoso**, existe una deficiencia heredada de endonucleasa, la enzima parcialmente responsable de la reparación del ADN dañado. Los niños con este trastorno desarrollan graves alteraciones epidérmicas y posteriormente carcinomas epidermoides múltiples. La protección de la luz solar previene o retrasa mucho la aparición de tumores cutáneos malignos en estos pacientes.

Las radiaciones ionizantes lesionan el ADN

En términos de lesión tisular, el principal impacto de la radiación ionizante afecta al ADN celular. En nuestro entorno existen normalmente radiaciones ionizantes y también podemos ser expuestos a fuentes artificiales de las mismas, por ejemplo las radiaciones empleadas en las técnicas de diagnóstico por imagen.

Las radiaciones ionizantes de importancia médica son:

- Rayos X y rayos gamma.
- Partículas alfa, partículas beta y neutrones.

Para que pueda causar lesiones, la radiación ionizante debe ser absorbida por los tejidos. Elimina iones de los tejidos que atraviesa y genera radicales libres. Éstos interaccionan con el ADN y producen roturas en su cadena, alteraciones de bases y entrecruzamientos anormales, La lesión del ADN puede llegar a producir la muerte celular de forma inmediata o durante la siguiente división, o incluso alterar el genoma, haciendo que la célula sea susceptible de transformación neoplásica (véase pág. 34).

La amplitud y gravedad de la lesión por radiación dependen de la dosis, duración de la exposición y sensibilidad de cada tipo celular ante la radiación.

La dosis de radiación absorbida se expresa en grays (Gy) (1 Gy equivale a 100 rads en la unidad que se utilizaba antes). Dado que los diversos tipos de radiación ionizante penetran en los tejidos en grado variable, y que los diferentes tejidos presentan diferente sensibilidad ante la radiación, las dosis se corrigen matemáticamente en dosis equivalentes expresadas en sieverts (Sv) (1 Sv equivale a 100 rems en la unidad que se utilizaba antes).

En general, los tipos celulares con vida media corta (mitosis frecuentes) son los más sensibles, y los de vida media larga los menos sensibles. Esta diferente sensibilidad de las células con un índice rápido de mitosis y replicación es la base del tratamiento de tumores malignos (formados por células de replicación rápida) con radiaciones ionizantes (radioterapia).

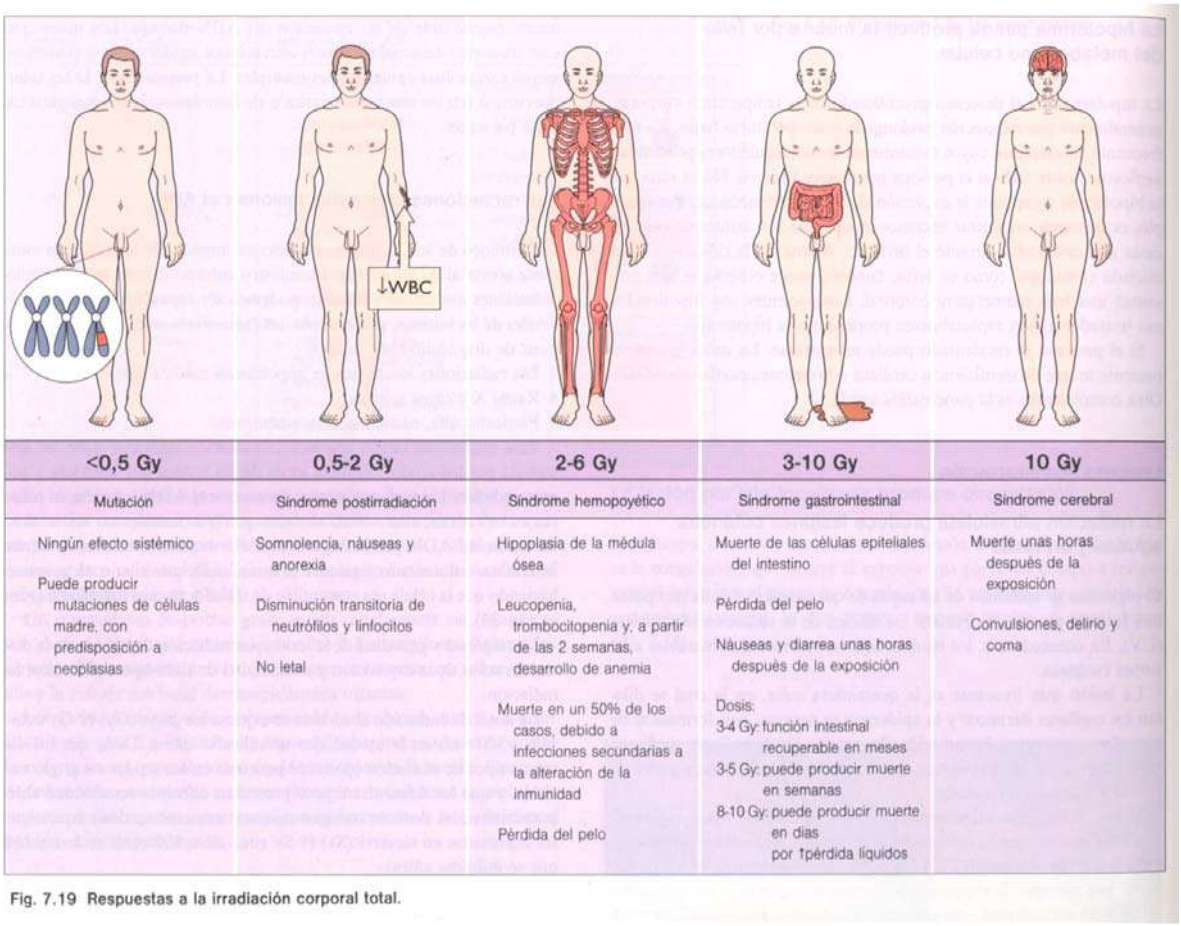


Fig. 7.19 Respuestas a la irradiación corporal total.

Existen tres tipos principales de exposición a radiaciones ionizantes

El organismo se ve expuesto a cantidades nocivas de radiación ionizante por tres mecanismos principales:

1. **Exposición lenta, acumulativa y corporal total.** Suele deberse a fuentes naturales o industriales de baja potencia, o a fuentes médicas. Una fuente importante de radiación natural es el radón, un gas radiactivo que difunde naturalmente a partir de rocas duras como el granito y puede alcanzar concentraciones elevadas en algunos edificios.
2. **Exposición brusca corporal total.** Suele deberse a fuentes industriales o militares.
3. **Exposición localizada a altas dosis.** Suele deberse a radiación ionizante terapéutica empleada para tratar tumores.

En el Reino Unido la exposición media anual a radiaciones es de 2,5 Sv. Algo más del 10% es debido al uso médico de radiaciones. La respuesta clínica ante la irradiación corporal total varia desde nula hasta la muerte rápida, según la dosis (*fig. 7.19)*.

Los efectos a largo plazo de la Irradiación producen lesiones vasculares crónicas

Además de los efectos agudos de la irradiación, los tejidos suelen mostrar efectos a largo plazo o retardados. Un factor habitual de los efectos retardados es la lesión de vasos sanguíneos, que muestran proliferación de la intima, hialinización y en ocasiones necrosis fibrinoide, mucho tiempo después de la exposición (*fig. 7.20*). Estos cambios producen alteraciones isquémicas secundarias en el tejido, con proliferación de fibroblastos y cicatrización. La *figura 7.21* resume los efectos agudos y retardados de la exposición a las radiaciones.

Fig. 7.20 Microfotografía de lesión vascular por radiaciones. Tras la irradiación, los vasos desarrollan necrosis fibrinoide en su pared (**F**) y hialinización. Los fibroblastos desarrollan grandes núcleos hipercromáticos. Los cambios vasculares producen lesión isquémica secundaria del tejido.

Tejido	Efecto agudo	Efecto crónico
Piel	Descamación y edema	Pigmentación y adelgazamiento Carcinoma
Hueso		Necrosis ósea Cierre prematuro de las epífisis en los niños
Médula ósea	Hipoplasia medular	Riesgo de leucemia
Ovario/testiculo	Destrucción de células germinales	Atrofia y fibrosis
Pulmones	Neumonitis por radiación aguda	Fibrosis de la pared alveolar
Intestino	Necrosis de la mucosa	Fibrosis submucosa y estenosis
Riñón	Nefritis por irradiación aguda con insuficiencia renal aguda	Pérdida progresiva de parénquima renal con insuficiencia renal crónica
Cerebro	Somnolencia transitoria	Retraso del desarrollo en niños pequeños
Ojo		Cataratas
Oído		Sordera
Tiroides		Hipotiroidismo

Fig. 7.21 Efectos de las radiaciones sobre diversos tejidos.

LESIONES ELÉCTRICAS

La energía eléctrica provoca una lesión tisular proporcional a la cantidad de corriente. Los factores que favorecen el paso de ésta, por ejemplo, alto voltaje y baja resistencia de contacto, como se dan en la piel húmeda, predisponen a lesiones más graves. Los principales efectos de las lesiones eléctricas son dos:

- **Interferencia con la actividad eléctrica corporal normal.** El paso de corriente. por el cerebro provoca una paralización de los centros cardiorrespiratorios. El paso de la corriente a través del corazón provoca arritmias, especialmente fibrilación ventricular. Los espasmos de los músculos esqueléticos pueden producir fracturas óseas.
- **Generación de calor, con producción de quemaduras.** Si el contacto con la fuente eléctrica es prolongado, la generación local de calor producirá quemaduras. La exposición prolongada es frecuente con la corriente alterna, ya que ésta provoca un espasmo tetánico de los músculos que impide soltar el cable. Se producen quemaduras en los puntos de entrada y salida de la corriente eléctrica, y son útiles en la práctica forense porque ayudan a reconstruir la escena de una muerte por electrocución.

LESIONES QUÍMICAS

Las sustancias químicas tóxicas pueden penetrar en el organismo por muchas vías, como contacto cutáneo, inhalación, ingestión e inyección.

La exposición puede ser accidental (por causa ambiental o industrial) o deliberada (resultado de una autoadministración terapéutica, adictiva o suicida). Algunos productos poseen efecto tóxico directo sobre las células, mientras que otros producen daños indirectamente, al actuar como antígenos e iniciar así una respuesta inmunitaria perjudicial.

El alcohol etílico es una toxina potente que afecta a muchos órganos importantes

El consumo de alcohol etílico en forma de bebidas alcohólicas es frecuente en casi todas las culturas. La patofarmacología del etanol y sus efectos psicológicos son aspectos importantes de la medicina social. En términos de patología estructural, el etanol posee varios efectos principales.

Intoxicación aguda. El etanol es depresor, produciendo disminución de la consciencia y, en último extremo, tomado a dosis elevadas, depresión respiratoria. Una complicación frecuente de un consumo excesivo es el coma, durante el cual la aspiración de sustancias vomitadas hasta los pulmones puede provocar la muerte. Otros efectos agudos a concentraciones muy altas son gastritis aguda (véase pág. 221) y hepatitis alcohólica aguda (véanse págs. 245 y 254).

Alcoholismo crónico. Forma parte con frecuencia de la dependencia física y psicológica del alcohol. Los principales efectos patológicos son:

- Hepatopatía crónica, que conduce a la insuficiencia hepática.
- Miocardiopatía, que conduce a la insuficiencia cardiaca (véase pág. 149).
- Pancreatitis, que provoca dolor abdominal intenso y resistente al tratamiento (véase pág. 269).
- Neuropatía periférica, a menudo causada por deficiencias concomitantes de vitaminas.
- Lesión cerebral, que conduce a deterioro cognitivo y ataxia por muerte neuronal.
- Síndrome del alcoholismo fetal, en hijos de madres con dependencia del alcohol.

Las sustancias que causan adicción pueden producir alteraciones patológicas por mecanismos directos e indirectos

Las sustancias ingeridas con fines recreativos constituyen un gran problema social. Las drogas consumidas suelen ser estimulantes, depresoras o alucinógenas. Se toman a través de la piel en inyección intravenosa, o se fuman, inhalan o ingieren. Los disolventes (pegamento) y el gas butano se inhalan, Las alteraciones patológicas asociadas pueden atribuirse a efectos directos o indirectos (*fig. 7.22*).

Efectos directos
A largo plazo, muchas sustancias producen alteraciones de tas funciones mentales
La cocaína puede producir arritmias letales, infarto y hemorragia cerebral, y necrosis muscular
LSD: muere accidental y suicidio
La heroína puede producir muere brusca por depresión respiratoria o desencadenar un SDRA (véase pág. 174).
Efectos indirectos
Reacciones de cuerpo extraño en pulmón, hígado y dermis, debido a la inyección de material extraño (p. ej., talco o fibra de algodón) usado para adulterar (cortar) tas drogas
Infección por uso compartido de tas agujas (hepatitis B y C, VIH)
Infección por agujas no estériles, con endocarditis infecciosa (véase pág. 154)
Neuropatías: glomerulonefritis y amiloidosis por reacciones inmunitarias al material extraño

Fig. 7.22 Efectos directos e indirectos de la drogadicción.

Los metales producen enfermedades por exposición ambiental, ocupacional y terapéutica

Muchos metales poseen efectos adversos a altas dosis. En la mayoría de los casos pueden distinguirse efectos tóxicos agudos (generalmente resultado de la administración suicida u homicida) y crónicos (general-mente por exposición ambiental u ocupacional). En libros especializados pueden encontrarse listas completas de metales y su toxicidad. Algunos de los agentes más frecuentes se recogen en el siguiente recuadro azul.

Metales y toxicidad

Intoxicación por plomo
Exposición: gasolina, tierra, pinturas, agua, combustión de baterías de automóvil, fundiciones.
Población de riesgo: obreros industriales, niños de baje nivel socioeconómico.
Efectos: anemia con punteado basófilo de los glóbulos rojos (el plomo interfiere con la formación normal del heme), neuropatía motora, contracciones del músculo liso del intestino delgado y grueso, depósito en las líneas de crecimiento óseo (visible en las epífisis con rayos X), encefalopatía en niños.

Intoxicación por mercurio
Exposición: productos de desecho industrial habitual. Intoxicación aguda: ingestión suicida, úlcera gastrointestinal y necrosis tubular aguda.
Intoxicación crónica: atrofia cerebral y cerebelosa con pérdida neuronal, demencia y ataxia; síndrome nefrótico.

Intoxicación por aluminio
Exposición: ubicuo en el medio ambiente, pero se absorbe difícilmente.
Población de riesgo: pacientes tratados con diálisis renal y algunos con nutrición parenteral total (NPT).
Efectos: síndrome osteomalaciforme, demencia con atrofia cerebral.

Intoxicación por arsénico
Exposición: productos químicos agrícolas, especialmente pesticidas. Intoxicación aguda: la ingestión por razones suicidas u homicidas produce dolor abdominal y sincope.
Intoxicación crónica: queratosis arsenical, cáncer cutáneo, neuropatía periférica con desmielinización, angiosarcoma hepático.

Intoxicación por oro
Exposición: administración terapéutica en artritis.
Efectos: glomerulonefritis, exantema cutáneo.

El hierro y el cobre se acumulan en los tejidos a consecuencia de errores congénitos del metabolismo

El hierro puede acumularse en los tejidos a consecuencia de un error congénito del metabolismo que produce la enfermedad denominada **hemocromatosis**, en la cual las células contienen una excesiva cantidad de hierro, en forma de ferritina. El defecto provoca una absorción excesiva de hierro en el intestino, que se manifiesta en forma de muerte celular y disfunción de varios tejidos. Puede provocar:

- Miocardiopatia, que conduce a insuficiencia cardiaca (véase pág. 149).
- Diabetes por depósito de hierro en las células de los islotes pancreáticos (véase pág. 505).
- Hepatopatia crónica secundaria a cirrosis (véase pág. 257).
- Infertilidad femenina por afectación hipofisaria.

El exceso de hierro puede acumularse también en los tejidos en las enfermedades asociadas a destrucción masiva de eritrocitos que precisan repetidas transfusiones de sangre. Se denomina **hemocromatosis secundaria** y afecta principalmente al hígado (véase pág. 258).

La intoxicación por cobre se da en un error congénito del metabolismo denominado **enfermedad de Wilson**. El cobre se absorbe en exceso y se acumula en hígado y cerebro debido a una mutación de un gen que nodifica una proteína transportadora del cobre. Si no se trata, causa la muerte de neuronas y hepatocitos, provocando. lesiones permanentes. Sus principales efectos son movimientos anormales, trastornos psíquicos y hepatopatía crónica.

Los insecticidas y los herbicidas son causa frecuente de alteraciones patológicas

La concienciación medioambiental ha hecho que se vigilen más los riesgos de los productos agroquímicos para la salud. Se ha demostrado que vanos compuestos se acumulan en la cadena alimentaria pero, hasta ahora, su importancia como causa de enfermedad no está clara. Por ejemplo, los hidrocarburos dorados (DDT, dieldrina) son insecticidas cuya exposición crónica se acompaña. de depósitos en el hígado. Aunque se ha demostrado su toxicidad para ciertas aves y su carcinogenicidad en ratas, apenas hay datos de toxicidad en el hombre, a pesar de numerosos estudios epidemiológicos y casos de exposición masiva. Sin embargo, recientemente se ha alertado sobre los efectos estrogénicos de algunos compuestos que se acumulan en el medio ambiente.

Es importante valorar la presencia de productos agroquímicos junto con la de agentes naturales muy tóxicos formados en las plantas a consecuencia de la infección de éstas por insectos y hongos. Muchas de las toxinas producidas por la naturaleza son carcinógenos comprobados, por ejemplo, las aflatoxinas son sustancias altamente carcinogénicas producidas por hongos en productos almacenados, como algunos frutos secos.

Productos agroquímicos y enfermedad

Los **organofosforados** son pesticidas que actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa. La exposición crónica produce parálisis muscular, disfunción del sistema nervioso autonómico y dolor abdominal.

- **Paraquat** es un herbicida que provoca generación masiva de radicales libres. Su ingestión accidental o con fines suicidas provoca lesión alveolar diseminada, necrosis renal y necrosis hepática.
- **Dioxina** es causa de cloracne en el hombre y se ha demostrado que es embriotóxica en animales. Es un contaminante de varios procesos de producción de otros herbicidas.

Las toxinas domésticas son empleadas con frecuencia con fines suicidas

En el ámbito doméstico, el acceso a algunos productos químicos es fácil. La intoxicación suele estar en relación con su ingestión accidental o con fines suicidas. Las sustancias utilizadas con mayor frecuencia se enumeran en la *figura 7.23*.

Sustancia	Efectos
Alcohol metílico	Acidosis metabólica, lesión neurológica
Etilenglicol	Acidosis metabólica, depósito de oxalato en riñones, necrosis tubular aguda
Tetracloruro de carbono	Necrosis centrolobulillar hepática; necrosis tubular en los riñones
Monóxido de carbono	Hipoxia tisular por formación de carboxihemoglobina. Cefaleas, mareos y confusión (síntomas precoces) Lesión retardada de los ganglios basales y la sustancia blanca. Coma y muerte si el índice de saturación es alto
Álcalis potente	Úlceras en orofaringe y esófago.

Fig. 7.23 Toxinas químicas presentes habitualmente en el ámbito doméstico.

Establezca una anamnesis farmacológica: los productos terapéuticos son una causa frecuente dé enfermedad

Los productos terapéuticos son una causa frecuente de enfermedad y las reacciones farmacológicas adversas son responsables de muchos episodios que requieren asistencia médica, sobre todo exantemas cutáneos (véase pág. 462). Algunas reacciones dependen de la dosis y pueden atribuirse a variaciones farmacocinéticas interindividuales. Otras son idiosincrásicas, y están generalmente relacionadas con respuestas alérgicas y de hipersensibilidad. Hay que tener en cuenta que algunas reacciones adversas son tardías, por ejemplo, fármacos carcinogénicos, que afectan a la fertilidad o inducen malformaciones congénitas.

Además de los efectos adversos de los fármacos prescritos y tomados a la dosis correcta, los medicamentos se emplean con frecuencia en intentos de suicidio.

FACTORES NUTRICIONALES EN LA ENFERMEDAD

En todo el mundo, los factores nutricionales son una causa muy importante de morbididad y mortalidad. En el tercer mundo el principal problema es la desnutrición: en el primero la sobrealimentación es el mayor problema, en forma. de obesidad. Una dieta normal debe proporcionar energía, proteínas, ácidos grasos, vitaminas y minerales.

La subnutrición puede deberse a muchos factores, con una gran variabilidad geográfica

Las causas de desnutrición (hambre) en los países del tercer mundo suelen ser:

- Insuficiente cantidad de alimento.
- Infecciones graves, sobre todo gastroenteritis.

En los demás países, las principales causas son:

- Malabsorción, secundaria a enfermedades intestinales.
- Anorexia nerviosa y trastornos psicológicos que afectan a la nutrición.

En la desnutrición se produce una ingesta insuficiente de proteínas y carbohidratos. Los depósitos hepáticos de glucógeno se agotan con rapidez y el hígado consume aminoácidos y ácidos grasos para convertirlos en glucosa. Los aminoácidos proceden de la degradación de proteína muscular y los ácidos grasos de los depósitos grasos, lo que provoca pérdida de masa muscular y de grasa subcutánea. Por último, las pro teínas séricas se catabolizan para generar energía, lo que hace descender los niveles de albúmina. Estos trastornos metabólicos son reversibles si se reanuda una ingesta alimentaria normal.

Desnutrición proteicocalórica

La desnutrición proteicocalórica (DPC) es frecuente sobre todo en niños del tercer mundo durante períodos de hambruna. Cuando el peso corporal disminuye hasta el 60% del normal, se considera que el niño sufre **marasmo**. Los cambios metabólicos de la desnutrición provocan pérdida de tejido adiposo subcutáneo y de masa muscular. Además se pierde el cabello, la piel se hace fina y atrófica, y existe predisposición a desarrollar infecciones bacterianas y víricas graves, especialmente TB y gastroenteritis, debido al efecto de la desnutrición sobre el sistema inmunitario. También hay avitaminosis.

Si la privación proteica es mayor que la energética (por disponerse todavía de carbohidratos en la dieta), se desarrolla el **kwashiorkor**, en el que los niños afectados tienen un 60-80% del peso normal. Sin embargo, la acusada falta de proteínas produce una intensa hipoalbuminemia con edemas generalizados. Aparece un exantema cutáneo escamoso y el hígado aumenta de tamaño y sufre una degeneración grasa, al no poder sintetizar proteínas transportado ras de lípidos Como en el marasmo, hay deficiencia inmunitaria y vitamínica.

La obesidad puede desenmascarar una predisposición especial a ciertas enfermedades

La obesidad se debe a una ingesta persistente de comida en exceso, por encima de las necesidades nutricionales del individuo (siendo las necesidades nutricionales la suma de las necesidades basales para la existencia estática y las relacionadas con el nivel de actividad física del individuo). La obesidad se ha puesto en relación con muchas enfermedades frecuentes en el primer mundo.

- Hipertensión
- Diabetes mellitus de tipo 2.
- Hiperlipemia.
- Aumento de intensidad de la aterosclerosis.
- Mayor predisposición a cardiopatías.
- Artrosis.
- Cálculos biliares y obstrucción biliar.
- Mayor predisposición a trombosis venosas en las piernas y a embolia pulmonar.

En la mayoría de los casos es probable que la obesidad desenmascare la predisposición a alguna enfermedad en particular, sin que sea directamente responsable de ella.

Las deficiencias vitamínicas producen síndromes clínicos diferenciados

En personas con dieta bien equilibrada la deficiencia de vitaminas es extremadamente rara. Casi siempre, los síntomas de deficiencia vitamínica se asocian a algunos datos de desnutrición proteicocalórica, cuando la causa es el hambre. Sin embargo, pueden presentarse síndromes de deficiencia vitamínica aislados por diversos factores, como alteraciones de la absorción por enfermedades intestinales, alteración de la síntesis y ausencia específica en la dieta.

Las características más importantes de las diferentes avitaminosis se recogen en la *figura 7.24*.

Vitamina	Función	Consecuencias de la deficiencia
A	Función retiniana, control del crecimiento epitelial	Ceguera nocturna, queratomalacia, xeroftalmia
B_1 (tiamina)	Coenzima	Beri-beri, encefalopatía de Wernicke
B_2 (riboflavina)	Coenzima	Dermatitis, glositis, queratitis, neuropatía, confusión
B_6, (piridoxina)	Coenzima	Anemia megaloblástica
B_{12} (cobalamina)	Síntesis de ácidos nucleicos	Degeneración combinada subaguda de la médula espinal
Niacina	Coenzima NAD, NADP	Pelagra (diarrea, dermatitis y demencia)
Folato	Coenzima de la síntesis de ácidos nucleicos	Anemia megaloblástica atrofia de vellosidades intestinales
Vitamina C	Cofactor de la hidroxilación	Escorbuto
Vitamina D	Absorción de calcio y fosfato	Raquitismo (infancia) Osteomalacia (adultos)
Vitamina E	Antioxidante	Degeneración espinocerebelosa
Vitamina K	Cofactor de la síntesis de factores de la coagulación	Hemorragia por defectos de la coagulación

Fig. 7.24 Síndromes de deficiencia vitamínica.

8

ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

PATOLOGÍA GENERAL DEL SISTEMA CIRCULATORIO

La acumulación excesiva de líquido en los tejidos se denomina edema

Una de las consecuencias importantes de las enfermedades del sistema circulatorio es el depósito de un exceso de líquido en los tejidos, denominado **edema**. En circunstancias normales sólo sale una pequeña cantidad de líquido de los vasos, el llamado líquido intersticial, que es drenado a su vez por los vasos linfáticos, El paso de una cantidad excesiva de liquido de los capilares a los tejidos se produce sobre todo en tres circunstancias:

1. Cuando la presión hidrostática en los vasos está aumentada (interferencia con el drenaje venoso, insuficiencia cardiaca).
2. Cuando disminuye la presión oncótica del plasma (hipoproteinemia).
3. En caso de alteración de la permeabilidad vascular (respuestas alérgicas con liberación de histamina, inflamación aguda).

Los dos tipos más importantes edema son consecuencia de la insuficiencia cardiaca.

El **edema pulmonar** es la acumulación de liquido en los alvéolos pulmonares. Se debe al aumento de la presión hidrostática en el lecho vascular pulmonar, por insuficiencia del lado: izquierdo del corazón (véase pág. 142).

El **edema subcutáneo** es la acumulación de líquido en los tejidos subcutáneos. Se debe al aumento de la presión: hidrostática en el sistema venoso sistémico, por insuficiencia del lado derecho del corazón (véase pág. 143).

La hemorragia se debe a la rotura de vasos sanguíneos

La hemorragia se debe a la rotura de vasos sanguíneos. La pérdida masiva de sangre suele deberse a traumatismos de una arteria o vena principal, pero esta pérdida masiva también puede estar causada por estallido de un vaso debilitado por alguna enfermedad. La extravasación sanguínea en tejidos o cavidades corporales da lugar a varios tipos de hemorragia (*fig. 8.1*).

Tipos de hemorragias	Descripción	Causas principales
Hematoma	Acumulación de sangre en los tejidos	Traumatismos o enferm vasculares
Hemopericardio	Acumulación de sangre en el pericardio	Rotura aórtica Rotura cardiaca
Hemotórax	Acumulación de sangre en la cavidad pleural	Traumatismos Rotura aórtica
Hemoperitoneo	Acumulación de sangre en la cavidad peritoneal	Rotura aórtica Rotura de bazo o hígado
Hemartros	Acumulación de sangre dentro del espacio articular	Trastornos hemorrág. Traumatismos
Púrpura (210 mm)	Hemorragias tisulares de alrededor de 1 cm de diámetro	Fragilidad vascular anormal
Petequias (12 mm)	Hemorragias tisulares de alrededor de 1 mm de diámetro	Aumento brusco de la presión Enfermedades de los pequeños vasos Alteraciones de la coagulación

Fig. 8.1 Términos descriptivos de algunas hemorragias.

La formación de una masa de sangre coagulada en la circulación se denomina trombo

Un trombo es una masa sólida estructurada y compuesta por los elementos de la sangre, que se forma en el aparato cardiovascular. Se distingue del coágulo en que este ultimo no está estructurado y se forma por coagulación de la sangre fuera del aparato circulatorio.

El proceso de formación de un trombo, denominado **trombosis**, se debe a la activación del sistema de la coagulación normal. La agregación de plaquetas, unidas entre si por una malla de fibrina, es un mecanismo hemostático normal, que se produce constantemente para reparar pequeños defectos de las paredes vasculares. Una vez bien taponado el defecto y reparada la pared vascular, el pequeño trombo de plaquetas y fibrina suele ser eliminado por **fibrinólisis**, un proceso multienzimático que desintegra la malla de filamentos de fibrina, lo que permite la disolución del trombo.

En los vasos normales existen varios mecanismos fisiológicos que impiden una trombosis excesiva (véase el cuadro rosa a pie de página). En la **trombosis patológica** el proceso de formación del trombo supera la capacidad de la fibrinólisis endógena para eliminar el trombo. El trombo sigue creciendo al depositarse nuevas capas de plaquetas y fibrina hasta que adquiere un tamaño considerable, que puede obstruir la luz dcl vaso. En la *figura 8.2* se muestra la morfología de los trombos.

Tres factores principales predisponen a la formación de un trombo

Entre los principales factores que predisponen a la formación de trombos se encuentra la **disfunción endotelial**. La lesión directa del endotelio, como ocurre en traumatismos e inflamaciones, puede producir trombosis. Las lesiones endoteliales suelen asociarse a ateroma (véase pág. 130).

Los **cambios del patrón de flujo sanguíneo** son un factor importante en la formación del trombo. La estasis permite que las plaquetas entren en contacto con el endotelio y el flujo lento impide que la sangre diluya los componentes activados de la coagulación. Las turbulencias del flujo sanguíneo pueden producir traumatismos físicos de las células endoteliales y, por pérdida de flujo laminar, provocar el contacto de las plaquetas con el endotelio.

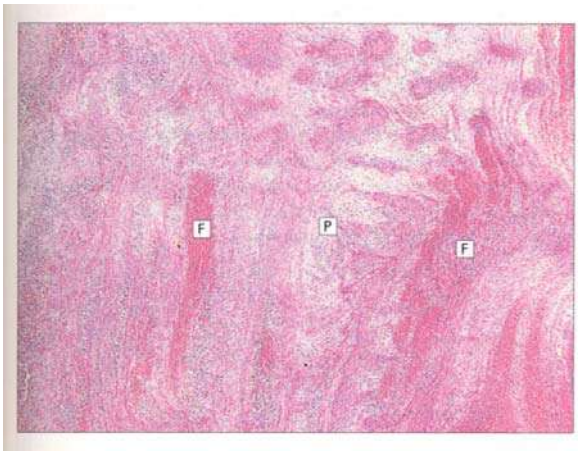


Fig. 8.2 Morfología de los trombos.
Un trombo está formado por elementos derivados de la activación de la cascada de la coagulación, como plaquetas agregadas, fibrina insoluble derivada del fibrinógeno soluble del plasma y eritrocitos atrapados. Estos elementos suelen estar ordenados en capas, alternando capas de plaquetas con capas de fibrina y eritrocitos atrapados. Como se observa en esta microfotografía de un trombo, las capas de plaquetas (**P**) están separadas unas de otras por capas de fibrina y eritrocitos teñidas de rosa (**F**).

El endotelio evita normalmente la trombosis intravascular

Las células endoteliales normales previenen la activación de a cascada de la coagulación mediante la generación de factores que lisan los trombos.

- El endotelio intacto evita que las plaquetas entren en contacto con el colágeno y el factor de von Willebrand (que produce agregación plaquetaria y degranulación plaquetaria).
- La **prostaciclina** (**PGI2**) y el **óxido nítrico** previenen la adherencia al endotelio y la agregación de las plaquetas.
- La **trombomodulina**, en la superficie endotelial, se une a trombina generada localmente por la cascada de la coagulación. El complejo trombomodulina/trombina activa entonces los efectos anticoagulantes de las proteínas C y S.
- El endotelio produce moléculas heparinoides que inhiben elementos de la cascada de la coagulación.
- El endotelio sintetiza activadores del plasminógeno, que producen **plasmina**, una enzima proteolítica que lisa la fibrina e inactiva algunos pasos de la cascada de la coagulación.

Los **cambios de la coagulabilidad sanguínea** predisponen a la formación del trombo. Ésta puede deberse a un aumento en la concentración de fibrinógeno durante las respuestas de fase aguda. El aumento de concentración de protrombina y fibrinógeno también puede deberse a un tratamiento anticonceptivo oral con estrógenos. La ausencia congénita de los anticoagulantes naturales, proteína C, proteína S o antitrombina III, son raros, pero constituyen factores importantes predisponentes a la trombosis. Los autoanticuerpos anormales frente a fosfolipidos plaquetarios (anticuerpos antifosfolípidos) son una causa cada vez más frecuentemente reconocida de trombosis arterial y venosa.

Los sucesos implicados en la formación del trombo se resumen en el recuadro rosa de esta página.

La trombosis puede producirse en cualquier parte del sistema circulatorio

Los trombos que se forman en las diferentes partes del aparato circulatorio tienen diferentes factores causales y diferente aspecto macroscópico.

Los formados en arterias y cavidades cardiacas con sangre en movimiento rápido son especialmente ricos en plaquetas/fibrina, su aspecto es muy duro y pálido y su laminación está bien marcada.

Fenómenos de la formación del trombo

La lesión endotelial origina una exposición del colágeno y del factor de von Willebrand (*fig. 8.3*), que estimulan la adherencia plaquetaria. Las plaquetas adheridas liberan **ADP**, que estimula la agregación plaquetaria (así como la adherencia de más plaquetas), y forma un **tapón de plaquetas**.

- Las plaquetas sintetizan **tromboxano A_2 (TXA_2)**, que produce agregación plaquetaria y vasoconstricción.
- Se genera **factor plaquetario 3 (PF3)**, que actúa como cofactor imprescindible en la activación de la cascada de la coagulación.
- Se forma **trombina** a través de la cascada de la coagulación, que estimula aún más la agregación plaquetaria y convierte el fibrinógeno en fibrina.

Los procesos normales de anticoagulación inhibirían la formación del trombo en este momento, pero se depositan nuevas capas de plaquetas y fibrina, lo que aumenta el tamaño del trombo.

Una vez iniciada la trombosis, actúan **antitrombinas, proteínas C y S y el sistema fibrinolítico de la plasmina**, para impedir el crecimiento descontrolado del trombo e intentar disolverlo.

Para más detalles sobre la cascada de la coagulación, pueden consultarse los textos generales de hematología.

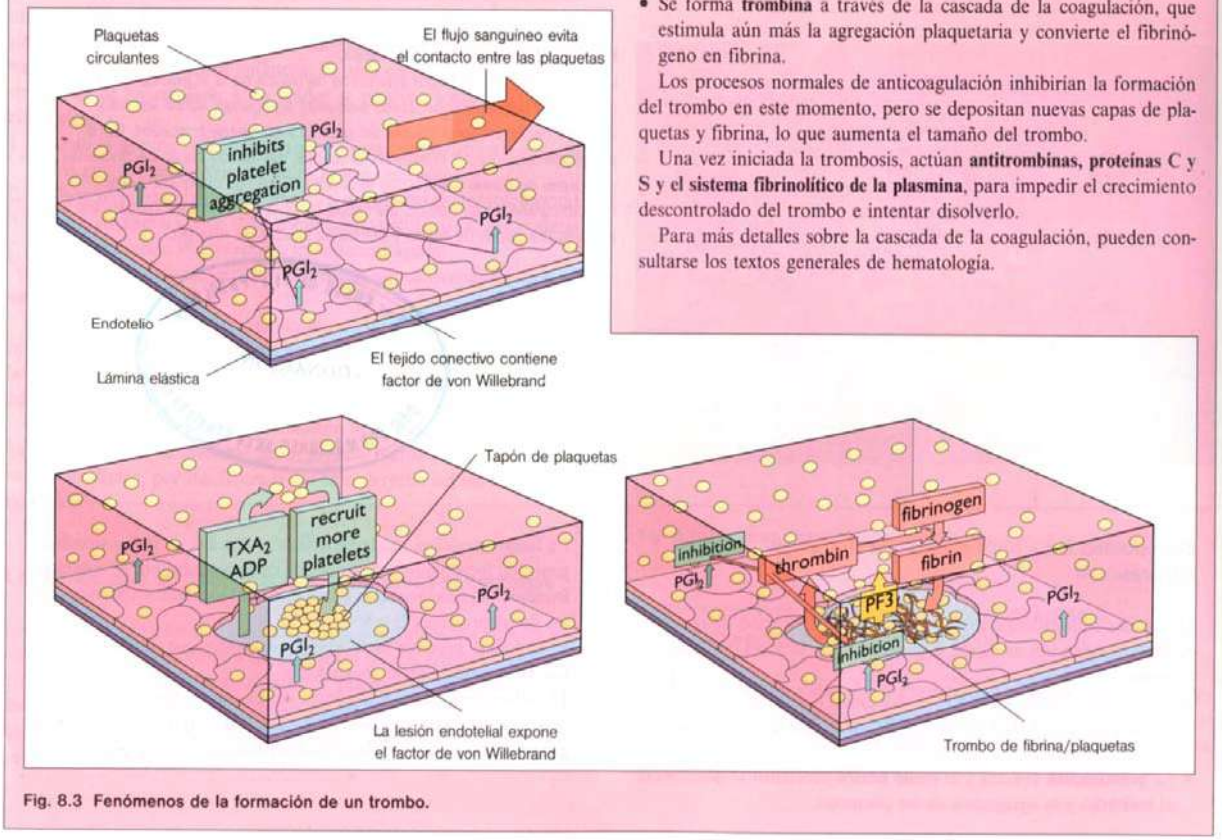


Fig. 8.3 Fenómenos de la formación de un trombo.

Los trombos que se forman en sangre de flujo lento, corno ocurre en las venas, tienen una elevada proporción de eritrocitos atrapados en comparación con fibrina/plaquetas y son típicamente rojos, blandos y de textura gelatinosa, con escasa laminación.

Dado que la mayor parte de los trombos formados en vasos de medio o pequeño calibre obstruyen la luz e impiden el flujo sanguíneo, se los denomina **trombos oclusivos**. Sin embargo, los trombos que se forman en la aorta no suelen producir obstrucción completa y aparecen en forma de placas sobreelevadas en la pared (**trombos murales**). Los trombos que se forman sobre las válvulas cardiacas aparecen como masas polipoides y se denominan **vegetaciones**. La *figura 8.4* muestra los principales factores que predisponen a la trombosis en diversas localizaciones.

Localización	Predisposición a la trombosis
Arteria	Ateroma Aneurismas
Válvula cardiaca	Inflamación secundaria a infección
Ventrículo	Inflamación secundaria a infarto Aneurisma ventricular
Aurícula	Fibrilación auricular (→ estasis) Estenosis mitral
Vena	Flujo lento Alteraciones de la coagulabilidad sanguínea
Seno venoso del cerebro	Inflamación secundaria a infección Alteraciones de la coagulabilidad sanguínea

Fig. 8.4 Factores que predisponen a la trombosis en diversas localizaciones.

Tras la obstrucción vascular por un trombo, éste puede evolucionar de cuatro formas

Tras la formación de un trombo en un vaso, hay varias formas posibles de evolución del mismo. El trombo puede crecer a lo largo del vaso (proceso denominado **propagación**) o sufrir una lisis por el sistema fibrinolítico. Este último proceso puede, en algunos casos, favorecerse mediante la administración terapéutica de un agente fibrinolítico como la estreptoquinasa.

Puede producirse la **organización** del trombo, tras su invasión por tejido de granulación procedente de la pared vascular. Poco a poco el trombo es sustituido por dicho tejido de granulación, y se forman nuevos canales vasculares que sortean la oclusión y restablecen el flujo. Esto se denomina **recanalización**.

Otras veces, pueden desprenderse fragmentos del trombo, que son transportados por la circulación hasta taponar otros vasos más estrechos, proceso que se conoce como **tromboembolismo**.

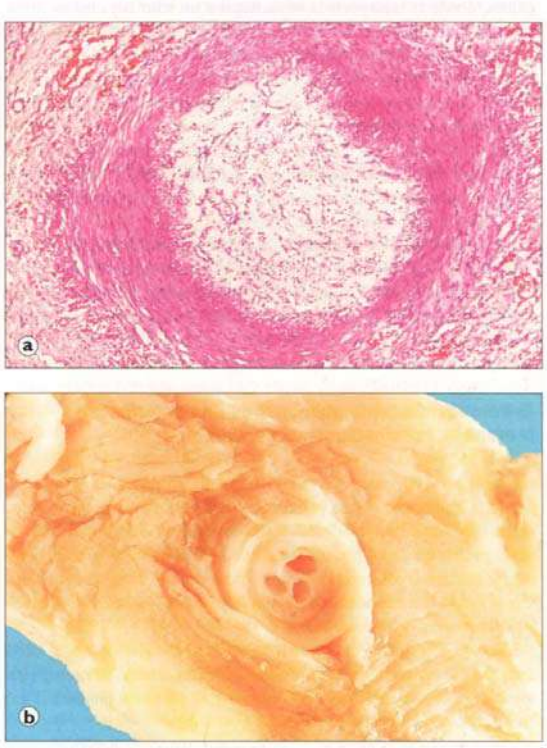


Fig. 8.5 Organización y recanalización de un trombo.
(a) Histología.
(b) Aparato macroscópico.
Un tejido de granulación rico en pequeños vasos ha sustituido totalmente al trombo que obstruía este vaso (a). Con el tiempo, algunos de estos vasos se ensanchan y se restablece el flujo. En (b) se observa una arteria recanalizada de este modo, en la que la luz arterial coronaria ha sido sustituida por tres pequeñas luces que previamente estaban bloqueadas por el trombo.

EMBOLISMO

La oclusión de un vaso por material arrastrado por la circulación se denomina embolismo

El embolismo puede definirse como la «oclusión de un vaso por una masa transportada por el torrente sanguíneo». Estas masas se denominan **émbolos** y las más frecuentes son fragmentos circulantes de trombos, denominados **tromboémbolos**.

El tromboembolismo se produce cuando una parte de un trombo se desprende del lugar donde se ha formado y pasa a la circulación sanguínea, donde es transportada hasta llegar a un vaso cuya luz es demasiado pequeña para permitir su paso. En ese punto queda impactada, generalmente obstruyendo la luz vascular.

- Los tromboémbolos formados en venas sistémicas atraviesan el corazón e impacta en el sistema arterial pulmonar, produciendo un **tromboembolismo pulmonar**.
- Los tromboémbolos formados en el corazón (trombos murales o vegetaciones) van por la aorta a la circulación arterial sistémica. Allí suelen impactar en las arterias que irrigan cerebro, riñones, bazo, intestino y miembros inferiores.
- Los tromboémbolos formados a partir de trombos murales de las arterias carótidas comunes impactan en el sistema arterial cerebral.
- Los tromboémbolos formados a partir de trombos murales de la aorta abdominal suelen impactar en arterias renales y de los miembros inferiores.

El tromboembolismo pulmonar es una enfermedad prevenible extremadamente frecuente

La causa prevenible de muerte más frecuente en pacientes hospitalizados es el tromboembolismo pulmonar (*fig. 8.6*). En la inmensa mayoría de los casos se deben a émbolos formados a partir de trombosis de las venas profundas de las piernas (venas de la pantorrilla, poplíteas, femorales e iliacas). El diagnóstico es notoriamente difícil, ya que sus síntomas y signos son inespecíficos; la mayor parte de los casos son silentes y se resuelven sin ser detectados.

Las dos principales consecuencias de la embolización en el árbol arterial pulmonar son un aumento de la presión arterial pulmonar (que sobrecarga el lado derecho del corazón) y la isquemia pulmonar, con zonas ventiladas pero no perfundidas por sangre.

Las consecuencias clínicas del embolismo pulmonar dependen de la extensión de la obstrucción en la vasculatura pulmonar y del tiempo transcurrido.

Si se obstruye bruscamente la vasculatura pulmonar, el corazón no puede bombear sangre a través de los pulmones, por lo que se produce un colapso cardiovascular, con disociación electromecánica del corazón, que continúa latiendo pero no expulsa sangre alguna. Este patrón de obstrucción se conoce como **embolismo pulmonar masivo**. Produce la muerte con rapidez y representa alrededor del 5% de los casos de tromboembolismo pulmonar.

El **embolismo pulmonar grave** representa un 10% de los casos de tromboembolismo pulmonar y se produce cuando se obstruyen arterias pulmonares de medio calibre. Los pacientes suelen presentar disnea. Sólo en un 10% de estos casos se desarrolla un infarto pulmonar. Puede producir hemoptisis y, si es adyacente a la pleura, dolor pleurítico. No es raro que los pacientes no tratados desarrollen posteriormente un tromboembolismo masivo.

En alrededor del *85%* de los casos de tromboembolismo pulmonar se obstruyen vasos periféricos pequeños (**embolismo pulmonar leve**). Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o desarrollar dolor pleurítico a consecuencia de pequeños infartos. Como en el embolismo pulmonar grave, no es raro que los pacientes no tratados desarrollen posteriormente un tromboembolismo masivo.

Un pequeño número de pacientes desarrollan **embolismo pulmonar leve recurrente**. Se producen obstrucciones de muchas pequeñas arterias periféricas a lo largo de muchos meses por pequeños émbolos recurrentes. Esto provoca una reducción del lecho vascular con sobrecarga del corazón derecho e hipertensión pulmonar (véase pág. 137).

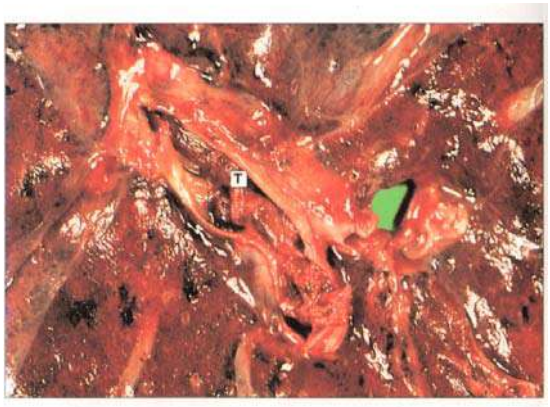


Fig. 8.6 Tromboembolismo pulmonar.
En la arteria pulmonar principal se ve una masa trombótica rojiza (**T**) correspondiente a un tromboémbolo procedente de una de las venas femorales.

Circunstancias clínicas que predisponen a la trombosis venosa en las piernas

Las trombosis de las venas profundas de las piernas pueden ser totalmente asintomáticas o producir dolor leve e hipersensibilidad ante la palpación de los músculos, a veces con aparición de edema maleolar.

Las circunstancias clínicas que predisponen a la formación de trombosis venosas profundas en las piernas son:

- Inmovilidad y reposar en cama.
- Períodos postoperatorios.
- Embarazo y periodo posparto.
- Tratamiento anticonceptivo oral con preparados de altas dosis de estrógenos.
- Síndrome nefrótico (véase pág. 319),
- Quemaduras intensas.
- Traumatismos.
- Insuficiencia cardiaca.
- Neoplasias diseminadas.

En muchos de estos casos es práctica clínica habitual un tratamiento profiláctico con heparina para prevenir la trombosis, junto con fisioterapia de las piernas.

PUNTOS CLAVE:
Trombosis

- *El aumento de la coagulabilidad sanguínea, la lesión del endotelio y el flujo lento predisponen a la trombosis.*
- *Los trombos están formados por plaquetas, fibrina y eritrocitos atrapados.*
- *Los trombos se pueden organizar, usar propagar o embolizar.*
- *La obstrucción vascular (arterias) y la embolización son las complicaciones más importantes.*

El embolismo de otros materiales distintos a trombos es menos frecuente

Aunque el tromboembolismo es frecuente, en circunstancias poco comunes pueden presentarse émbolos de otros materiales. Por ejemplo, el embolismo de colesterol se debe a fragmentos de grasa procedente de un ateroma (véase pág. 130) de las arterias principales, y el embolismo de grasa y médula ósea suele deberse a traumatismos óseos importantes, con entrada de grasa y médula ósea de la cavidad medular en el sistema venoso. El **embolismo de células tumorales** es un mecanismo importante de diseminación de los tumores malignos.

El **embolismo gaseoso** suele deberse al bombeo accidental de aire hacia el sistema venoso durante inyecciones intravenosas o transfusiones, y también pueden formarse burbujas gaseosas (**embolismo de nitrógeno**) en la circulación sanguínea en buzos que sufren el síndrome de descompresión.

El **embolismo de liquido amniótico** se produce en aproximadamente 1:70.000 partos; el liquido amniótico entra en las venas durante el parto, provocando una coagulación intravascular diseminada.

La **embolización terapéutica** es cada vez más usada en radiología intervencionista para tratar malformaciones vasculares congénitas inoperables (sobre todo cerebrales). Se emplean alambres, espumas de gel, pegamentos y globos para obstruir deliberadamente vasos sanguíneos.

INFARTO

La falta de riego sanguíneo en un tejido produce un infarto

La falta de aporte sanguíneo adecuado a un tejido produce lesión celular por isquemia. La necrosis tisular debida a interferencia con el flujo sanguíneo local se denomina **infarto**. La inmensa mayoría de los infartos se deben a la obstrucción del riego arterial de un tejido, y una minoría a interferencias con el drenaje venoso. La lesión isquémica produce necrosis coagulativa en los tejidos.

Los infartos son una causa importante de morbididad y mortalidad; ejemplos importantes de ello son el infarto de miocardio (véase pág. 145), el infarto cerebral («ictus», véase pág. 401), el pulmonar, la gangrena del miembro inferior y el infarto intestinal (véase pág. 235).

La obstrucción de una arteria suele producir necrosis coagulativa en el órgano irrigado por ella

Los infartos producidos por la obstrucción de una arteria tienen la forma del territorio irrigado por el vaso obstruido. La oclusión de arterias pequeñas en órganos como riñón o pulmón suele producir infartos en forma de cuña, con el vaso obstruido en el vértice (*fig. 8.7*).

Inmediatamente después de la obstrucción arterial, la zona lesionada suele estar mal delimitada, pálida e hinchada. Unas 48 horas después el tejido muerto se delimita mejor y se ve pálido y amarillento. Al desarrollarse una respuesta inflamatoria aguda en el tejido viable adyacente, se observa un borde hiperémico que separa el tejido normal de la zona infartada. Unos 10 días después la invasión por tejido de granulación y la organización están ya avanzadas. La zona infartada es reemplazada finalmente por una cicatriz colágena.

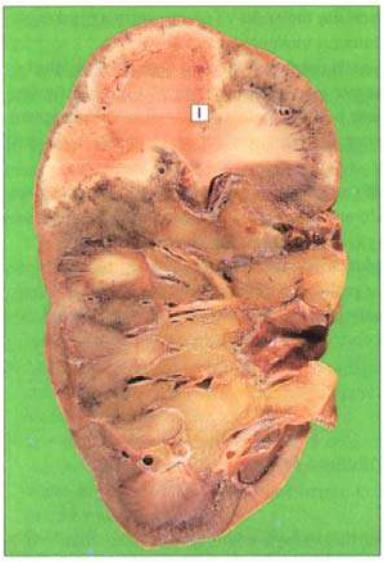


Fig. 8.7 Infarto renal. Se observa una zona pálida correspondiente a un infarto reciente (I), con un borde hiperémico que la separa del riñón normal.

La obstrucción de las venas produce necrosis hemorrágica (infarto venoso)

Los infartos por obstrucción del drenaje venoso se producen por el derrame masivo de sangre en el tejido afectado. La sangre no puede ser drenada por las venas, pero las arterias siguen aportándola, lo que produce congestión y un rápido aumento de la presión en los pequeños vasos, con rotura de la pared vascular. Al final, cuando la presión es tan elevada que no puede llegar más sangre arterial, el tejido se ve privado de sangre oxigenada y sufre una necrosis anóxica.

Las zonas afectas están enormemente congestionadas de sangre desoxigenada y su aspecto es negruzco (infarto hemorrágico). La causa más habitual de infartos hemorrágicos es la torsión del pedículo vascular de un órgano. Los principales ejemplos son la torsión testicular, el vólvulo intestinal y la bernia estrangulada. También se observan infartos venosos en el cerebro por obstrucción de los senos venosos por trombosis.

La obstrucción lenta de un vaso puede producir isquemia y no infarto

Suele producirse un infarto cuando la oclusión vascular es brusca; si el flujo sanguíneo disminuye a lo largo del tiempo existen dos posibilidades. Una de ellas es la apertura de conductos vasculares alternativos para compensar la obstrucción en el vaso enfermo (circulación colateral). El desarrollo de vasos colaterales es posible en muchos tejidos, pero no en zonas irrigadas por una sola arteria (arterias terminales).

La otra posibilidad es que el tejido sufra una atrofia isquémica. Las células especializadas se atrofian y finalmente mueren tras un período de tiempo, y el tejido se convierte en tejido conectivo amorfo hialino, que se tiñe de rosa. Células conectivas resistentes, como los fibroblastos, pueden sobrevivir a la isquemia.

SHOCK

El shock es una entidad clínica asociada a la pérdida generalizada de perfusión tisular

En contraste con la falta de flujo vascular local, la disminución sistémica del flujo sanguíneo, reflejada por hipotensión profunda, se denomina clínicamente **shock**.

Entre las principales causas de shock están la insuficiencia grave del mecanismo de bomba del corazón (shock cardiogénico), la obstrucción de arterias principales (shock obstructivo) y la falta de sangre para bombear (shock hipovolémico) secundaria a intensa hemorragia o pérdida de liquido. También puede deberse a una dilatación anormal de los vasos periféricos, que provoca una falta de retorno venoso de sangre y que se da en casos de shock septicémico endotóxico, anafiláctico y neurogénico.

Los fármacos de las fases precoz y tardía del shock se resumen en la *figura 8.8.* Durante el desarrollo del shock se ponen en marcha mecanismos protectores para mantener la perfusión de los órganos vitales, El sistema renina-angiotensina-aldosterona retiene sodio y líquido, y aumenta así el volumen sanguíneo. Se incrementa la producción de catecolaminas las suprarrenales y también la actividad simpática, que producen taquicardia y vasoconstricción en algunos lechos vasculares (la piel está fría y pálida). También aumenta la secreción de ADH, que produce retención de agua y sodio.

Tejido	Shock inicial	Shock tardío
Piel	Pálida y fría	Cianótica
Riñones	Diuresis escasa	Necrosis del epitelio tubular
Intestino	Íleo intestinal	Necrosis del revestimiento epitelial
Pulmón	Taquipnea	Necrosis del epitelio alveolar
Hígado	Transformación grasa	Necrosis de les células centrolobulillares
Cerebro	Disminución del nivel de consciencia	Necrosis neuronal, coma
Corazón	Taquicardia	Necrosis miocárdica

Fig. 6.8 Manifestaciones iniciales y tardías del shock.

Si persiste el shock, se produce una acidosis sistémica. Esto provoca la dilatación de vasos previamente contraídos, con lo que disminuye la presión arterial. La sangre se desvía desde el intestino y los riñones para mantener la perfusión de corazón y cerebro. Disminuye la diuresis y se lesionan las células epiteliales renales. También se desarrolla un íleo intestinal, con necrosis del revestimiento epitelial.

En las fases tardías e irreversibles del shock se produce una necrosis celular en hígado, corazón y cerebro. La muerte se debe a fallo multiorgánico.

ENFERMEDADES ARTERIALES

Las enfermedades arteriales y sus complicaciones son causas importantes de morbididad y mortalidad en la mayoría de los países occidentales. En estos países la principal enfermedad en el momento actual es la aterosclerosis.

El engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales se denomina arterioesclerosis

El término de arterioesclerosis se refiere al engrosamiento y la ineslasticidad de las paredes arteriales. Existen dos patrones principales, de los cuales el de **aterosclerosis** es el más frecuente. Se define como engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales a consecuencia de un proceso patológico denominado ateroma.

La **arteriolosclerosis** es el engrosamiento y endurecimiento de las paredes de pequeñas arterias y arteriolas, generalmente debido a la presencia de hipertensión o diabetes. Este patrón de lesión vascular afecta sobre todo a riñones y cerebro. La consecuencia del estrechamiento de los vasos es una mala perfusión tisular. La consecuencia de la inelasticidad de los vasos es una predisposición a roturas vasculares y hemorragias. Las alteraciones del endotelio vascular también favorecen la trombosis secundaria.

La aterosclerosis origina la mitad de las muertes que se producen en el mundo occidental

El ateroma y sus consecuencias constituyen la causa más frecuente e importante de muerte en el mundo occidental. El ateroma afecta a arterias de medio y grueso calibre, y rara vez se observa en arterias de menos de 2 mm de diámetro. Sólo aparece en arterias expuestas a las presiones elevadas de la circulación sistémica. Las arterias pulmonares, que están habituadas a las presiones bajas de la circulación pulmonar, no muestran normalmente signos de ateroma, excepto cuando una enfermedad cardíaca o pulmonar produce hipertensión pulmonar. Del mismo modo, el ateroma no afecta a las venas, aunque pueden verse lesiones similares en venas expuestas a presiones arteriales sistémicas, por ejemplo, cuando se emplean trozos de vena en derivaciones coronarias.

Las arterias afectadas más gravemente por el ateroma son aorta, coronarias, carótidas, mesentéricas, iliacas y femorales, así como las arterias cerebrales que nacen de las arterias vertebrobasilar y carótida interna.

El ateroma es una enfermedad de la íntima arterial

El ateroma consiste en una acumulación de material rico en lípidos en la íntima de las arterias, que provoca reacciones celulares. Las lesiones reciben el nombre de «placas». Aunque el ateroma es fundamentalmente una enfermedad de la intima, afecta a la estructura y función de la media.

El aspecto macroscópico del ateroma varia con el estadio evolutivo de la placa (*fig. 8.9*). La *figura 8.10* muestra los cambios sucesivos que tienen lugar durante el desarrollo de una lesión ateromatosa de gran intensidad.

Histológicamente, las placas muestran una cantidad variable dc lípidos libres, colágeno y macrófagos que contienen lípidos (células espumosas) (*fig. 8.11*).

Fig. 8.9 Ateroma en varios segmentos de la aorta.
Las manifestaciones más precoces son pequeñas estrias grasas (**F**), visibles como zonas pálidas bajo el endotelio del segmento aórtico de la derecha. El segmento central muestra placas fibrolipidicas perladas (**P**) y el segmento de la derecha muestra placas avanzadas y ulceradas, con un trombo adherido de fibrina y plaquetas (**T**).

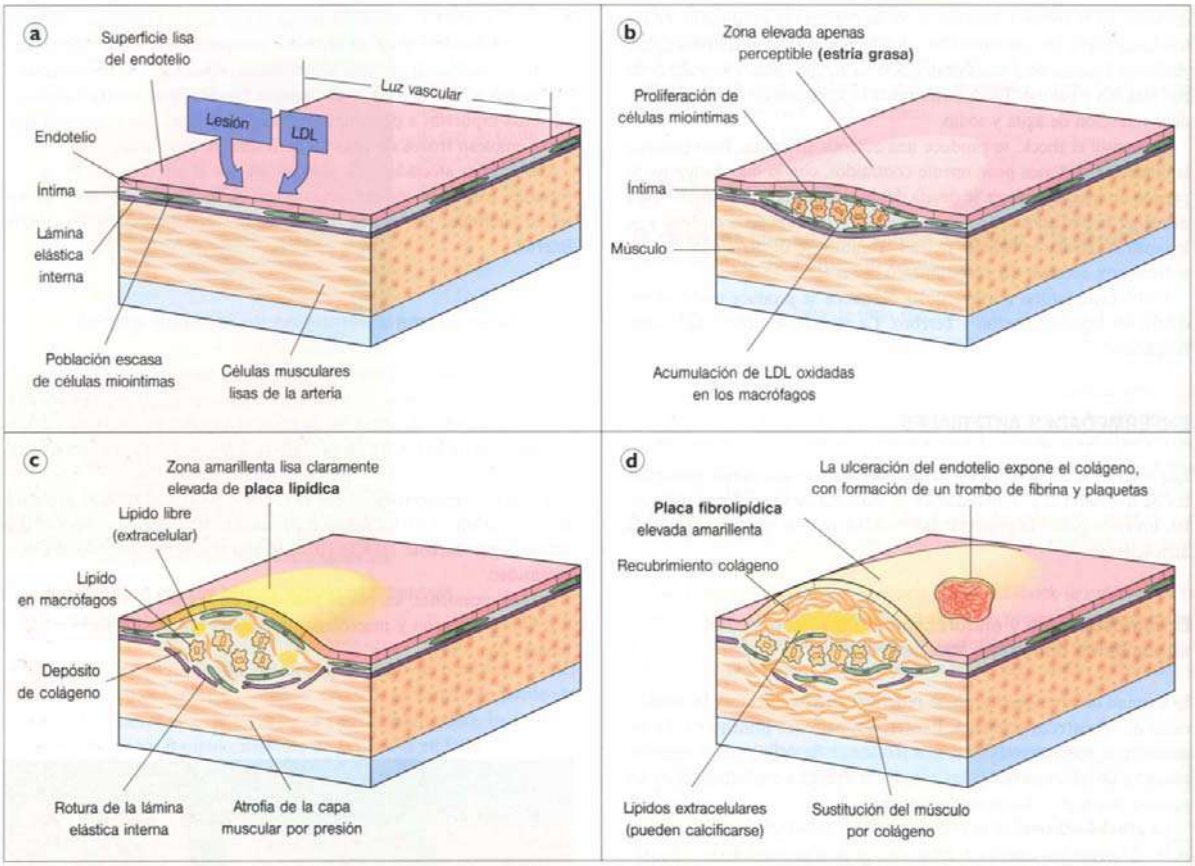


Fig. 8.10 Formación del ateroma.

(a) Se cree que la patogenia del ateroma es una lesión del endotelio asociada a diversos factores de riesgo que serán estudiados más adelante. Esto permite el paso hasta la íntima de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ricas en colesterol.

(b) El lípido es captado por macrófagos en la íntima. La captación normal, mediada por receptores, puede ser burlada mediante la oxidación de LDL, que es captada por una vía independiente de receptores. De este modo se acumula un exceso de lípidos en los macrófagos de la íntima, formando una sobreelevación pálida denominada «estría grasa».

(c) Al aumentar la acumulación de lípidos, los macrófagos liberan lípidos en la íntima. Citoquinas segregadas por los macrófagos estimulan la proliferación de células de la íntima con características de miofibroblastos. Estas células segregan colágeno y la placa comienza a fibrosarse. En esta fase las lesiones son sobreelevadas y amarillas (placas lipídicas). Al desarrollarse la lesión, la presión atrofia la capa media y se rompe la lámina elástica.

(d) La mayor secreción de colágeno forma un denso recubrimiento fibroso sobre la placa, que aparece ahora dura y blanquecina (placa fibrolipídica). La placa madura muestra lípidos tanto libres como dentro de los macrófagos. La colagenización afecta también a la media, lo que debilita la pared arterial. El endotelio es frágil y a menudo se ulcera, permitiendo la agregación plaquetaria y la trombosis. Es posible que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas favorezca aún más el desarrollo de las placas al estimular la proliferación celular.

Fig. 8.11 Histología del ateroma.
La placa muestra zonas pálidas ricas en lípido (**P**) y zonas fibrosas que se tiñen de rosa (**F**). Al final de la fase de placa fibrolipídica la media (**M**) está adelgazada por debajo la placa.

Nuestros conocimientos sobre los factores de riesgo para el ateroma se basan en estudios epidemiológicos

El ateroma aparece en todo el mundo occidental y casi todos los adultos padecen esta enfermedad en alguna medida. Se observan estrías de grasas en la infancia, pequeñas placas ateromatosas fibrolipídicas en adolescentes y jóvenes, y lesiones ateromatosas complicadas al comienzo de la vida adulta; el número de lesiones ateromatosas aumenta con la edad.

Factores constitucionales de riesgo de ateroma

- EDAD. El número y la intensidad de las lesiones ateromatosas aumenta con la edad.
- SEXO. El ateroma clínicamente significativo es considerablemente más frecuente en hombres que en mujeres hasta la edad de 55 años; a partir de entonces su incidencia e intensidad aumenta rápidamente en las mujeres, aunque los hombres siguen siendo relativamente los más afectados. Se ha sugerido que las mujeres están protegidas por los estrógenos antes de la menopausia.
- La PREDISPOSICIÓN FAMILIAR es importante en el ateroma en un pequeño número de casos en los que, independientemente de la predisposición a la hiperlipidemia, se observa una asociación familiar.

Factores de gran riesgo de ateroma

- HIPERLIPIDEMIA. La intensidad de la aterosclerosis se correlaciona directamente con los niveles séricos de **colesterol** o **LDL**. El riesgo aumenta de forma lineal para niveles de colesterol sérico superiores a 3,9 mmol/l (150 mg/dl). La correlación es menos significativa con respecto a los niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad. Existe un riesgo *disminuido* de aterosclerosis con niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad, lo que se ve favorecido por el consumo moderado de etanol (menos de 30 mg/día).

La aterosclerosis es mucho más frecuente en paciente con algunas formas de hiperlipidemias familiar (tipo II y III).

- HIPERTENSIÓN. Existe una relación entre la hipertensión persistente y la intensidad del ateroma, más evidente en la hipertensión diastólica.
- La DIABETES MELLITUS es uno de los factores más importantes del desarrollo ateromatoso, lo que se ha achacado a la hipercolesterolemia inducida por esta enfermedad.
- TABAQUISMO. Existe una relación entre el consumo de tabaco y la muerte por arteriopatia coronaria, que es la consecuencia clínica más grave del ateroma de gran intensidad. El mecanismo de esa asociación es desconocido.

Factores de pequeño riesgo de ateroma

- El EJERCICIO disminuye la incidencia de muerte súbita por cardiopatía isquémica, que es uno de los principales efectos de la aterosclerosis, pero no está claro si influye o no sobre la aparición del ateroma.
- Los individuos con SOBREPESO presentan un mayor riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, pero esta puede ser un reflejo de la dieta y la hiperlipidemia resultante.
- El ESTRÉS y el tipo de PERSONALIDAD se han asociado a la muerte por cardiopatía isquémica en algunos estudios.

La patogenia del ateroma es todavía incierta

Se han lanzado muchas hipótesis sobre la patogenia del ateroma, con las que se pretende explicar el origen de los lípidos observados en las placas, la razón del desarrollo de los elementos celulares de éstas y la relación con los factores de riesgo conocidos para la formación de ateromas.

La hipótesis trombogénica propone que el trombo es incorporado a la íntima de los vasos, los lípidos proceden de las membranas plaquetarias y las células proliferan al ser estimuladas por factores de crecimiento derivados de plaquetas (FCDP).

La hipótesis de la proliferación clonal se basa en la observación de que las células musculares lisas de las placas proceden de una sola clona celular, con lo cual el ateroma seria una alteración primaria del crecimiento celular.

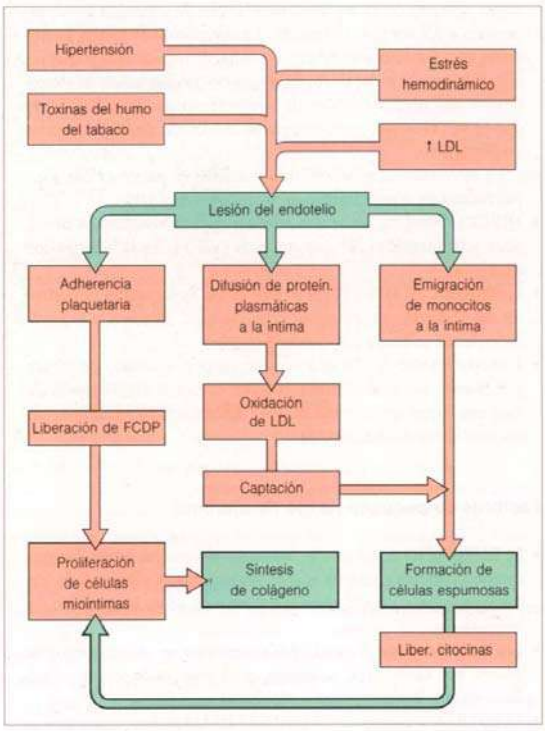


Fig. 8.12 Diagrama de flujo de los fenómenos implicados en la patogenia.

La hipótesis le la insudación lipídica propone que las LDL son captadas por la intima, donde se oxidan químicamente y se convierten en factores tóxicos, proinflamatorios y quimiotácticos. Apoya esta teoría el hecho de que fármacos antioxidantes logran inhibir la aterogénesis en animales.

La hipótesis de la respuesta a la lesión (*fig. 8.12*) propone que la placa ateromatosa es una respuesta a una lesión crónica leve del endotelio, La alteración metabólica de las células endoteliales (producida por el estrés hemodinámico y los efectos tóxicos de las LDL) permite la adherencia plaquetaria, la difusión de proteínas plasmáticas y la emigración de monocitos a la íntima arterial. La plaquetas liberan FCDP y éste estimula la proliferación de células musculares lisas (células miointimas); éstas, a su vez, sintetizan colágeno y elastina en exceso en la íntima. La oxidación de los LDL facilita su captación por los monocitos sin intervención de receptores.

Consecuencias clinicopatológicas del ateroma

El ateroma produce alteraciones patológicas de varios modos:

- **Reducción del flujo sanguíneo arterial.** Cuando el ateroma afecta a arterias pequeñas, el crecimiento de una placa ateromatosa intima puede reducir severamente el diámetro de la luz (*fig. 8.13a*). Los principales síntomas clínicos son cardiopatía isquémica (pág. 134), enfermedad vascular periférica (pág. 134) y enfermedad cerebrovascular (pág. 144).
- **Predisposición a la trombosis.** Si el recubrimiento fibroso de una placa ateromatosa se rompe, las fibras colágenas de la íntima anormal quedan expuestas a la sangre circulante, lo que inicia la formación de un trombo (*fig 8.13b*). En vasos de pequeño calibre, como las arte rías coronarias o cerebrales, este trombo puede obstruir bruscamente una arteria previamente estenosada. En vasos grandes, como la aorta, se forma una placa de trombo mural, que puede embolizar hacia vasos distales.
- **Hemorragia en una placa.** Si se rompe el recubrimiento fibroso de una placa, la sangre penetra en su interior y la empuja hacia la luz vascular, con reducción consecutiva del flujo sanguíneo (*fig. 8.13c*). Esto se observa ocasionalmente en las arterias coronarias, lo que provoca un infarto de miocardio.
- **Debilitamiento de la pared vascular y formación de un aneurisma.** La ateromatosis grave de la íntima provoca con el tiempo un adelgazamiento de la media, con pérdida de células musculares lisas y fibras elásticas, y su sustitución progresiva por colágeno inelástico no contráctil. La media pierde su capacidad funcional, y esto produce al cabo de años una dilatación generalizada de la arteria, con formación de un aneurisma (*fig. 8.13d*). La aorta abdominal es la localización mas frecuente de los aneurismas secundarios a aterosclerosis.

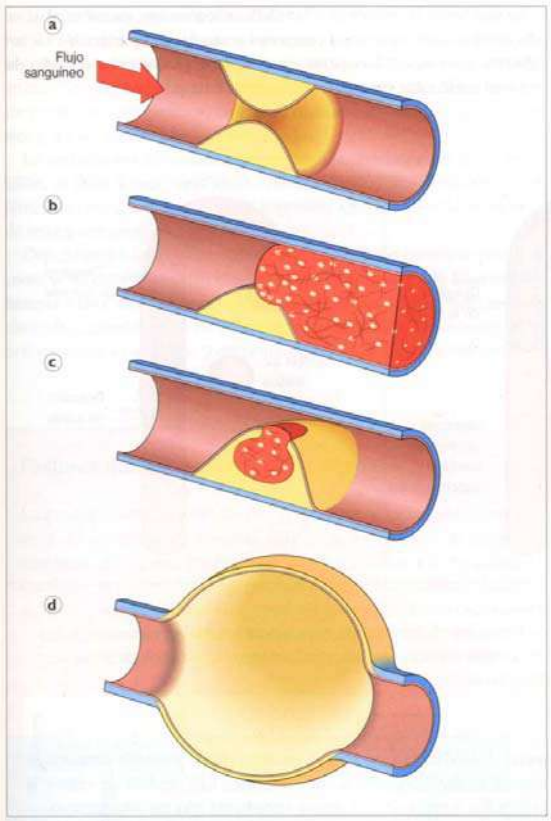


Fig. 8.13 Complicaciones del ateroma arterial.
(a) Estrechamiento de la arteria por el ateroma.
(b) Trombo sobre la placa.
(c) Hemorragia en la placa.
(d) Aneurisma.

PUNTOS CLAVE:
Ateroma

- *Enfermedad de la íntima de arterias sistémicas, NO de las venas.*
- *Placas formadas por macrófagos, células musculares, lípidos (ricos en colesterol) y colágeno.*
- *Los principales factores de riesgo son hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes.*
- *Sus complicaciones son reducción del flujo, iniciación de trombosis y formación de aneurismas*.

ANEURISMAS

Las enfermedades que lesionan la media arterial predisponen a la formación de aneurismas

Un aneurisma es una dilatación focal anormal de una arteria. Sus principales complicaciones son la rotura y la predisposición a la trombosis. Aun siendo la causa más frecuente, la aterosclerosis no es la única enfermedad que produce aneurismas; cualquier alteración que debilite la media puede hacerlo, aunque la hipertensión permanente o transitoria también es un factor importante de ensanchamiento y rotura. La *figura 8.14* recoge otros tipos y causas de aneurismas.

Tipo	Localización	Causa	Incidencia
Aterosclerótico	Aorta abdominal	Adelgazamiento y transformación fibrosa de la media	Frecuente
Sifilítico	Aorta ascendente y cayado	Destrucción inflamatoria y transformación fibrosa de la media	Actualmente raro
Cerebral saculado	Arterias cerebrales	Defectos congénitos en lámina elástica/media	Frecuente
Infeccioso (micótico)	Cualquiera	Destrucción parietal por bacterias en trombos infectados	Raro

Fig. 8.14 Tipos de aneurisma.

El «aneurisma disecante» no es un verdadero aneurisma

En el aneurisma disecante, un desgarro de la intima permite el paso de sangre a la media arterial, que se divide. La localización más frecuente es la aorta, donde la división forma un falso conductor, generalmente entre los dos tercios internos y el tercio externo del espesor de la media. Los tipos de evolución posible se muestran en la *figura 8.15*.

Entre los factores predisponentes están la hipertensión, presente en el 70% de los casos, y las alteraciones degenerativas de la media aórtica (degeneración mucoide dc la media), que a veces forma parte de uno de lo. trastorno, hereditarios conocidos de los tejidos conectivo, por ejemplo, síndrome de Marfan debido a alteración de la fibrilina, y síndrome de Ehlers-Danlos.

La aterosclerosis es otro factor predisponente y el desgarro de la íntima se produce en ocasiones en el borde de una placa ateromatosa. Este patrón es especialmente importante en la aorta distal.

La dilección producida por la intervención en una pared arterial es una complicación rara de las punciones y canulaciones arteriales. Generalmente cura espontáneamente sin romperse, ya que la capa media de la pared suele estar sana y limita la entrada de sangre.

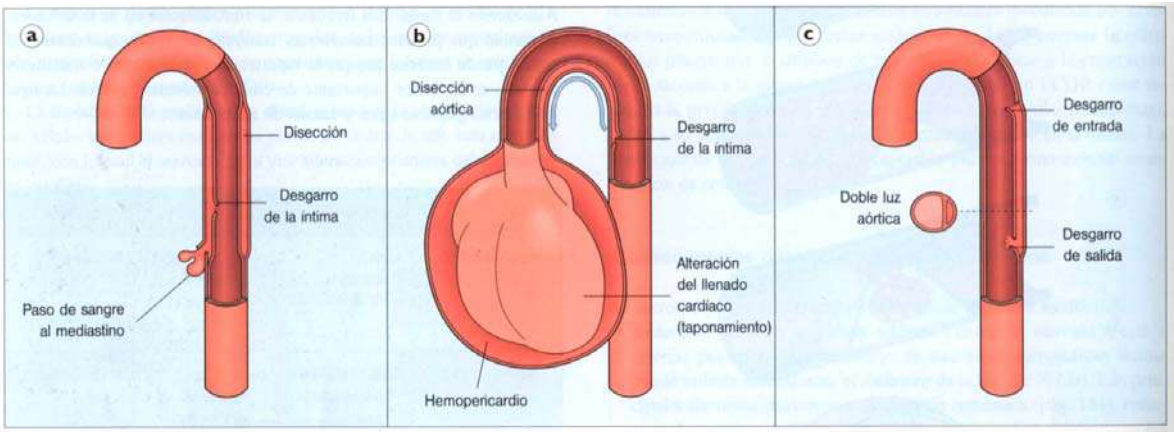


Fig. 8.15 Formas de evolución de la disección aórtica.
(a) Rotura externa, generalmente en la parte baja de la aorta torácica, con hemorragia masiva y letal en la cavidad torácica.
(b) Diseminación retrógrada (regresando hacia el corazón), con rotura en la cavidad pericárdica y en el hemopericardio letal.
(c) Rotura interna, con regreso de la sangre a la luz por ruptura de la media interna y la íntima, con formación de una aorta de doble luz. Poco frecuente.

La vasculopatía periférica aterosclerótica produce gangrena

La aterosclerosis de las arterias que irrigan los miembros inferiores es especialmente frecuente en diabéticos, colectivo al que afecta más que a cualquier otro grupo de riesgo. Las arterias más frecuentemente implicadas son la iliofemoral y la poplítea. La disminución del flujo origina hipoxia de los músculos de la pantorrilla cuando sus demandas de oxigeno son elevadas, por ejemplo, al caminar de prisa o al correr. Los pacientes se quejan de calambres musculares en las pantorrillas con el esfuerzo, que desaparecen con el reposo (claudicación intermitente). Una disminución mayor del flujo puede producir síntomas similares en reposo y alteraciones cutáneas; hay pérdida de vello y la piel es lisa y brillante, y cicatriza lentamente tras un traumatismo.

La obstrucción completa, generalmente por formación de un trombo sobre el ateroma, produce gangrena (necrosis isquémica de todos los tejidos), que se manifiesta por una descoloración amoratada y dolorosa de la piel, seguida de ennegrecimiento progresivo de los tejidos. En primer lugar se afectan los dedos de los pies, pero las alteraciones progresan proximalmente hasta una línea que señala el lugar donde la oxigenación es aún escasa, pero suficiente.

HIPERTENSIÓN

La hipertensión puede clasificarse como primaria o como secundaria a una causa conocida

El aumento de la presión arterial (hipertensión) es una causa importante, pero susceptible de trato mayor, de enfermedad, y se divide en primaria y secundaria. En la población en general, la presión arterial es una variable continua y su aumento se asocia a un mayor riesgo de enfermedad. La hipertensión puede definirse arbitrariamente como una presión diastólica mantenida superior a 90 mmHg. Sin embargo, no existe un umbral por debajo del cual una persona no corra ningún riesgo de desarrollar enfermedades en las que la presión arterial sea un factor patogénico.

La **hipertensión primaria** (**esencial**) es la elevación de la presión arterial con la edad, pero sin causa aparente. Representa más del 90% de los casos y suele aparecer a partir de los 40 años El fenotipo de presión arterial elevada en la hipertensión arterial se debe a una interacción entre predisposición genética, obesidad, consumo de alcohol, actividad física y otros factores aún no identificados.

La **hipertensión secundaria**, que representa alrededor del 10% de los casos, se debe a una causa identificable, siendo la más frecuente la enfermedad renovascular, que eleva la presión arterial al activar el sistema de renina-angiotensina-aldosterona.

Dependiendo de su evolución clínica, tanto la hipertensión primaria como la secundaria pueden clasificarse en dos tipos. En la **hipertensión benigna** existe una elevación estable de la presión arterial durante muchos años, mientras que en la **hipertensión acelerada** la elevación de la presión arterial es intensa y empeora en un corto lapso de tiempo.

Factores que regulan la presión arterial

La presión arterial puede elevarse por aumento del volumen cardiaco o de la resistencia vascular periférica. El primero se eleva al aumentar el volumen sanguíneo o la contractilidad y la frecuencia cardíacas; la segunda puede aumentar mediante factores humorales, neurales y autorreguladores.

Estos procesos reguladores se resumen en la *figura 8.16*.

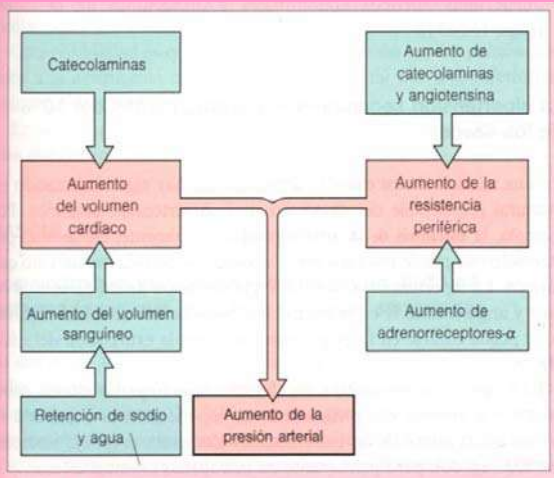


Fig. 8.16 Regulación de la presión arterial.

El engrosamiento de la pared arterial y la arteriolosclerosis son signos de hipertensión benigna

En la hipertensión benigna se producen gradualmente alteraciones vasculares en respuesta a la hipertensión estable y mantenida. Las alteraciones de las pequeñas arterias se muestran en la *figura 8.17* y las de arteriolas en la *fig. 8.18*.

Estas alteraciones degenerativas de las paredes de vasos pequeños como las arteriolas disminuyen la luz efectiva, con la. consiguiente isquemia tisular, y aumentan la fragilidad vascular en el cerebro, con riesgo de hemorragia.

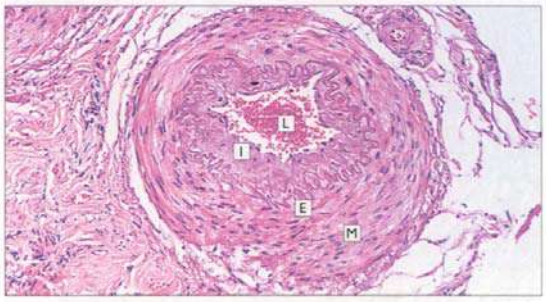


Fig. 8.17 Alteraciones de las pequeñas arterias en la hipertensión benigna.
Se observa hipertrofia y engrosamiento de la media muscular (**M**), engrosamiento de la lámina elástica (**E**), engrosamiento fibroelástico de la íntima (**I**) y disminución del calibre de la luz vascular (**L**).

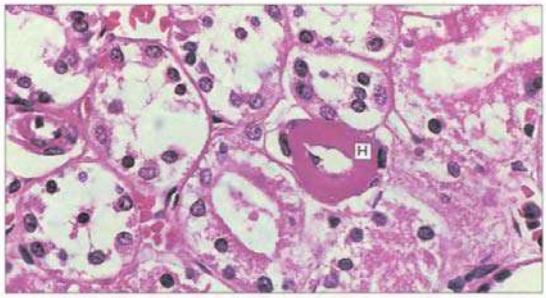


Fig. 8.18 Alteraciones de las arteriolas en la hipertensión benigna.
Se observa engrosamiento parietal hialino (arteriolosclerosis hialina) (**H**), mayor rigidez (con limitación de la capacidad de expansión y contracción) y disminución del calibre de la luz.

En la hipertensión maligna se produce una destrucción de las paredes de pequeños vasos

Cuando la presión arterial se eleva mucho de forma brusca, se producen alteraciones destructivas agudas en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos, junto con respuestas reparadoras proliferativas en las paredes de pequeñas arterias (*figs. 8.19 y 8.20*).

Estas alteraciones producen falta de flujo sanguíneo por los vasos pequeños, con formación de múltiples focos de necrosis tisular, por ejemplo, en los glomérulos renales.

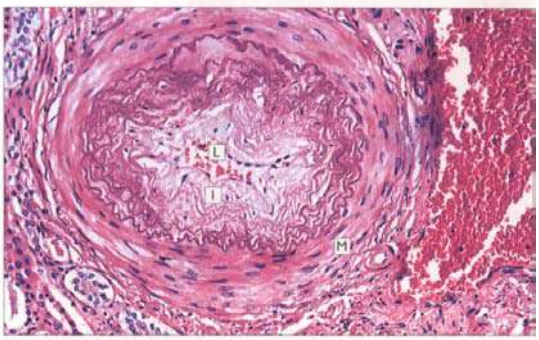


Fig. 8.19 Alteraciones por hipertensión acelerada en pequeñas arterias. Puede observarse una proliferación fibrosa, mixomatosa y poco densa de la íntima (**I**), con reducción de la luz (**L**) y una lámina media normal (**M**).

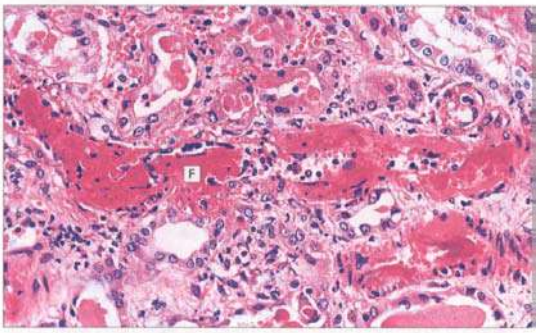


Fig. 8.20 Alteraciones por hipertensión acelerada en arteriolas. Se observa necrosis fibrinoide, visible en forma de sustitución de la pared por un material teñido de rosa brillante (**F**), en la pared de una arteriola renal de un paciente con hipertensión maligna.

La hipertensión afecta principalmente a corazón, cerebro, riñones y aorta

Las consecuencias patológicas de la hipertensión se observan sobre todo en cuatro tejidos:

- **Corazón.** Al aumentar la presión, el miocardio del ventrículo izquierdo se hipertrofia. Dado que la hipertensión suele asociarse a una mayor intensidad de la aterosclerosis, el flu1o coronario puede ser insuficiente, y producirse una cardiopatía isquémica. La **insuficiencia ventricular izquierda** es una consecuencia habitual de la cardiopatía hipertensiva.
- **Cerebro.** Los pacientes hipertensos son especialmente propensos a sufrir hemorragia intracerebral por rotura de vasos sanguíneos intracerebrales (véase pág. 404). La lesión de pequeños vasos de los hemisferios cerebrales produce microinfartos en forma de pequeñas zonas de destrucción cerebral rellenas de líquido («lagunas hipertensivas»).
- **Riñón.** La arteriolosclerosis produce isquemia progresiva de la nefrona, que termina por destruir los glomérulos, y atrofia del sistema tubular. Esta enfermedad progresa lentamente, ya que las nefronas se lesionan de una en una. Cuando el número de nefronas no funcionales por isquemia es suficientemente alto, el paciente desarrolla una **insuficiencia renal crónica** lentamente progresiva. Si la hipertensión ha producido isquemia significativa de las nefronas, se dice que el riñón ha sufrido una **nefrosclerosis hipertensiva benigna**. Se trata de una causa frecuente e importante de insuficiencia renal crónica en edades medias y avanzadas.
- **Aorta.** La hipertensión predispone al desarrollo de grandes aneurismas aórticos abdominales y disecciones de la media (págs. 132134).

La hipertensión secundaria representa menos del 10% de los casos

En una minoría de los casos se considera que hay alguna alteración estructural responsable del desarrollo de la hipertensión sistémica. Por ejemplo, la **estenosis de la arteria renal** (generalmente, en su raíz) por aterosclerosis puede producir hipertensión, con posible tratamiento quirúrgico. La hipertensión se asocia a una elevación de los niveles de renina y angiotensina II en la circulación, procedentes del riñón isquémico, y puede curarse en fases precoces mediante la extirpación del riñón afecto.

La hipertensión es también un síntoma de **nefropatias difusas** como la glomerulonefritis y la pielonefritis. La hipertensión es transitoria en la fase aguda inicial de las enfermedades glomerulares (p, ej., síndrome nefrítico agudo), pero permanente en nefropatías crónicas difusas.

El **feocromocitoma**, un tumor secretor de adrenalina-noradrenalina que surge habitualmente en la médula suprarrenal, produce una hipertensión que inicialmente es paroxística (véase pág. 311).

La **coartación aórtica** es una malformación congénita que aumenta la resistencia periférica debido a una estenosis estructural de la aorta. En estos casos la hipertensión no es realmente sistémica, ya que afecta sólo al sistema arterial por delante de la coartación, habitualmente a brazos, cabeza y cuello (véase pág. 157).

La hipertensión es un síntoma de las **enfermedades de la corteza suprarrenal** que se asocian con producción excesiva de glucocorticoides y mineralocorticoides (síndrome de Cushing y síndrome de Conn, véase pág. 310).

También es un síntoma de la **preeclampsia** (véase pág. 383), y puede asociarse a endocrinopatías como tirotoxicosis, acromegalia y, en ocasiones, hipotiroidismo, o deberse a una **causa neurogénica** como la hipertensión intracraneal.

La hipertensión arterial pulmonar suele deberse a enfermedades pulmonares o del corazón izquierdo

La hipertensión pulmonar generalmente es «secundaria», ya que aparece como consecuencia de uno de los dos tipos de aumento de presión en la aurícula y el ventrículo izquierdos. Esta presión retrógrada se debe a un vaciamiento incompleto de las cavidades cardiacas izquierdas (insuficiencia cardiaca izquierda), reflejándose el aumento de presión de estas cavidades a lo largo de las venas pulmonares y en el lecho capilar pulmonar (congestión pulmonar). Las causas mas importantes son la insuficiencia ventricular izquierda por cardiopatía hipertensiva o isquémica, la estenosis aórtica y la estenosis mitral (que producen fallo de la aurícula izquierda).

Otra posibilidad es que el aumento de la presión capilar pulmonar se deba a la destrucción del lecho capilar pulmonar por una enfermedad pulmonar primaria.

En la *figura 8.21* se recogen la clasificación y las causas de hipertensión pulmonar.

Aumento del flujo sanguíneo pulmonar
Cortcocircuitos cardíacos (CIA, CIV) (véase pág. 156)
Congestión venosa pulmonar
Valvulopatía mitral, especialmente estenosis (véase pág. 152) Insuficiencia ventricular izquierda crónica (véase pág. 142)
Obstrucción arterial mecánica
Tromboembolia pulmonar múltiple (véase pág. 126) Embolia por cuerpos extraños (toxicómanos)
Hipoxia alveolar causante de vasoconstricción pulmonar
Grandes altitudes Obesidad Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Destrucción del lecho capilar pulmonar
Enfisema Fibrosis intersticial pulmonar
Idiopática
Hipertensión pulmonar primaria: enfermedad rara de mujeres jóvenes secundaria a aumento del tono de los vasos pulmonares con alteraciones vasculares progresivas y seguidas de muerte. Enfermedad venoclusiva pulmonar: enfermedad rara que produce obliteración fibrosa de los vasos pulmonares. Algunos casos se creen secundarios a trombosis vascular.

Fig. 8.21 Causas de hipertensión pulmonar

VASCULITIS

Los síndromes vasculiticos son un grupo mixto de enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos

Se denomina vasculitis a la inflamación y la alteración de la pared vascular. Puede afectar a capilares, vénulas, arteriolas, arterias y, en ocasiones, grandes venas. En los casos más graves provoca la destrucción irreversible de la pared vascular. En casos leves la lesión es transitoria y sólo se manifiesta por infiltrado celular y lesión vascular con extravasación de células hemáticas.

Existen tres grupos principales dc vasculitis:

1. La vasculitis por hipersensibilidad es la más frecuente. Afecta a capilares y vénulas, y suele manifestarse en forma de exantema cutáneo. A menudo es una manifestación de alergia farmacológica («vasculitis inducida por fármacos») y a veces aparece como exantema alérgico en viremias o bacteriemias. También se produce en la púrpura de Henloch-Schönlein, en la enfermedad del suero y en la crioglobulinemia.
2. La vasculitis puede ser un elemento destacado en enfermedades autoinmunes multiorgánicas como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad reumatoide.
3. Las vasculitis sistémicas son un grupo importante de enfermedades caracterizadas por distintos patrones de destrucción parietal vascular, de causa desconocida, por ejemplo, poliarteritis.

En muchas enfermedades la vasculitis es un síntoma destacado y posiblemente etiológico. La *figura 8.22* recoge enfermedades en las que existe vasculitis, Varias de ellas se estudian en otros capítulos, según los principales órganos afectados.

Enfermedad	Vasculitis	Síntomas clínicos
Angitis por hipersensibilidad	Neutrófilos, necrosis fibrinoide	Piel, riñón
Poliarteritis nodosa	Neutrófilos, necrosis fibrinoide	Multiorgánica
Granulomatosis de Wegener	Neutrófilos y células gigantes	Afectación nasal, pulmonar y renal
Síndrome de Churg-Strauss	Histiocitos y eosinófilos	Pulmón, riñón, corazón, piel
Arteritis de Kawasaki	Necrosis linfocítica endotelial	Piel, corazón, boca, ojos
Enfermedad de Takayasu	Células gigantes histiocitarias	Aorta y troncos aórticos
Enfermedad de Buerger	Granulomatosa con neutrófilos	Arterias y venas de las piernas, gangrena
Conectivopatías, por ejemplo, LES	Linfocitos, a veces neutrófilos	Piel, músculo, cerebro
Eritema nudoso	Venulitis y paniculitis	Nódulos dolorosos profundos en las piernas
Hypoderma gangrenoso	Vasculitis y úlcera cutáneas	Úlceras necrotizantes en piel y tejido subcutáneo

Fig. 8.22 Síndrome vasculíticos

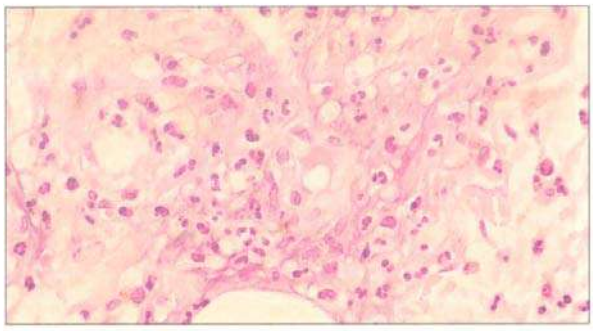


Fig. 8.23 Vasculitis por hipersensibilidad (neutrofílica). Histológicamente los capilares y las vénulas de la dermis superficial muestran una destrucción de la pared vascular por neutrófilos, con partículas adyacentes de restos nucleares de neutrófilos (vasculitis neutrofílica) y eritrocitos extravasados en la zona circundante al vaso. A veces, las paredes del vaso muestran una necrosis fibrinoide. Este patrón de vasculitis afecta principalmente a la piel, pero a veces se produce una vasculitis similar de pequeños vasos en riñón, revestimiento articular y mucosa del tracto digestivo en el síndrome de Henoch-Schönlein.

La vasculitis por hipersensibilidad suele aparecer en forma de lesiones hemorrágicas petequiales en la piel

La **vasculitis por hipersensibilidad** afecta sobre todo a las vénulas poscapilares, con afectación capilar parcial (*fig. 8.23*). Su patogenia se debe a complejos inmunes entre un antígeno y un anticuerpo que quedan atrapados en las paredes de las vénulas. Estos complejos activan el complemento y desencadenan una respuesta inflamatoria aguda local, con quimiotaxis para neutrófilos. La destrucción de la pared vascular es mediada por la liberación de enzimas neutrofilicas.

En muchos casos este patrón de vasculitis se asocia a tratamientos farmacológicos o infecciones. La extravasación de eritrocitos en la dermis se manifiesta en forma de exantema cutáneo purpúrico palpable (*fig. 8.24*) que desaparece al dejar el fármaco o superar la infección.

Fig. 8.24 Exantema cutáneo purpúrico en una angiitis por hipersensibilidad.

Medicina de laboratorio

En casos de vasculitis neutrofílica es posible detectar autoanticuerpos que reaccionan frente a neutrófilos; uno de los tipos reacciona ¡con el citoplasma de los neutrófilos en inmunofluorescencia (c-ANCA) y va dirigido contra la proteinaza-3; el otro muestra un patrón de tinción perinuclear (p-ANCA) y va dirigido contra la mieloperoxidasa.

c-ANCA, en ausencia de p-ANCA, se detecta en el suero del 90% de los pacientes con granulomatosis de Wegener y, raramente, en otros tipos de vasculitis. p-ANCA está presente en la poliarteritis nodosa y en otros tipos de vasculitis necrotizante.

La identificación de estos anticuerpos en el suero se emplea en el estudio diagnóstico de pacientes con posible vasculitis.

La poliarteritis nudosa (PAN) es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de pequeño y mediano calibre

La poliarteritis nudosa es una enfermedad sistémica caracterizada por necrosis inflamatoria de las paredes de arterias de pequeño y mediano tamaño (*fig 8.2*). Aunque la enfermedad es sistémica, se manifiesta dc forma focal y segmentaria, afectando sólo a algunas áreas de algunas arterias. Los efectos clínicos de la enfermedad se deben a oclusión vascular, con formación de pequeños infartos, y los tejidos más gravemente afectados son riñones, corazón, tubo digestivo, hígado, sistema nervioso central, nervios periféricos, músculo esquelético y piel (*fig. 8.26*).

La causa de la enfermedad es desconocida, pero probablemente esté mediada por inmunocomplejos. Se asocia a antigenemia crónica por virus de la hepatitis B.

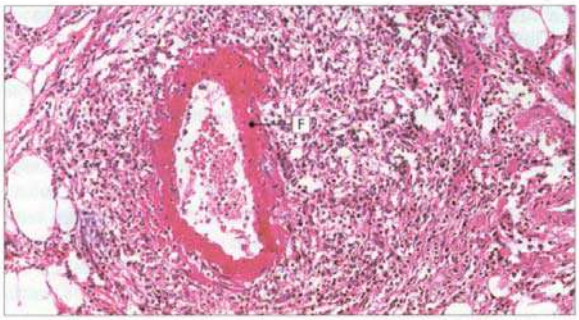


Fig. 8.25 Poliarteritis nudosa.
La pared arterial muestra infiltración por células inflamatorias mixtas, con predominio de neutrófilos y eosinófilos. Es muy frecuente la necrosis fibrinoide (**F**) de un segmento de la pared arterial.
La inflamación destruye la arquitectura normal de la pared vascular, con necrosis de células musculares y destrucción de la lámina elástica; su curación va seguida de transformación fibrosa de estas estructuras especializadas. Durante la fase inflamatoria aguda, la lesión extensa de la íntima favorece la trombosis, que suele ir seguida de oclusión vascular e infarto del órgano afecto.

Órgano	Efectos	Manifestaciones clínicas
Riñón	Microinfartos	Insuficiencia renal aguda
Tubo digestivo	Microinfartos	Ulceración de mucosas
Sistema nervioso central	Infarto	Focalidad neurológica
Nervios	Necrosis	Mononeuritis múltiple
Músculo esquelético	Necrosis de fibras	Mialgias y debilidad
Corazón	Infarto	Insuficiencia cardiaca

Fig. 8.26 Efectos patológicos de la poliarteritis nudosa

La vasculitis linfocítica es una manifestación importante de las conectivopatías, especialmente del LES

La mayoría de las vasculitis graves se caracterizan por la presencia de neutrófilos en la pared vascular (vasculitis neutrofílica). Sin embargo, en algunas las paredes están invadidas por una infiltración linfocitaria (vasculitis linfocítica). Esto se observa sobre todo en el LES y en la enfermedad mixta del tejido conectivo, y se ve con frecuencia en el estudio histológico de biopsias cutáneas y musculares. En el LES pueden verse lesiones similares en el cerebro. Aunque la vasculitis linfocitica aparece en la mayoría de las conectivopatias, puede haber en ellas también una vasculitis neutrofilica aguda similar a la descrita en la página 138 (vasculitis por hipersensibilidad).

La vasculitis linfocitica puede observarse también en algunas reacciones farmacológicas, sobre todo en la piel.

La arteritis de células gigantes es frecuente en ancianos

La arteritis de células gigantes es una enfermedad sistémica que se presenta principalmente en las arterias de cabeza y cuello. Afecta sobre todo a las arterias temporales, de ahí su otro nombre de **arteritis temporal**. Su incidencia aumenta con la edad, siendo rara por debajo de los 50 años. Es más frecuente en mujeres.

Los pacientes presentan síntomas mal definidos, como malestar y cansancio, con cefaleas. En muchos casos existe una enfermedad muscular asociada, la polimialgia reumática. Los análisis suelen descubrir una VSG muy elevada. El diagnóstico se hace mediante biopsia de la arteria temporal; los hallazgos histológicos pueden verse en la *figura 8.27*.

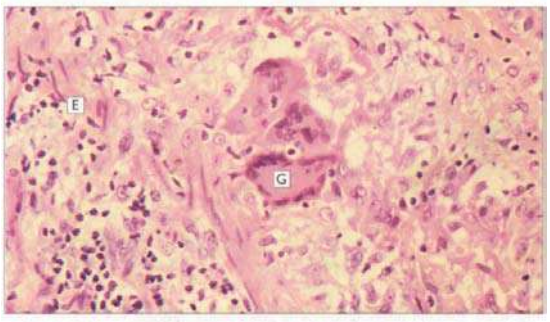


Fig. 8.27 Arteritis de células gigantes.
En la arteritis de células gigantes la pared vascular está engrosada e infiltrada por una mezcla de células inflamatorias. Esta masa está formada principalmente por linfocitos T, pero posee focos de histiocitos y células gigantes (**G**). Las células gigantes histiocitarias están en relación con fragmentos de la lámina elástica rota (**E**). Se complica con trombosis.

Una complicación frecuente es la ceguera brusca por afectación de la arteria oftálmica, en cuyo caso es urgente el tratamiento con estereoides.

La enfermedad de Buerger es una enfermedad inflamatoria de los vasos que se relaciona con el tabaquismo

La enfermedad de Buerger produce una oclusión inflamatoria de las arterias periféricas de los miembros superiores e inferiores. Se relaciona con el tabaquismo y afecta principalmente al sexo masculino. Histológicamente se observa un infiltrado inflamatorio crónico segmentario de las paredes de arterias y venas, con trombosis secundaria. También pueden verse pequeños focos de neutrófilos.

Los pacientes desarrollan insuficiencia vascular periférica, que conduce con el tiempo a la gangrena.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES DE LAS VENAS

En muchas partes del cuerpo es frecuente la dilatación y congestión de las venas

La alteración más frecuente de las venas es la dilatación con congestión sanguínea. Estas venas anormales reciben diversos nombres, según el lugar implicado.

Las **venas varicosas** son venas superficiales distendidas permanentemente en miembros inferiores (venas safenas larga y corta). Se producen por incompetencia de las válvulas, lo que permite la ingurgitación de las venas con sangre por la fuerza de la gravedad. La variz de la safena consiste en una distensión localizada de las venas safenas superficiales en la ingle, con formación dc una masa redondeada lisa.

Las **hemorroides** (o almorranas) son venas muy distendidas del plexo hemorroidal interno de las venas submucosas del canal anal y la unión anorrectal. Aparecen como masas prolapsadas cubiertas de mucosa y que sobresalen a través del orificio anal. Pueden sangrar tras traumatismos y producir dolor por protrusión marcada y espasmo del esfínter anal.

El **varicocele** es una distensión permanente de las venas del plexo pamphiforme del cordón espermático dentro del escroto.

Todas estas alteraciones de la pelvis y los miembros inferiores pueden agravarse ante cualquier hecho que aumente la presión en las venas, al impedir el retorno venoso adecuado. Por ejemplo, el embarazo es un factor precipitante importante y frecuente en el desarrollo de venas varicosas y hemorroides.

Las **varices esofágicas** y las venas umbilicales prominentes son conductos venosos distendidos que se desarrollan en la hipertensión portal secundaria a la cirrosis hepática (véase pág. 259).

TUMORES Y ANOMALÍAS DE LOS VASOS

Los angiomas son malformaciones del desarrollo de los vasos sanguíneos

Las malformaciones del desarrollo de los vasos sanguíneos son muy frecuentes y se denominan **angiomas** o **hemangiomas**.

- Los hemangiomas están formados por espacios vasculares dilatados.
- Los angiomas capilares están formados por pequeños vasos similares a capilares.
- Los angiomas cavernosos están formados por vasos anchos, similares a venas (*fig 8.28*).
- Son frecuentes los angiomas de patrón mixto.

El tejido vascular (generalmente anormal) es un componente importante, y a menudo predominante, de las malformaciones hamartomatosas mixtas del tejido conectivo que suelen aparecer en el tejido subcutáneo del cuello y la parte superior del tronco en jóvenes. En algunos casos predominan los vasos linfáticos y en niños estas malformaciones puede consistir casi totalmente en vasos linfáticos enormemente dilatados (**higroma quístico**) Otros tejidos conectivos presentes son tejido adiposo, nervios anormales y algo de músculo liso.

Las malformaciones vasculares grandes son una causa importante de hemorragia intracerebral

El cerebro es una localización importante de malformaciones vasculares. Generalmente son grandes y están formadas por vasos de tipo arterial y venoso, que a menudo comunican entre si y se denominan **malformaciones arteriovenosas** (MAV). Pueden producir síntomas por compresión cerebral local, provocando signos neurológicos focales. La complicación más seria es la hemorragia espontánea, que produce una hemorragia intracraneal.

Los tumores vasculares verdaderos son raros

Los tumores de vasos sanguíneos son raros, aunque incluyen al sarcoma de Kaposi, que se está convirtiendo en un tumor cada vez mas importante y frecuente.

Numéricamente el tumor más habitual es el denominado **tumor glómico** (**glomangioma**), que aparece en forma de nódulo doloroso en un dedo, generalmente cerca de la uña. El tumor contiene conductos vasculares rodeados por células glómicas.

El **angiosarcoma** (*fig. 8.29*), tumor maligno del endotelio vascular, aparece generalmente en forma de sobreelevación roja azulada en el rostro o cuero cabelludo de los ancianos. Crece progresivamente, ulcerándose con frecuencia, y posteriormente metastatiza en los ganglios linfáticos regionales. Este tumor puede aparecer también en miembros que han sufrido linfedema crónico durante mucho tiempo, aunque actualmente esto es raro y era más habitual en los brazos de mujeres sometidas a limpieza axilar total como parte de la cirugía radical dcl cáncer de la mama. Los angiosarcomas hepáticos se han asociado a la exposición industrial a cloruro de vinilo, que se emplea en diversas industrias químicas (sobre todo en la fabricación de plásticos).

Los **hemangioendoteliomas** se comportan como tumores malignos de bajo grado y proceden de las células endoteliales. Los **hemangiopericitomas**, también con potencial maligno de bajo grado, proceden de los pericitos que rodean los vasos sanguíneos. Aparecen fundamentalmente en el tejido subcutáneo de los miembros, aunque también se forman en otras localizaciones.

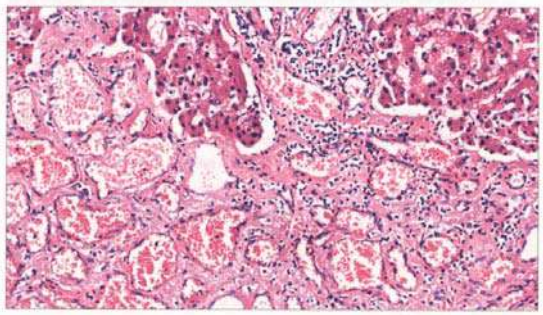


Fig. 8.28 Angioma cavernoso.
El angioma cavernoso está formado por espacios vasculares similares a venas llenos de sangre. En este ejemplo, la lesión ha surgido en el hígado.

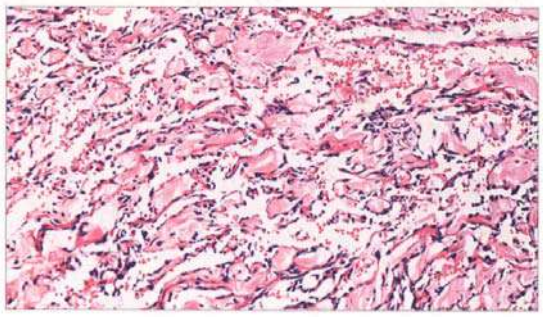


Fig. 8.29 Angiosarcoma.
Un angiosarcoma está formado por células endoteliales neoplásicas, que forman conductos de tipo vascular en los tejidos. Es un tumor maligno.

En el SIDA se produce un tipo de sarcoma de Kaposi

Se cree que el sarcoma de Kaposi procede de las células endoteliales. Sin embargo, los datos que apoyan esto son controvertidos y se ha propuesto también un origen a partir de células mesenquimales multipotenciales. Hay cuatro patrones clínicos de esta enfermedad, cuya historia natural parece relacionarse con la situación clínica en la que surge el tumor. Sólo una de estas formas se observa en el SIDA.

El **sarcoma de Kaposi endémico** aparece en África. En niños es una entidad muy maligna que afecta a los ganglios linfáticos, pero en adultos sigue una evolución más indolente, con diseminación hematógena.

El **sarcoma de Kaposi clásico** es un tumor raro que aparece en miembros inferiores de varones ancianos. Se comporta como una neoplasia cutánea de bajo grado de malignidad, con metástasis hematógenas y en ganglios linfáticos.

El **sarcoma de Kaposi de la inmunosupresión** terapéutica se asemeja al sarcoma de Kaposi clásico y se comporta como una neoplasia maligna cutánea de bajo grado.

El **sarcoma de Kaposi epidémico** se observa en pacientes con SIDA, sobre todo en varones homosexuales. Se trata de un tumor cutáneo muy maligno con diseminación a ganglios linfáticos y órganos viscerales.

El sarcoma de Kaposi progresa en tres fases, que se resumen en la *figura 8.30*. La *figura 8.31* muestra la fase nodular.

Fase	Aspecto macroscópico (piel y mucosa oral)
Fase macular	Lesiones planas amoratadas, similares a equimosis
Fase de placa	Lesiones amoratadas ligeramente sobreelevadas y firmes
Fase nodular	Lesiones amoratadas en forma de cúputa, firmes

Fig. 8.30 Fases del sarcoma de Kaposi.

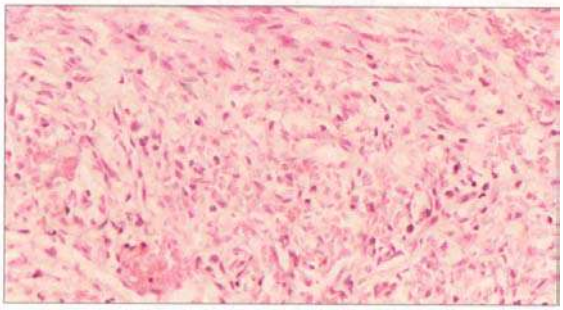


Fig. 8.31 Fase nodular del sarcoma de Kaposi.
La histología muestra células tersas en forma de huso con conductos vasculares comprimidos que contienen eritrocitos.

ENFERMEDADES DEL CORAZÓN

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardiaca se produce cuando el corazón no puede mantener la circulación

Cuando la fuerza de bombeo del corazón no logra mantener una circulación suficiente para las demandas metabólicas, se dice que existe **insuficiencia cardiaca**. Esta definición excluye situaciones en tas cuales la circulación falla por falta de volumen sanguíneo, por ejemplo, hemorragias o pérdida de líquidos. Los principales grupos de alteraciones que producen insuficiencia cardiaca son los que exigen un mayor trabajo del corazón (p ej., hipertensión, valvulopatias) y los que lesionan el músculo cardiaco (p. ej., isquemia).

La insuficiencia cardiaca puede ser aguda o crónica

Cuando la enfermedad comienza de forma brusca, tiene lugar una **insuficiencia cardiaca aguda**. Se produce un fallo brusco del vaciado de las cavidades, éstas se dilatan y los mecanismos compensadores no pueden ponerse en marcha. El colapso circulatorio con hipotensión arterial se denomina «shock cardiogénico» (véase pág. 28).

La **insuficiencia cardiaca crónica** se presenta cuando se produce un aumento gradual de la intensidad de una enfermedad. Afecta en gran medida a sistemas orgánicos distintos al corazón y se manifiesta por fatiga, disnea y edemas. Ante una circulación inadecuada se ponen en marcha varias respuestas compensadoras:

- Los ventrículos cardiacos aumentan de tamaño y se contraen con mayor eficacia.
- La constricción de las arteriolas redistribuye el flujo sanguíneo.
- La activación de los sistemas simpático y de renina-angiotensina re tiene sal y agua, y modifica el tono vascular.
- Se produce una desensibilización del músculo cardiaco ante la estimulación simpática.

La **insuficiencia crónica agudizada** aparece cuando fallan los mecanismos compensadores.

El fallo del lado izquierdo del corazón produce una mala perfusión arterial sistémica y un aumento de presión en el sistema venoso y capilar pulmonar

Cuando el corazón izquierdo no bombea lo suficiente, sus cavidades no se vacían completamente en la sístole y se dilatan. Una cavidad dilatada es una cavidad insuficiente. El vaciamiento incompleto provoca un

aumento progresivo de la presión en esa cavidad, que se transmite de forma retrógrada a la cavidad o los vasos que la preceden en la circulación. En el corazón izquierdo esto provoca dilatación de la aurícula izquierda, dilatación y aumento de presión en las venas pulmonares y, finalmente aumento de presión en lo capilares pulmonares. La presión excesiva en el sistema capilar pulmonar favorece el paso del componente líquido de la sangre a los sacos aéreos alveolares, que se llenan dc un liquido pobre en proteínas. Esto se manifiesta clínicamente como un **edema pulmonar** y produce disnea aguda por presencia de liquido en los sacos aéreos (*fig. 8.32*).

Otra consecuencia de la insuficiencia cardiaca izquierda es la falta de bombeo sanguíneo suficiente hacia la aorta y el sistema arterial, lo que provoca hipotensión, mala perfusión tisular y mala oxigenación tisular.

El fallo del lado derecho del corazón provoca mala perfusión pulmonar y aumento de presión en el sistema venoso sistémico

Al fallar ollado derecho del corazón, sus cavidades se dilatan y aumenta la presión intracavitaria, lo que dificulta el vaciamiento adecuado de la sangre venosa sistémica de las venas cavas superior e inferior en la aurícula derecha. Este aumento de la presión venosa sistémica produce múltiples manifestaciones clínicas:

- El aumento de presión en la vena cava superior puede observarse en el cuello en forma de ingurgitación de la vena. yugular (**aumento de la presión venosa yugular**).
- El aumento de presión en le vena cava inferior se transmite al sistema venoso del hígado y de otros órganos y puede manifestarse por un **hígado congestionado, aumentado de tamaño y doloroso** (*fig 8.33*), que se palpa por debajo del reborde costal derecho.
- El aumento de presión en las pequeñas vénulas y capilares de los miembros inferiores, junto con el efecto de la gravedad, aumenta la presión en la luz de estos pequeños vasos, con trasudación de líquido hacia los tejidos intersticiales y aparición de un edema subcutáneo, especialmente alrededor de los tobillos.

La insuficiencia cardiaca congestiva es un fallo de ambos lados del corazón

El fallo de los dos lados del corazón se denomina «insuficiencia cardiaca congestiva». El fallo biventricular suele deberse a insuficiencia cardiaca derecha secundaria a la congestión capilar pulmonar producida por una insuficiencia cardiaca izquierda primaria.

Cuando la insuficiencia cardiaca izquierda es intensa y de larga evo lución, la presión retrógrada produce una congestión e hipertensión permanente en el sistema capilar pulmonar. Esto causa hipertensión retrógrada en el sistema arterial pulmonar, que a su vez provoca insuficiencia cardiaca derecha, puesto que el corazón derecho tiene que bombear contra una mayor resistencia.

La insuficiencia cardiaca congestiva también puede deberse a enfermedades infrecuentes que afectan simultáneamente al músculo de ambos ventrículos.

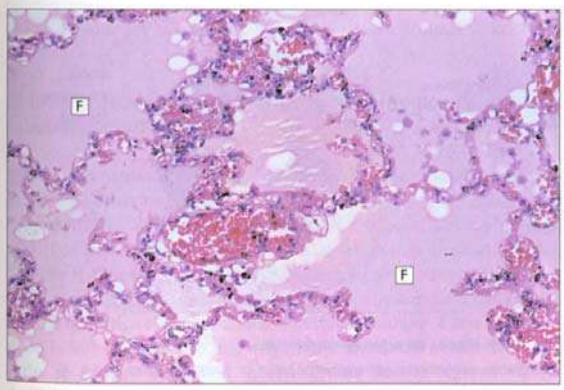


Fig. 8.32 Edema pulmonar; insuficiencia cardiaca izquierda.
Este corte histológico muestra alvéolos pulmonares llenos de un líquido edematoso teñido de rosa (**F**).

Fig. 8.33 Hígado congestivo; insuficiencia cardiaca derecha.
En la congestión venosa pasiva crónica del hígado hay zonas oscuras en las áreas centrolobulillares congestionadas de sangre, que contrastan con las áreas pálidas periportales. Este aspecto recuerda a la superficie cortada de una nuez moscada; por ello se denomina «hígado en nuez moscada».

8. ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

PUNTOS CLAVE:
Insuficiencia cardiaca

- *La insuficiencia izquierda produce edema pulmonar.*
- *Las principales causas de insuficiencia izquierda son infarto de miocardio, hipertensión y valvulopatías.*
- *La insuficiencia derecha produce con gestión venosa y edemas periféricas.*
- *Las principales causas de insuficiencia derecha son enfermedades pulmonares crónicas e insuficiencia izquierda crónica.*
- *La insuficiencia cardiaca congestiva es el fallo de ambos ladas del corazón.*

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La enfermedad más frecuente del corazón es la producida por la isquemia miocárdica

La cardiopatía isquémica es el tipo más frecuente de cardiopatía y la principal causa de muerte en los países occidentales, donde representa alrededor dcl 30% de las muertes en hombres y el 23%, en mujeres.

La principal causa de cardiopatía isquémica, también denominada **cardiopatía coronaria**, es el ateroma de las arterias coronarias. Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de una cardiopatía isquémica son similares a los que predisponen a la formación de un ateroma (véase pág. 131).

Por su mayor masa y requerimiento funcional, el miocardio del ventrículo izquierdo tiene una mayor demanda dc oxigeno y sufre más la isquemia.

La enfermedad de las arterias coronarias produce cuatro síndromes principales

La aterosclerosis coronaria provoca:

Manifestación crónica	*Manifestaciones agudas*
Angina de pecho estable	Angina de pecho inestable
	Infarto de miocardio (letal y no letal)
	Muerte súbita cardiaca

La angina de pecho estable se debe a un escaso flujo sanguíneo en las arterias coronarias ateroscleróticas

La angina de pecho es un dolor torácico episódico que se produce cuando es necesario un mayor trabajo miocárdico, generalmente por el ejercicio, en presencia de una alteración de la perfusión sanguínea. Los estudios anatomopatológicos de pacientes con angina de pecho muestran una estenosis de al menos el 50%, de la luz en una arteria coronaria principal (estenosis de alto grado). La estenosis de alto grado limita el flujo, aunque es posible mejorarlo con fármacos, según la naturaleza de la placa. Las placas ateromatosas de las arterias coronarias pueden ser de dos tipos (*fig. 8.34*).

A lo largo de un periodo prolongado, episodios repetidos de alteración del flujo pueden provocar la formación de una fina fibrosis miocárdica, tras la muerte de fibras musculares cardíacas aisladas. Con frecuencia se desarrollan vasos anastomóticos para compensar las zonas de estenosis vascular.

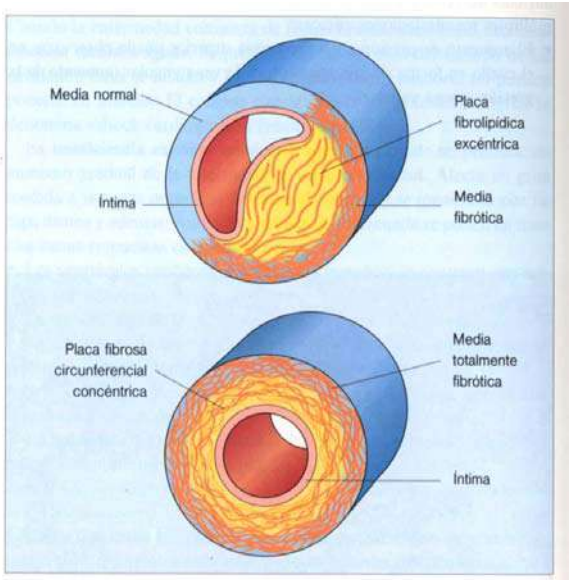


Fig. 8.34 Placas en arterías coronarias.
Las placas excéntricas, generalmente ricas en lípidos, afectan sólo a un segmento de la pared de la arteria coronaria. El flujo en la zona de la placa puede mejorar con fármacos vasodilatadores, que relajan la parte normal (no afectada) de la pared vascular.
Las placas concéntricas, generalmente más colágenas, afectan a toda la pared arterial y, dado que toda la pared es anormal, el tratamiento farmacológico no puede mejorar el flujo a través del segmento estenosado.

La cardiopatía isquémica aguda se debe principalmente a complicaciones de las placas ateromatosas

La formación de un trombo, estimulada por la presencia de una placa ateromatosa, es la principal causa de episodios de cardiopatía isquémica aguda. La trombosis en esa localización se debe fundamentalmente a dos procesos:

- El 25% de los casos se deben a una ulceración superficial del endotelio que recubre una placa.
- El 75%, de los casos se deben a resquebrajamiento de una placa, que produce una hendidura profunda en una placa rica en lípidos, lo que puede precipitar la formación de un trombo en la luz o producir una hemorragia en el interior de la placa, con la consiguiente protrusión de ésta hacia la luz.

Hay que destacar que estas complicaciones pueden darse en estenosis de bajo grado, zonas que no han producido previamente angina de esfuerzo. La primera manifestación de la aterosclerosis coronaria puede ser, por tanto, la muerte súbita cardiaca, sin historia previa de dolor torácico con el ejercicio.

La angina de pecho inestable se debe al resquebrajamiento de placas ateroscleróticas

El resquebrajamiento de placas puede producir un síndrome de angina de pecho de instauración brusca que aumenta de frecuencia e intensidad, denominado **angina creciente** o **angina inestable**.

Dado que hay una grieta en una placa y ha comenzado la trombosis, existe riesgo de oclusión trombótica total del vaso. Parte de los pacientes con angina de pecho inestable pueden progresar a infarto de miocardio o morir por la aparición secundaria de una arritmia ventricular.

El infarto agudo de miocardio puede ser regional o subendocárdico

Existen dos patrones principales de infarto de miocardio, cuya patogenia es algo diferente (*fig. 8.35*).

El **infarto de miocardio regional** (90% de los casos) afecta a un segmento de la pared ventricular. La causa de este patrón de infarto es casi siempre la formación de un trombo sobre una placa ateromatosa complicada. Si se produce una oclusión permanente y completa de la rama arterial que irriga esa zona, el infarto es transmural (*fig 8.36*). Si se produce la lisis del trombo o una irrigación colateral del miocardio, el infarto se limitará a la zona subendocárdica (**infarto regional subendocárdico**).

El **infarto subendocárdico circunferencial** (10% de los casos) afecta a la zona subendocárdica del ventrículo y se debe a una hipoperfusión generalizada de las arterias coronarias principales. Ésta suele deberse a un episodio de hipotensión leve que reduce a un nivel mínimo el flujo en arterias con estenosis ateroscleróticas dc alto grado. La región más alejada de la perfusión arterial, la zona subendocárdica, se queda sin perfusión y sufre necrosis (*fig. 8.37*).

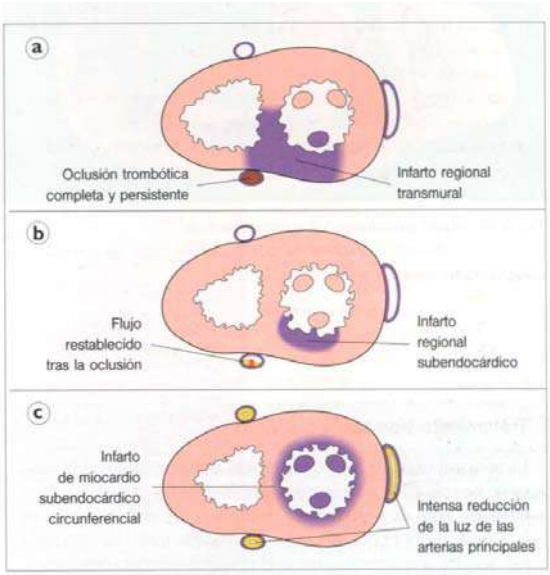


Fig. 8.35 Patrones del infarto de miocardio.
Los tres principales patrones del infarto de miocardio son: regional transmural (a), regional subendocárdico (b) y circunferencial subendocárdico (c).

Fig. 8.36 Infarto de miocardio regional transmural.
Todo el espesor de la pared externa del ventrículo izquierdo está infartado (I).

Fig. 8.37 Infarto circunferencial subendocárdico.
La zona subendocárdica alrededor de toda la circunferencia del ventrículo izquierdo está infartada y aparece de color oscuro.

Tratamiento trombolítico e infarto

La principal causa de infarto regional es el desarrollo de un trombo como complicación de una placa ateromatosa en una arteria coronaria. En casos de agrietamiento de la placa, el trombo formado en la zona de fisura es rico en plaquetas, mientras que el trombo de la luz vascular, que generalmente es el principal elemento obstructivo, suele ser rico en fibrina.

La administración de fármacos fibrinolíticos como estreptoquinasa o activador de plasminógeno tisular (ATP) pueden conseguir la lisis del coágulo y el restablecimiento del flujo en vasos previamente obstruidos. La lisis suele limitarse al trombo luminal rico en fibrina pero, en ocasiones, el medicamento logra lisar también el trombo de la grieta de la placa.

Si se logra lisar el coágulo poco después de instaurarse la oclusión, es posible limitar la extensión de la lesión isquémica de la zona subendocárdica.

La localización del infarto de miocardio regional depende del vaso implicado

La extensión y distribución de la zona de infarto de miocardio depende de la rama arterial coronaria que resulte obstruida (*fig. 8.38*). La inmensa mayoría de los infartos afectan al ventrículo izquierdo y a la región septal. Pueden producirse infartos del ventrículo derecho, pero son comparativamente raros.

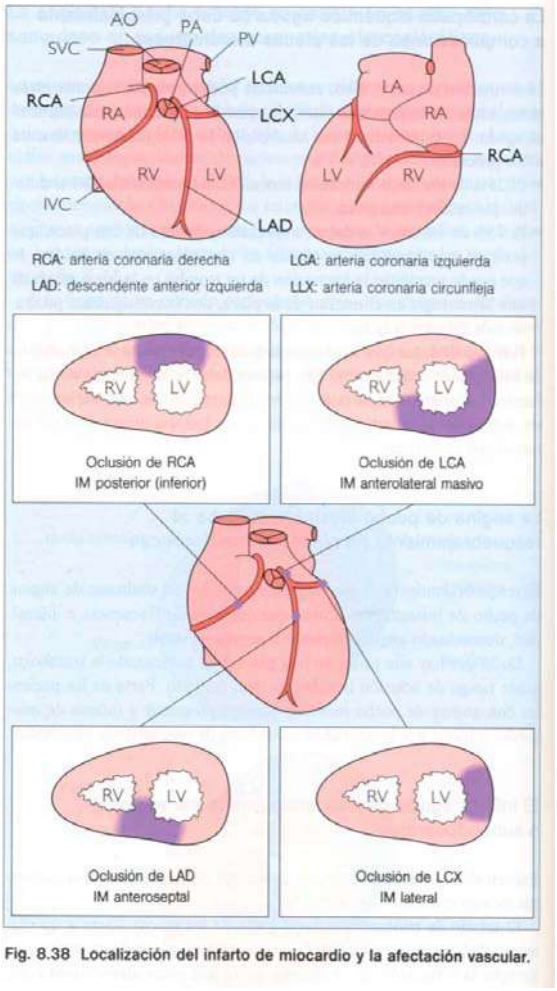


Fig. 8.38 Localización del infarto de miocardio y la afectación vascular.

El infarto de miocardio induce una inflamación aguda, seguida de organización y cicatrización

El resultado final de un infarto de miocardio es la sustitución de la zona necrótica por una cicatriz colágena. Todo el proceso, desde la necrosis de las fibras hasta la formación de la cicatriz, dura entre 6 y 8 semanas, modificándose el aspecto histológico del infarto con el tiempo (*fig. 8.39*).

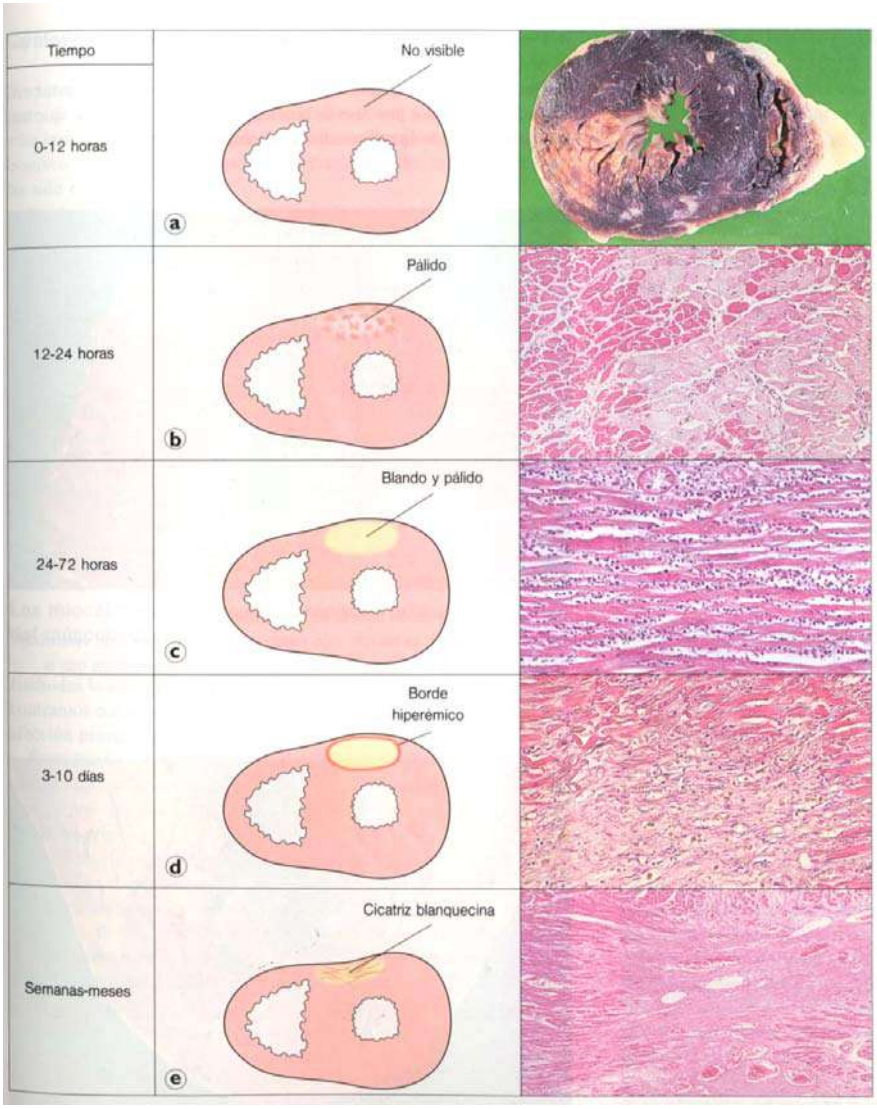


Fig. 8.39 Aspectos del infarto de miocardio.
Los infartos de miocardio sufren una serie de transformaciones con el tiempo.

Entre las 0 y las 12 horas el infarto no es visible macroscópicamente, aunque puede detectarse el músculo isquémico mostrando la pérdida de enzimas oxidativas mediante nitroazul de tetrazolio (NAT), ya que la zona infartada no se tiñe (a).

Entre 12 y 24 horas la zona infartada es macroscópicamente pálida con algunas manchas intercaladas. Histológicamente (b) el músculo infartado es muy eosinófilo y presenta edema intercelular.

Entre 24 y 72 horas, la zona infartada muestra una respuesta inflamatoria aguda. Macroscópicamente la zona muerta aparece blanda y pálida, con un ligero tinte amarillento. Histológicamente hay un infiltrado de neutrófilos entre las fibras cardíacas muertas (c).

La organización de la zona infartada se produce entre los 3 y los 10 días. Macroscópicamente se ve un borde hiperémico alrededor del músculo muerto amarillento. Histológicamente hay una sustitución de la zona por tejido de granulación vascular (d).

Con el tiempo se produce un depósito progresivo de colágeno y en un periodo de semanas o meses el infarto es sustituido por una cicatriz colágena (e).

La muerte súbita cardiaca se debe a infarto o arritmias

La mayoría de las muertes por cardiopatía isquémica no se producen en el hospital. Los pacientes no presentan síntomas de alarma o mueren poco después de iniciarse éstos. La muerte suele deberse a fibrilación ventricular.

Los pacientes con síntomas previos de cardiopatía isquémica, por ejemplo, angina de pecho o infarto previo, tienden a desarrollar arritmias cardíacas que nacen en el músculo adyacente a la zona de cicatriz antigua y no son causadas por un nuevo episodio trombótico.

Los pacientes sin historia cardiaca previa suelen presentar un nuevo episodio trombótico en una placa ateromatosa complicada. Esto es lo que produce la isquemia miocárdica que precipita la arritmia.

La muerte súbita cardiaca es la consecuencia inmediata más importante de la isquemia miocárdica.

Muchas complicaciones del infarto de miocardio se producen en las dos primeras semanas

Si el paciente sobrevive al impacto del infarto agudo de miocardio o es reanimado con éxito de una parada cardiaca o un edema agudo de pulmón, el siguiente peligro son las complicaciones a corto plazo. Entre ellas:

- **Nuevos episodios de disritmia cardiaca**, especialmente fibrilación ventricular. Las bradiarritmias son frecuentes sobre todo en los infartos posteriores (inferiores), por afectación del nodo AV.
- **El desarrollo de insuficiencia cardiaca izquierda** es más frecuente si la zona infartada es grande, lo que origina dilatación cardiaca por reblandecimiento de la pared necrótica durante su organización.
- **Rotura de la pared ventricular** en cualquier momento, generalmente 2-10 días después del infarto, especialmente al principio de la organización y el reblandecimiento (*fig. 8.40*). La sangre se derrama a través de la pared, rellenando instantáneamente la cavidad pericárdica (hemopericardio). El brusco aumento de la presión intrapericárdica impide el llenado cardiaco (**taponamiento cardíaco**), y causa rápidamente la muerte. En algunos casos poco frecuentes la rotura cardiaca se produce en el tabique, con aparición de un cortocircuito de izquierda a derecha que, si es grande, ocasiona una grave insuficiencia ventricular izquierda.
- **La disfunción o el infarto de un músculo papilar** provoca insuficiencia valvular mitral, ya que una de las valvas deja de cerrarse durante la sístole.
- **Formación de un trombo mural** sobre el endocardio inflamado de la zona infartada (*fig 8.41*). Pueden desprenderse fragmentos y embolizar en diversos órganos (especialmente en cerebro, bazo, riñón, intestino y miembros inferiores), produciendo infartos.
- **Pericarditis aguda** que puede producirse por inflamación sobre la superficie del infarto.

Dado que el flujo sanguíneo es más lento y el paciente suele estar encamado, se produce una fase de hipercoagulabilidad sanguínea, que aumenta el riesgo de trombosis de las venas de las piernas.

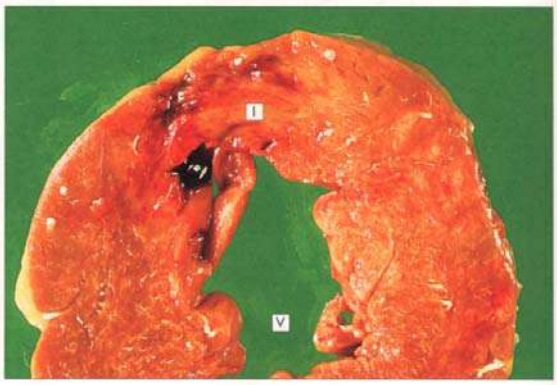


Fig. 8.40 Rotura de un infarto de miocardio.
La zona infartada (**I**) se ha roto, con paso de sangre de la cavidad ventricular (**V**) a la superficie epicárdica. En este caso la muerte fue inmediata tras el desarrollo del hemopericardio.

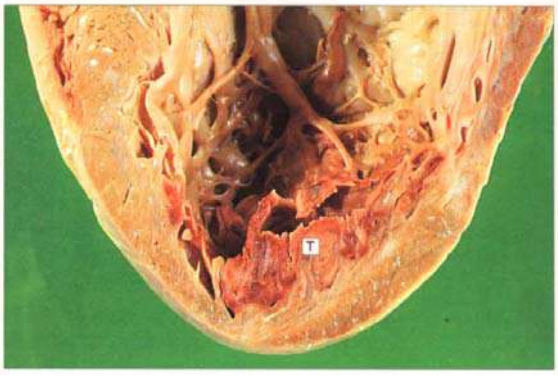


Fig. 8.41 Trombo mural sobre un infarto de miocardio.
Placa de trombo mural (**T**) sobre una zona de infarto en el vértice del ventrículo izquierdo.

Complicaciones a largo plazo del infarto de miocardio

Si el paciente sobrevive a los efectos inmediatos y a corto plazo del infarto de miocardio, pueden surgir complicaciones a largo plazo, entre ellas **insuficiencia cardiaca izquierda crónica resistente al tratamiento**, por bombeo ventricular inadecuado. Es frecuente, sobre todo si el infarto ha sido extenso y transmural.

Puede formarse un **aneurisma ventricular** secundario a la distensión progresiva de la parte de la pared ventricular cuyo músculo ha sido sustituido por una cicatriz fibrosa resistente, pero inelástica. Los aneurismas ventriculares suelen rellenarse con un trombo laminado, pero no suelen provocar complicaciones embólicas (*fig. 8.42*). Aparecen en un 10% de los supervivientes a largo plazo.

El riesgo de un **infarto de miocardio recurrente** se debe a la insuficiencia arterial coronaria subyacente; todo paciente que ha sufrido un infarto de miocardio tiene tendencia a desarrollar un nuevo episodio.

El **síndrome de Dressler** es una forma de pericarditis por mecanismo inmunológico asociada a una VSG elevada. Aparece en un número muy pequeño de los infartos (2-10 meses después del episodio agudo).

MIOCARDIOPATÍA Y MIOCARDITIS

Las miocardiopatías son enfermedades primarias del músculo cardíaco

Excluidas la cardiopatía isquémica, la valvular y la hipertensiva, nos encontramos con un grupo de pacientes con función cardiaca alterada por afección primaria del miocardio.

Estos trastornos, denominados **miocardiopatias**, pueden agruparse, ya que su impacto principal recae sobre la función muscular cardiaca. Muchas tienen una causa definida y se clasifican como **miocardiopatías secundarias** (*fig. 8.43*).

La causa de otras enfermedades nos es aún desconocida, por lo que se clasifican como **miocardiopatias primarias idiopáticas**.

Las miocardiopatias suelen originar insuficiencia cardiaca progresiva. El tiempo de evolución varia según la causa de la enfermedad, y pueden desarrollarse a lo largo de semanas o años. En algunos casos la primera manifestación es la muerte súbita cardiaca.

El diagnóstico se basa en datos clínicos complementados con técnicas de imagen (radiología y ecocardiografía) y en estudios de cateterismo cardíaco. Estas pruebas permiten agrupar las miocardiopatías en anomalías funcionales del miocardio y alteraciones estructurales cardiacas. Para obtener un diagnóstico histológico de la enfermedad puede realizarse una **biopsia cardiaca** durante el cateterismo cardiaco.

Las enfermedades que infiltran el miocardio y producen una rigidez anormal se denominan **miocardiopatías restrictivas**, por ejemplo, amiloidosis.

Fig. 8.42 Aneurisma ventricular izquierdo. Después de un infarto, la distensión de la cicatriz colágena produce una dilatación aneurismática de la pared ventricular (**V**).

Enfermedades multisistémicas
Diabetes
Amiloidosis
Tiroidopatias
Hemocromatosis
Enfermedades inflamatorias e infecciosas
Miocarditis
Enfermedad de Chagas
Trastomos tóxicos y metabólicos
Alcohol
Fármacos (p. ej., daunorrubicina)
Trastornos musculares primarios
Distrofia muscular
Citopatia mitocondrial

Fig. 8.43 Causas de miocardiopatías secundarias

Las miocardiopatías primarias se clasifican según la disfunción miocárdica presente

Las miocardiopatias primarias siguen dos patrones principales, según el tipo de disfunción miocárdica que provocan.

En la **miocardiopatia hipertrófica** las paredes cardiacas (especialmente las del ventrículo izquierdo) están enormemente engrosadas e hipertrofiadas, a menudo de forma asimétrica, y sobre todo el tabique interventricular (*fig. 8.44*). Los estudios de cateterismo muestran un gradiente de presión anormal a lo largo de la cavidad ventricular izquierda.. Histológicamente existen ramificaciones desorganizadas de fibras musculares hipertrofiadas, con pérdida de la orientación paralela normal. En alrededor del 50% de los casos, la miocardiopatia hipertrófica se hereda de forma autosómica dominante; es más frecuente en adultos jóvenes y puede presentarse en forma de muerte brusca e inexplicada durante el ejercicio. Otras presentaciones menos bruscas son angina de pecho y disnea de esfuerzo en una persona joven, o desvanecimientos de repetición. En algunas familias se debe a una mutación puntual del gen que codifica la miosina pesada.

En la **miocardiopatia dilatada** (**congestiva**) los ventrículos están dilatados, las cavidades cardiacas aparecen distendidas y adelgazadas y el músculo es hipocontráctil (*fig. 8.45*). Es típico el aumento de la presión telediastólica ventricular. Su causa es desconocida, aunque algunos casos aparecen tras una miocarditis vírica.

La miocarditis es una enfermedad infrecuente en la que se produce una inflamación difusa del miocardio

La inflamación del miocardio, denominada **miocarditis**, es generalmente infrecuente. Aunque muchos la incluyen dentro de las miocardiopatías, otros la clasifican por separado. El miocardio muestra edema intersticial e infiltrado de linfocitos y macrófagos.

La enfermedad puede deberse a una **infección directa**, por ejemplo, *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), virus Coxsackie A y B, VIH, gripe, virus de Epstein-Barr y hongos; a una **lesión mediada por toxinas**, por ejemplo, difteria, tifus y septicemias, o a una **hipersensibilidad inmunitaria**, por ejemplo, fiebre reumática aguda (véase pág. 158). Existen también causas idiopáticas, como la miocarditis de células gigantes.

TUMORES CARDÍACOS

Las neoplasias cardíacas son raras

El pericardio y el corazón pueden ser afectados por metástasis, especialmente por la extensión local de un carcinoma del pulmón.

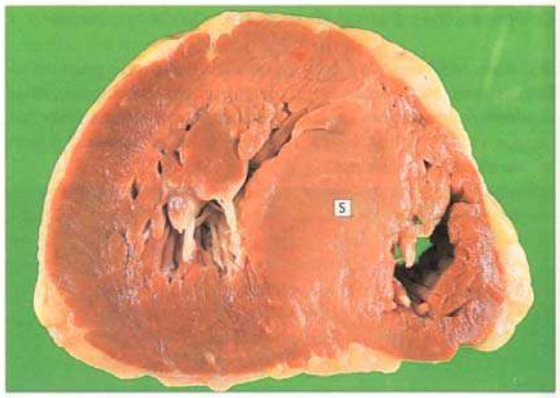


Fig. 8.44 Miocardiopatía hipertrófica.
En la miocardiopatía hipertrófica existe una marcada hipertrofia ventricular izquierda. Con frecuencia afecta preferentemente al tabique interventricular (**S**).

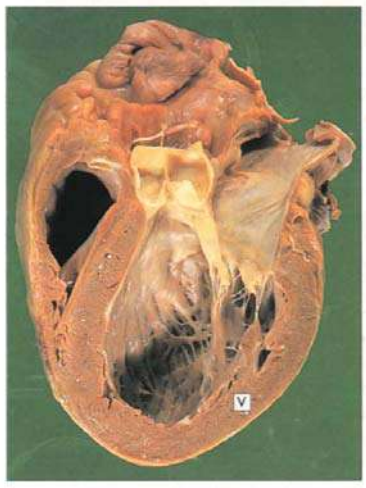


Fig. 8.45 Miocardiopatía congestiva.
El ventrículo izquierdo dilatado (**V**) tiene la pared adelgazada.

El mixoma auricular es un tumor formado por células estrelladas en una matriz mixoide, que surge en el revestimiento interno de la aurícula y puede dar síntomas similares a los de la endocarditis aguda.

Los rabdomiomas cardiacos son tumores del músculo que se asocian a la esclerosis tuberosa.

8. ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

La principal enfermedad del pericardio es la pericarditis

La principal enfermedad del pericardio, la pericarditis, suele complicarse con la aparición de un derrame.

En la pericarditis aguda se produce una inflamación aguda del pericardio, con recubrimiento de las dos superficies pericárdicas por un exudado inflamatorio agudo rico en fibrina. La rugosidad resultante es la causa del signo clínico del roce pericárdico.

La causa más frecuente de pericarditis aguda es el infarto de miocardio (véase pág. 148). La segunda causa más frecuente en la medicina primaria es la pericarditis transitoria que puede aparecer en algunas **enfermedades víricas**; probablemente muchas son subclínicas y la mayoría son clínicamente leves, las atiende el médico general y no suelen requerir tratamiento hospitalario. Otras causas de pericarditis clínicamente significativa son:

- **Posquirúrgica,** tras cirugía a corazón abierto. La pericarditis es difusa, afecta a toda la superficie pericárdica y cicatriza por fibrosis, obliterando casi toda la cavidad pericárdica.
- **Pericarditis bacteriana,** asociada generalmente a infección pulmonar bacteriana grave. En el pasado una causa frecuente era la TB pulmonar, que originaba una pericarditis tuberculosa. La fibrosis cicatricial se calcificaba intensamente haciéndose rígida, y reducía a menudo la capacidad de llenado cardíaco (pericarditis constrictiva).
- **Pericarditis maligna,** generalmente secundaria a infiltración del pericardio por la diseminación local de un tumor bronquial primario. Con menor frecuencia se debe a metástasis hematógenas de un tumor distante, por ejemplo, de un melanoma maligno.
- **Pericarditis urémica,** actualmente infrecuente, al tratarse la insuficiencia renal mediante diálisis y trasplante.
- **Pericarditis inmunitaria.** Era una manifestación importante de la pericarditis asociada a la fiebre reumática, pero actualmente es rara. En ocasiones, pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, como LES y enfermedad reumatoide, pueden desarrollar pericarditis.

ENFERMEDADES DEL ENDOCARDIO Y DE LAS VÁLVULAS

Son raras las enfermedades primarias del endocardio no valvular

Una secuela permanente del infarto de miocardio es la lesión y el engrosamiento del endocardio en esa zona, donde puede existir una predisposición a la trombosis mural, aunque esta complicación es más frecuente en el postinfarto inmediato.

Pueden observarse zonas dispersas de engrosamiento endocárdico (sobre todo en aurícula izquierda) cuando el flujo a través de la válvula mitral es modificado por una valvulopatía. El chorro de sangre lanzado a través de la válvula mitral incompetente durante la sístole puede producir una zona de engrosamiento endocárdico en cl lugar donde el chorro incide sobre la pared auricular.

El engrosamiento endocárdico es raro en el lado derecho del corazón, pero puede producirse en el síndrome carcinoide o en algunas cardiopatías congénitas con cortocircuito de izquierda a derecha.

Se observa un engrosamiento difuso del corazón izquierdo en dos enfermedades, ambas infrecuentes en el Reino Unido, Europa y EE.UU. En la **fibroelastosis endocárdica**, el endocardio se hace muy grueso y es sustituido por tejido fibroelástico, sobre todo en el corazón izquierdo, afectando a menudo también a los músculos papilares. Esta enfermedad se produce en lactantes y niños pequeños, en forma de insuficiencia cardiaca inexplicada. Su causa es desconocida.

En la **fibrosis endomiocárdica** se produce un engrosamiento fibroso del endocardio y del miocardio interno, que limita la contracción cardiaca. Se da sobre todo en Africa Central y suele asociarse a eosinofilia en sangre periférica; su causa es desconocida.

Las dos enfermedades anteriores provocan insuficiencia cardiaca al restringir la contracción de las cavidades cardiacas durante la sístole; algunos clínicos las clasifican como un tipo dc miocardiopatía (**miocardiopatía restrictiva**), a pesar de que la alteración estructural primaria es endocárdica.

Las alteraciones mecánicas de las válvulas cardíacas producen cardiopatías

Las alteraciones mecánicas de las válvulas cardíacas son una causa importante de cardiopatía. Los dos tipos principales de defecto mecánico son el estrechamiento o la rigidez anormal, que provocan **estenosis**, y la incapacidad de la válvula para cerrarse completamente, que provoca **insuficiencia**. Las principales causas de valvulopatias son anomalías congénitas, cicatrices postinflamatorias, degeneración por envejecimiento, dilatación del anillo valvular, degeneración del tejido conectivo colágeno de la válvula y destrucción aguda por inflamación necrotizante.

Cualquier válvula estructuralmente anormal es más susceptible de ser colonizada por microorganismos (valvulitis infecciosa).

Los trastornos inflamatorios de las válvulas cardíacas producen vegetaciones y cicatrización tardía

La inflamación del endocardio de las válvulas cardíacas (valvulitis) es una causa importante de valvulopatías, que se deben a una **lesión inmunitaria** que inicia la inflamación en las válvulas (como ocurre en la fiebre reumática aguda, véase pág. 158) o a una **lesión infecciosa**, por ejemplo, en la endocarditis bacteriana o micótica.

La lesión inflamatoria de las válvulas cardíacas acarreados consecuencias importantes:

1. La exposición del colágeno valvular estimula la **formación de un trombo**. Los trombos forman unos nódulos exofíticos o abultamientos verrucosos irregulares en las valvas, denominados vegetaciones (*fig. 8.46*).
2. La inflamación y formación de trombos sobre la válvula provoca una organización con cicatrización colágena. Esto origina una distorsión física de las valvas y las hace mecánica y funcionalmente anormales.

Las válvulas del lado izquierdo del corazón (mitral y aórtica) sufren con mucha mayor frecuencia endocarditis y formación de vegetaciones trombóticas que las del lado derecho (tricúspide y pulmonar); por tanto, el material embólico procedente de las trombosis valvulares pasa a la circulación sistémica y produce infartos en distintos órganos.

Algunas vegetaciones se forman sobre las válvulas a causa de la hipercoagulabilidad sanguínea

En los pacientes muy debilitados, como por ejemplo los que presentan un carcinoma metastásico diseminado o los que sufren infecciones crónicas graves, pueden formarse pequeñas vegetaciones no infecciosas, duras y ricas en plaquetas (**vegetaciones marántica**s) en las válvulas del lado izquierdo del corazón. La razón de esto es el estado de hipercoagulabilidad producida por la respuesta de fase aguda, como pone de manifiesto una VSG muy elevada.

En el LES pueden formarse vegetaciones en las válvulas cardiacas (endocarditis de Libman-Sacks). Ello se debe a la presencia de títulos altos de anticuerpos anticardiolipina. Estos títulos provocan agregación plaquetaria.

La fiebre reumática es una causa importante de fibrosis crónica de las válvulas cardíacas

La principal causa de fibrosis crónica de las válvulas es la fiebre reumática, cuya incidencia ha disminuido en los últimos años en muchos países. La fiebre reumática aguda es una enfermedad infantil y la estudiamos en la página 158.

La pericarditis y la miocarditis reumáticas que se producen durante la fase aguda suelen resolverse sin efectos negativos a largo plazo. Sin embargo, la lesión valvular cura mediante fibrosis progresiva, con engrosamiento fibroso de las valvas y de las cuerdas tendinosas correspondientes. Las valvas se vuelven gruesas, fibróticas y retraídas, se fusionan a veces unas con otras y reciben con frecuencia depósitos secundarios de calcio.

Muchos pacientes con fibrosis crónica de las válvulas no recuerdan haber sufrido una fiebre reumática; en tales casos se emplea el término evasivo de «fibrosis postinflamatoria».

La estenosis mitral provoca insuficiencia cardiaca izquierda y predispone a la trombosis auricular

La estenosis mitral se produce por fibrosis postinflamatoria de las valvas. Sólo en la mitad de los casos existen antecedentes de fiebre reumática y no puede suponerse una etiología reumática crónica en todos los casos.

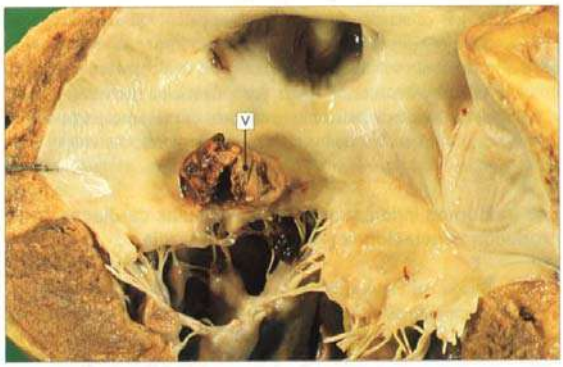


Fig. 8.46 Vegetaciones en una válvula cardíaca.
Vegetación trombótica (**V**) de la válvula mitral, producida por una inflamación de la misma.

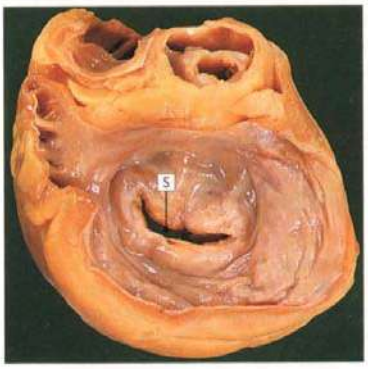


Fig. 8.47
Estenosis mitral.
Al mirar la válvula desde arriba, se recorre un orificio valvular mitral reducido a una hendidura estrecha (**S**). La causa es una cardiopatía reumática crónica.

Las valvas están engrosadas y con las comisuras fusionadas. Las cuerdas tendinosas están también engrosadas y fusionadas, y el resultado es un orificio valvular estrecho alargado con un embudo y de luz en forma de hendidura (*fig 8.47*).

La incapacidad de vaciamiento de la aurícula izquierda a través de la válvula estenosada produce hipertrofia y dilatación auricular izquierda. La presión retrógrada provoca hipertensión pulmonar y congestión vascular pulmonar, que suele ser causa de hemoptisis. Se produce una insuficiencia cardiaca izquierda. Una complicación frecuente es la fibrilación auricular, con la consiguiente aparición de trombosis auricular izquierda.

La insuficiencia mitral produce insuficiencia cardiaca izquierda y sus causas son múltiples

La insuficiencia mitral produce regurgitación del ventrículo izquierdo a la aurícula. Sus causas principales son fibrosis postinflamatoria (generalmente reumática), disfunción de músculo papilar tras un infarto, dilatación ventricular izquierda, destrucción de valvas por infección (endocarditis infecciosa) y síndrome de la válvula mitral blanda.

Si la válvula se hace bruscamente incompetente (rotura de músculo papilar o perforación infecciosa), se desarrolla un intenso edema agudo del pulmón.

En la mayoría de los casos la regurgitación comienza lentamente y produce ensanchamiento del ventrículo izquierdo y una aurícula izquierda gigante (al llenarse de sangre durante la sístole). Con el tiempo aparece una insuficiencia cardiaca izquierda progresiva.

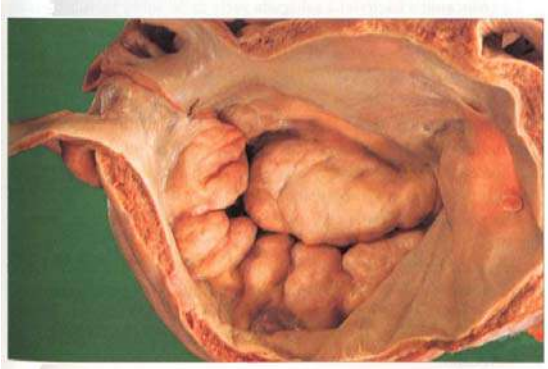


Fig. 8.48 Prolapso de la válvula mitral.
Al mirar la válvula mitral desde arriba, puede observarse el abombamiento de las valvas debido al prolapso mitral.

El **prolapso de la válvula mitral** (síndrome de la válvula blanda) es ahora mucho más frecuente que la cardiopatía mitral reumática. La valva sufre una degeneración mixoide de la zona fibrosa central, se reblandece y se abomba hacia la aurícula durante la sístole (*fig. 8.48*). La valva mitral posterior es la afectada con mayor frecuencia y la hipermovilidad de la valva produce una insuficiencia valvular leve. Sin embargo, existe el riesgo de que se rompa una de las cuerdas, provocando una gran insuficiencia. Es más frecuente en mujeres y suele aparecer en adultos jóvenes, En algunos casos existe historia familiar.

La valvulopatía aórtica es causa de muerte súbita cardiaca

La válvula aórtica sufre con frecuencia enfermedades que producen estenosis o insuficiencia.

La **estenosis aórtica** suele deberse a calcificación de una válvula aórtica bicúspide congénita (*fig. 8.49*), fibrosis postinflamatoria tras una fiebre reumática o degeneración calcificante senil. La fibrosis y calcificación aisladas de la válvula aórtica, sin datos de afectación mitral ni de fiebre reumática previa es la valvulopatia más frecuente, aunque su causa es desconocida. Esta enfermedad suele afectar a válvulas aórticas bicúspides, una malformación congénita frecuente, pero también se da en válvulas normales con tres valvas.

La insuficiencia aórtica tiene cuatro causas principales:

- Retracción de las valvas por fibrosis postinflamatoria.
- Erosión de las valvas por inflamación en la endocarditis infecciosa.
- Retracción de las valvas por calcificación senil.
- Dilatación de la pared aórtica y del anillo valvular secundaria a enfermedades inflamatorias (p. ej., sífilis, espondilitis anquilopoyética). Es frecuente la lesión mixta, con estenosis e insuficiencia.

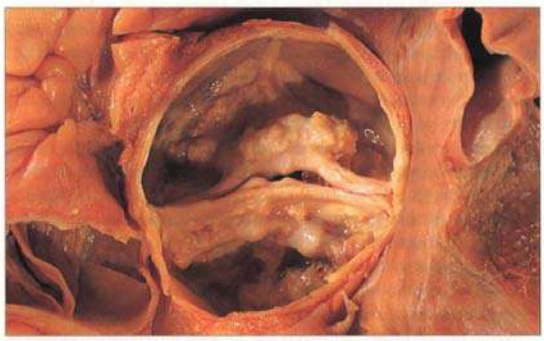


Fig. 8.49 Valvulopatía aórtica calcificada.
Las válvulas están engrosadas y fibróticas, con las comisuras fusionadas y una intensa calcificación. El engrosamiento y la fusión reducen la luz valvular, lo que limita mucho el flujo de salida durante la sístole (estenosis aórtica). Además, dado que las valvas están rígidas y fusionadas, no pueden cerrarse completamente, y se produce reflujo de sangre al ventrículo izquierdo durante la diástole (regurgitación aórtica).

La obstrucción progresiva al flujo de salida del ventrículo izquierdo produce hipertrofia ventricular izquierda. Cuando la estenosis es intensa, los pacientes pueden presentar angina por flujo lento en las arterias coronarlas. También pueden sufrir episodios de síncope y tienen un alto riesgo de muerte súbita por arritmia cardiaca.

Los pacientes con insuficiencia aórtica suelen permanecer asintomáticos hasta que el ventrículo izquierdo, tras hipertrofiarse, falla de forma aguda. Dada la gravedad de la valvulopatía aórtica suele recomendarse la cirugía precoz.

Las enfermedades de las válvulas pulmonar y tricúspide son infrecuentes

Las válvulas del lado derecho del corazón no suelen sufrir enfermedades, pero pueden presentar fibrosis postinflamatoria en la cardiopatía reumática. La endocarditis del lado derecho del corazón suele observarse en adictos a drogas por vía intravenosa.

Por razones todavía no aclaradas, el síndrome carcinoide, debido a la secreción excesiva de 5-hidroxitriptamina por un tumor, puede producir fibrosis endocárdica del corazón derecho y estenosis pulmonar.

La endocarditis infecciosa se debe a la infección de las válvulas cardíacas o de otras zonas del endocardio

La infección del endocardio, en las válvulas o en otras zonas, se denomina «**endocarditis infecciosa**». Se clasifican en dos grupos.

En uno de ellos, los pacientes presentan predisposición a la infección por una **anomalía estructural de las válvulas cardíacas** o por defectos cardiacos congénitos. La incidencia de este tipo ha aumentado en los países occidentales en los últimos años, gracias a la supervivencia de pacientes con corazones y válvulas cardíacas estructuralmente anómalos. Los organismos infecciosos responsables son de escasa patogenicidad y proceden de los organismos comensales de piel, boca, vías urinarias e intestino. Gérmenes que pasan a la sangre durante episodios triviales de bacteriemia se instalan, enredados en una malla de plaquetas, en la superficie del endocardio anormal, proliferan y originan una infección persistente. En este grupo las principales anomalías subyacentes son válvulas aórticas bicúspides, fibrosis postinflamatoria, síndrome de prolapso mitral y prótesis valvulares.

La infección de válvulas normales representa el resto de los casos de endocarditis infecciosa. A diferencia del primer grupo, se trata de una infección por gérmenes patógenos que invaden directamente la válvula y la destruyen con rapidez. Predisponen a esta forma de la enfermedad las situaciones que favorecen la entrada de organismos patógenos en la sangre. Se da en adictos a drogas por vía intravenosa, tras cirugía a corazón abierto y en las septicemias debidas a otras causas.

Diagnóstico de endocarditis infecciosa

El diagnóstico de endocarditis infecciosa se basa en la sospecha clínica, conociendo los factores de riesgo para la aparición de la enfermedad. También debe considerarse en pacientes con fiebre inexplicada, septicemia, insuficiencia cardiaca o infartos embólicos.

Los estudios suelen mostrar una VSG elevada, leucocitosis y anemia normocítica y normocrómica.

El procedimiento diagnóstico más importante es el hemocultivo para aislar el germen. Los hemocultivos negativos pueden deberse a administración previa de un antibiótico (que no ha curado la infección) o a organismos especiales como hongos, *Coxiella* o *Chlamydia*.

Los ecocardiogramas son útiles si las vegetaciones valvulares son grandes.

La endocarditis infecciosa se manifiesta en forma de dos síndromes clínicos principales

Según los dos grupos principales de endocarditis infecciosa descritos previamente, se observaron dos cuadros clínicos principales.

La **endocarditis infecciosa aguda** suele deberse a un germen virulento, por ejemplo, *Staphilococcus aureus,* y puede afectar a una válvula previamente normal. Las bacterias proliferan en la válvula y causan necrosis, con desarrollo de vegetaciones trombóticas. Las bacterias patógenas destruyen las valvas, con perforación y alteración aguda de la función valvular, lo que provoca una insuficiencia cardiaca aguda. La enfermedad es rápidamente progresiva y a menudo letal.

La **endocarditis bacteriana subaguda** suele darse sobre válvulas estructuralmente anormales. Los gérmenes causales son habitualmente poco virulentos (p. ej., *Streptococcus viridans)* y proliferan lentamente en las vegetaciones trombóticas de la superficie valvular patológica. En la mayoría de los casos producen una destrucción valvular muy lenta, estimulando la formación de un trombo con gran potencial de embolización diseminada. Muchos de los efectos de esta forma de infección se deben a fenómenos inmunológicos y a la generación de citoquinas por la inflamación de bajo grado persistente.

Los principales efectos clínicos de la endocarditis infecciosa subaguda son:

- Pequeños émbolos de material trombótico infectado pasan a la circulación sistémica, produciendo infartos en muchos órganos, especialmente cerebro, bazo y riñones. Estas zonas necróticas pueden, a su vez, infectarse por gérmenes presentes en el trombo que las ha provocado.
- La destrucción progresiva de las valvas origina signos de insuficiencia valvular seguida de insuficiencia cardiaca (véase pág. 153).
- Inmunocomplejos frente a antígenos de los gérmenes infecciosos son atrapados en pequeños vasos, y causan petequias cutáneas y micro hemorragias visibles en retina y piel, sobre todo alrededor de las unas. También producen un tipo de glomerulonefritis (véase pág. 332).
- La generación de citoquinas por la infección de bajo grado produce manifestaciones sistémicas como fiebre, pérdida de peso y malestar general. Puede haber anemia y esplenomegalia.

El trasplante cardíaco se realiza cada vez con mayor frecuencia en enfermedades graves

El trasplante cardíaco es actualmente una intervención quirúrgica técnicamente sencilla y muchos de los problemas de rechazo se han solucionado; la inmunosupresión con ciclosporina ha mejorado mucho el tratamiento de los casi inevitables episodios de rechazo.

El trasplante cardíaco se lleva a cabo principalmente en enfermedades avanzadas e irreversibles del miocardio, sobre todo miocardiopatías y cardiopatías isquémicas graves, especialmente en pacientes jóvenes. Si la cardiopatía grave se asocia a una mala función pulmonar, pueden realizarse trasplantes combinados de corazón y pulmón. Dado que es difícil obtener corazones donados, la falta de compatibilidad HLA no suele contraindicar el trasplante, aunque una mala compatibilidad suele ir seguida de reacciones de rechazo más intensas.

Existen dos tipos de rechazo:

Rechazo celular agudo, con necrosis de fibras miocárdicas, edema intersticial con infiltrado linfocítico e inflamación del recubrimiento endocárdico.
Rechazo crónico, que produce lesión isquémica del miocardio, con fibrosis intersticial, asociada a engrosamiento de la íntima de las arterias coronarias.

CARDIOPATÍAS EN LA INFANCIA

Las cardiopatías infantiles más importantes son las malformaciones cardíacas congénitas

La mayoría de las malformaciones cardíacas se manifiestan al nacer o poco después, generalmente por algún signo de insuficiencia cardiaca como cianosis, disnea, rechazo dcl alimento y falta de desarrollo. Se conocen algunos factores maternos que aumentan la incidencia de malformaciones cardíacas congénitas, sobre todo la infección materna por rubéola y al alcoholismo crónico, pero en la mayoría de los casos no se han logrado identificar los factores teratógenos.

Los defectos cardiacos congénitos pueden dividirse en dos grupos principales: lesiones que producen **obstrucción del flujo sanguíneo** y otras que producen **cortocircuitos anormales** entre los dos lados del corazón.

En este último grupo suelen producirse cortocircuitos de izquierda a derecha, debido a la mayor presión en el lado izquierdo del corazón. En estos casos no existe cianosis clínica.

Si aumenta la resistencia a la salida de la sangre del lado derecho del corazón (por obstrucción del flujo de salida ventricular o por hipertensión pulmonar), se produce un cortocircuito de derecha a izquierda; al pasar a la circulación sistémica sangre que no ha pasado por los pulmones, aparece cianosis.

Los defectos cardíacos congénitos más frecuentes producen cortocircuitos de izquierda a derecha

Las malformaciones más frecuentes producen paso de sangre del lado izquierdo del corazón al derecho.

Las **comunicaciones interauriculares** (CIA) se deben a un defecto del tabique interauricular. La lesión suele localizarse a nivel de la fosa oval, que se cierra de forma incompleta (ostium secundum) (*fig. 8.50*).

Las **comunicaciones interventriculares** (CIV) se deben a un defecto del tabique interventricular. Los más grandes afectan a la pared muscular del tabique, pero los pequeños suelen limitarse a la pequeña zona membranosa del mismo (***enfermedad de Roger***) (*fig. 8.51*).

El **conducto arterioso persistente** se debe al mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso, una conexión embriológica entre la aorta y el tronco pulmonar o la arteria pulmonar principal izquierda. En la vida intrauterina este conducto es una vía muy importante, que permite que la sangre oxigenada de la placenta no pase por los pulmones, pero se cierra al nacer o poco después, al ventilarse y expandirse los pulmones. La persistencia del conducto es más frecuente en niñas y se ha observado su asociación con la rubéola materna (*fig. 8.52*).

La gravedad de los síntomas depende de la magnitud del cortocircuito entre los dos lados del corazón o los vasos principales. En CIA o CIV pequeñas, el flujo puede ser escaso y casi asintomático, manifestándose a veces en la vida adulta en forma de insuficiencia cardiaca derecha inexplicada. El conducto arterioso persistente suele requerir tratamiento en la infancia.

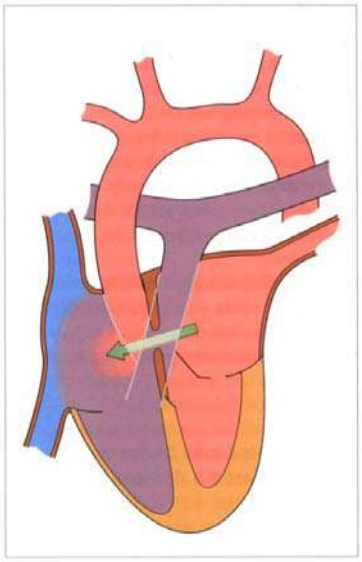


Fig. 8.50 Comunicación interauricular.

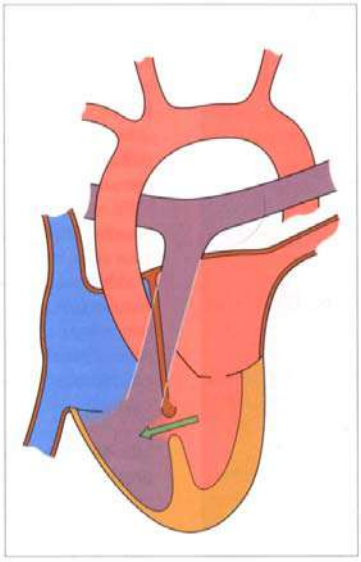


Fig. 8.51 Comunicación interventricular.

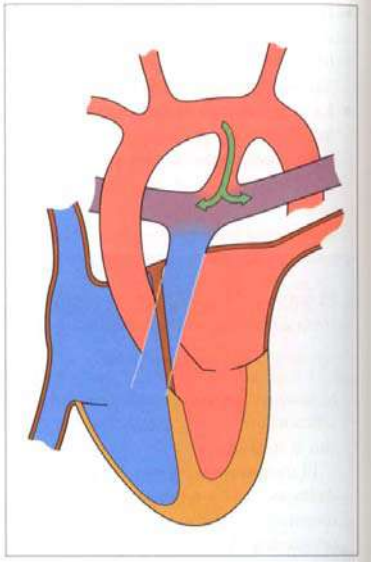


Fig. 8.52 Conducto arterioso persistente.

Los defectos que producen un cortocircuito permanente de derecha a izquierda son menos frecuentes

La anomalía congénita cardiaca más importante, y causa frecuente de cortocircuito de derecha a izquierda, es la **tetralogía de Fallot** (*fig. 8.53*), que consiste en:

- **CIV**.
- **Cabalgamiento aórtico** sobre la CIV, de modo que la aorta recibe sangre de ambos ventrículos.
- **Estenosis pulmonar**, generalmente secundaria a engrosamiento del músculo subvalvular en el infundíbulo pulmonar, pero a veces asociada a estenosis por fusión de las valvas.
- **Hipertrofia ventricular derecha**.

Dado que la aorta anormal recibe sangre tanto del ventrículo derecho como del izquierdo, la circulación sistémica contiene sangre no oxigenada y el paciente presenta cianosis clínica. La estenosis pulmonar origina una perfusión inadecuada de los pulmones. Los individuos afectos desarrollan un cortocircuito de derecha a izquierda y presentan cianosis. Con el crecimiento, la estenosis pulmonar se mantiene fija y acaba produciendo una importante obstrucción del vaciamiento ventricular derecho. La mayoría de los casos se corrigen quirúrgicamente.

Con la corrección quirúrgica de este complejo trastorno se pretende cerrar el CIV, recanalizar el flujo hacia la aorta sólo a partir del ventrículo izquierdo y aliviar la estenosis pulmonar. Esta técnica ha aumentado mucho la supervivencia. Sus complicaciones son la endocarditis bacteriana (véase pág. 154) y los consiguientes infartos o abscesos cerebrales secundarios.

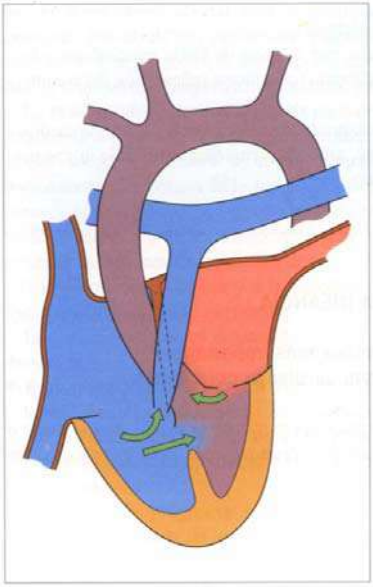


Fig. 8.53
Tetralogía de Fallot.

Algunas malformaciones congénitas no se asocian a un cortocircuito significativo

De las malformaciones congénitas no asociadas a un cortocircuito significativo de sangre, las más frecuentes son estenosis aórtica, coartación aórtica y transposición de los grandes vasos.

En la **estenosis aórtica** existe un estrechamiento de la válvula, que es generalmente bicúspide. Los síntomas tienden a aparecer a edades avanzadas, cuando la fibrosis y la calcificación de la válvula anormal producen estenosis e insuficiencia funcional (*fig. 8.54*). Con menor frecuencia, la estenosis se produce en el tejido muscular por debajo de la válvula aórtica (**estenosis subvalvular**) o en la pared aórtica por encima de la válvula (**estenosis supravalvular**). Ambas variantes pueden asociarse con coartación aórtica.

En los casos de **coartación aórtica** existe un estrechamiento de esta arteria, localizado habitualmente en la zona del conducto arterioso, que está cerrado. Esto produce hipertensión proximal a la estenosis (véase pág. 137) e hipotensión distal. La hipertensión proximal puede provocar síntomas como cefalea y mareos, mientras que la hipotensión distal produce debilidad generalizada y mala perfusión periférica. Otros síntomas pueden deberse a la estenosis valvular aórtica presente en la mitad de los casos. Una variante más rara es la llamada coartación preductal infantil, en la que hay una estenosis de un largo segmento aórtico entre el origen de la arteria subclavia izquierda y el conducto arterioso, que se mantiene permeable.

La **transposición de los grandes vasos** es una malformación compleja en la cual las conexiones entre los ventrículos derecho e izquierdo y las arterias aorta y pulmonar están al revés, naciendo la aorta del ventrículo derecho y la arteria pulmonar del izquierdo. La supervivencia sólo es posible si existen otros cortocircuitos a nivel auricular (a), ventricular (b) o del conducto de Botal (c) (*fig 8.55*).

Las cardiopatías son raras en niños, a excepción de las malformaciones congénitas y la cardiopatía reumática

Pueden aparecer miocardiopatias en niños pequeños, pero son más frecuentes en adolescentes. Algunas miocardiopatias en niños pequeños se asocian a algunos de los trastornos autosómicos recesivos con depósitos anormales de sustancias, por ejemplo, las glucogenopatias.

El miocardio puede verse afectado en algunas distrofias musculares, pero es infrecuente su presentación en niños.

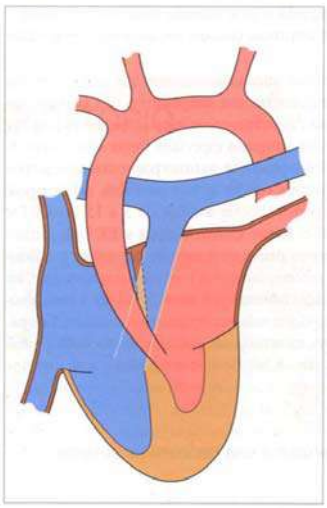


Fig. 8.54
Estenosis de la válvula aórtica.

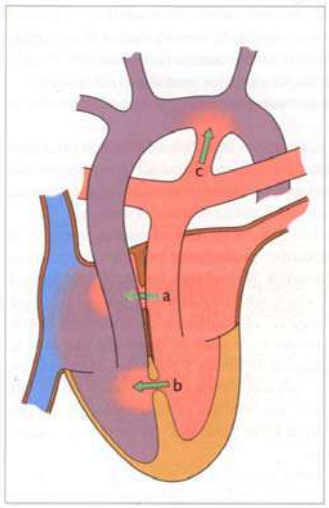


Fig. 8.55
Transposición.

La fiebre reumática aguda sigue siendo una enfermedad infantil importante en algunos países en vías de desarrollo

La fiebre reumática es una enfermedad autoinmune que se produce tras una infección infantil, generalmente una amigdalitis o una faringitis estreptocócica. Algunas cepas de estreptococos, especialmente los ß-hemolíticos del grupo A, producen antígenos especiales frente a los cuales algunos individuos susceptibles producen anticuerpos; estos anticuerpos pueden tener reacción cruzada con antígenos cardiacos del huésped.

La enfermedad afecta principalmente a niños de 5 a 15 años y fue común en otro tiempo en el Reino Unido, Europa y EE.UU. Actualmente es rara fuera de ciertos países en desarrollo con malas condiciones socioeconómicas. La enfermedad es un trastorno sistémico que, en la fase aguda, produce fiebre, malestar y, a veces, sinovitis y poliserositis. Sin embargo, el órgano diana más importante es el corazón Los pacientes desarrollan lesiones características (**nódulos de Aschoff**) en distintas partes del corazón (*fig. 8.56*). Se han establecido unos criterios diagnósticos (*fig. 8.57*).

La fiebre reumática produce una pancarditis durante la fase aguda

Los componentes de la pancarditis son:

- **Pericarditis reumática.** Se forman nódulos de Aschoff en el pericardio, asociados a pericarditis aguda. El exudado inflamatorio agudo suele ser predominantemente de tipo seroso (principalmente liquido con relativamente poca fibrina y escasos neutrófilo. El exudado seroso puede producir un derrame pericárdico, que puede distender la cavidad pericárdica.
- **Miocarditis reumática.** El desarrollo de nódulos de Aschoff en el miocardio se asocia a edema intersticial e inflamación leve, a veces con necrosis de fibras musculares. La miocarditis suele ser clínicamente leve, pero puede producir insuficiencia ventricular izquierda.
- **Endocarditis reumática.** Los nódulos de Aschoff pueden formarse en cualquier parte del endocardio, produciendo pequeñas irregularidades de la superficie endocárdica. Sin embargo, los nódulos de Aschoff de las válvulas producen una mayor irregularidad y pueden erosionar el endocardio que las recubre, especialmente en los puntos donde contactan entre si las válvulas en la línea de cierre. En esa zona se acumulan pequeños agregados de fibrina y plaquetas, formando pequeñas vegetaciones. Las válvulas aórtica y mitral tienen mayor tendencia a desarrollar lesiones más intensas, probablemente por las presiones más elevadas a las que están sometidas y al cierre más violento y traumático de la válvula.

En la fase aguda de la fiebre reumática los mayores peligros para el paciente son la pericarditis y la miocarditis; sin embargo, la mayor morbididad de la fiebre reumática son los efectos tardíos de la lesión inmunológica al producir fibrosis crónica de las válvulas (pág. 152).

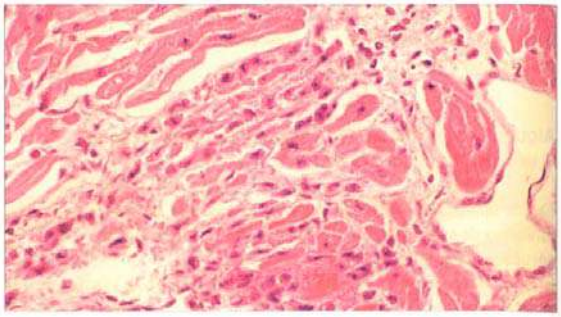


Fig. 8.56 Histología del nódulo de Aschoff.
El nódulo de Aschoff está formado por una zona de colágeno degenerado, rodeada por células histiocíticas activadas y células linfoides. Estas lesiones estimulan la proliferación de fibroblastos y producen fibrosis.

Diagnóstico clínico y de laboratorio de la fiebre reumática aguda y estudio de la endocarditis reumática crónica

Criterios mayores
Carditis
Poliartritis
Exantemas cutáneos eritema marginado y nódulos subcutáneos)
Síntomas neurológicos (corea de Sydenham)
Fiebre
Criterios menores
Polisinovitis (artropatía migratoria)
Artralgias
Aumento de VSG o aumento de proteína C reactiva
Intervalo PR prolongado en el ECG

Fig. 8.57 criterios de Jones para el diagnóstico de la fiebre reumática.
El diagnóstico requiere dos criterios mayores o uno mayor y dos menores, **más** aumento de niveles de anticuerpos antiestreptocócicos (título de antiestreptolisina O) o cultivo faríngeo positivo para estreptococo ß-hemolítico del grupo.

9

APARATO RESPIRATORIO

EL APARATO RESPIRATORIO COMPRENDE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES E INFERIORES Y LOS PULMONES

El aparato respiratorio está formado por las vías respiratorias superiores e inferiores y los pulmones. Las enfermedades de la nariz y la laringe se describen junto con las del oído en el capitulo 10, ya que están clínicamente relacionadas entre si.

Las principales enfermedades de las vías respiratorias y del pulmón son de tipo infeccioso e inflamatorio. La exposición a agentes ambientales juega un papel importante en su etiología, especialmente el tabaco y la exposición profesional a algunos polvos. El carcinoma del pulmón es especialmente temido a causa de su agresividad natural.

Una consecuencia de las enfermedades graves del aparato respiratorio es la alteración de la oxigenación sanguínea, que da lugar a insuficiencia respiratoria.

LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SE DEFINE POR LA PRESENCIA DE UN NIVEL BAJO DE OXÍGENO EN SANGRE

La función respiratoria normal mantiene los gases sanguíneos dentro de límites fisiológicos. La PaO_2 normal oscila entre 10,7 kPa y 13,3 kPa (80-100 mmHg) y la $PaCO_2$ normal oscila entre 4,7 kPa y 6,0 kPa (35-45 mmHg). Se habla de insuficiencia respiratoria cuando la PaO_2 desciende por debajo de los 8 kPa (60 mmHg).

Existen dos tipos de insuficiencia respiratoria, según que el dióxido de carbono en sangre sea también anormal o no. En el **tipo I**, la PaO_2 está baja, pero la $PaCO_2$ está dentro de la normalidad. En el **tipo II** la PaO_2 está baja, pero la $PaCO_2$ está elevada (por encima de 6,7 kPa/ 50 mmHg).

Hay varias causas generales de insuficiencia respiratoria; insuficiencia ventilatoria, por ejemplo, depresión del centro respiratorio; obstrucción de las vías aéreas superiores; enfermedades pulmonares que impiden el intercambio gaseoso, y alteración mecánica de la ventilación, por ejemplo, fracturas costales masivas y enfermedades musculares.

Análisis de los gases sanguíneos

El análisis de los gases de la sangre arterial es fundamental para distinguir la gravedad y los tipos de insuficiencia respiratoria. El único signo clínico directo de insuficiencia respiratoria es la cianosis central, presente con seguridad si la PaO_2 es inferior a 6,7 kPa (50 mmHg) en una persona con una cifra normal de hemoglobina. Cuando la PaO_2 es inferior a 4,0 kPa (30 mmHg) se pierde la consciencia.

Los trastornos de la conducción aérea y de la ventilación provocan hipoxia y retención de CO_2.

Una PaO_2 baja aislada (respirando aire normal) suele indicar que hay un desequilibrio entre ventilación y perfusión pulmonar, pero que la ventilación alveolar es normal.

La hipoxia secundaria a un aumento de la proporción de sangre que atraviesa el pulmón sin oxigenarse (aumento de la fracción de cortocircuito) se produce en la atelectasia pulmonar y en situaciones de hepatización pulmonar.

La alteración de la difusión gaseosa por engrosamiento anormal de los tabiques alveolares produce hipoxemia, pero no hipercapnia.

La insuficiencia respiratoria crónica produce efectos importantes sobre el aparato cardiovascular

La hipoxemia crónica tiene dos consecuencias principales:

- **Hipertensión pulmonar.** Secundaria a la vasoconstricción pulmonar con aumento de la presión en la arteria pulmonar y del trabajo del ventrículo derecho, se produce cuando la PaO_2 arterial desciende por debajo de los 8 kPa (60 mmHg). Con la cronicidad, las arterias pulmonares desarrollan proliferación de la íntima y obstrucción luminal. La sobrecarga permanente del ventrículo derecho produce hipertrofia ventricular derecha.

- La **policitemia** se debe al estímulo de la liberación de eritropoyetina por él riñón, lo que puede aumentar la viscosidad sanguínea y predispone a un mayor riesgo de trombosis.

La hipercapnia, si es intensa, produce temblor de las manos extendidas, pulso saltón, vasodilatación, aumento del volumen cardíaco y confusión mental que progresa basta el coma.

EL COLAPSO PULMONAR SE DENOMINA ATELECTASIA

Varias enfermedades provocan atelectasia, la cual tiene consecuencias clínicas importantes de disfunción respiratoria.

- La obstrucción de una vía aérea hace que se reabsorba el aire del pulmón distal a la obstrucción.
- La compresión pulmonar es más frecuente cuando se acumula líquido o aire en la cavidad pleural (véase pág. 188).
- Las cicatrices pulmonares pueden producir contracción y colapso del parénquima.
- La pérdida del surfactante normal (congénita o adquirida) en los espacios aéreos terminales provoca una alteración generalizada de la expansión pulmonar, denominada **microatelectasia**.

ENFERMEDADES VASCULARES Y HEMODINÁMICAS DE LOS PULMONES

La principal causa del edema pulmonar es la congestión capilar pulmonar por insuficiencia ventricular izquierda

El edema pulmonar se debe al aumento de líquido en los tabiques alveolares (intersticio pulmonar) que, si es importante, afecta también a los espacios alveolares. La principal causa de edema pulmonar es el fallo del ventrículo izquierdo, con aumento de la presión en los capilares alveolares.

El líquido escapa de los capilares al intersticio pulmonar y aumenta el flujo de líquido hacia los linfáticos pulmonares. Esto aumenta la rigidez de los pulmones, originando una sensación subjetiva de disnea. Esta situación puede mantenerse estable durante largo tiempo.

En la insuficiencia ventricular izquierda de gran intensidad también pasa liquido a los espacios alveolares, con intensa alteración aguda de la función respiratoria.

La rotura capilar permite el escape de eritrocitos al intersticio, así como a los alvéolos. La hemoglobina es fagocitada por macrófagos, que acumulan pigmento férrico y permanecen en los alvéolos y el intersticio. A menudo se les denomina «células de la insuficiencia cardiaca» (*fig. 9.1*).

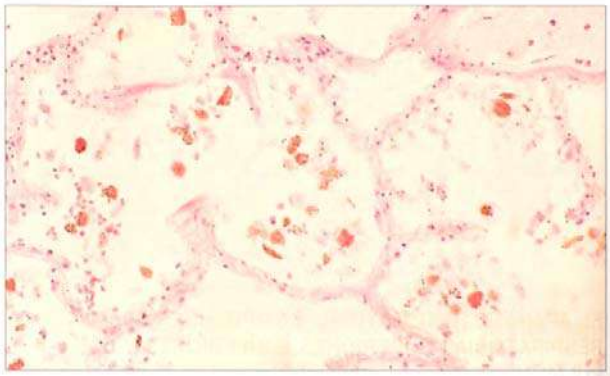


Fig. 9.1 Células de la insuficiencia cardiaca.
En los alvéolos hay macrófagos con hierro en forma de hemosiderina parda, consecuencia de una insuficiencia ventricular izquierda.

La hipertensión pulmonar produce una lesión estructural de los vasos pulmonares

El aumento de la presión arterial pulmonar constituye la hipertensión pulmonar, como se señaló en el capitulo 8. Ésta produce cambios estructurales irreversibles en las arterias pulmonares y exige un mayor esfuerzo por parte del lado derecho del corazón, hasta producir insuficiencia cardiaca de ese lado (**cor pulmonale**). Las principales causas de hipertensión pulmonar aparecen en la lista de la *figura 8.21* de ellas, las más importantes son:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Fibrosis pulmonar.
- Congestión venosa pulmonar crónica.

La hipertensión pulmonar de larga duración produce cambios estructurales en el pulmón, como hipertrofia de la media de las arterias musculares (con aumento de la cantidad de músculo liso) y de las venas pulmonares (arterialización). Hay oclusión de la luz de las arterias pulmonares por proliferación de la intima y presencia de numerosos macrófagos alveolares con hemosiderina (*fig. 9.1*). En casos evolucionados se produce fibrosis del intersticio pulmonar.

Los efectos clínicos dc la hipertensión pulmonar son disnea y aparición de insuficiencia cardiaca derecha.

Las embolias pulmonares no producen infarto pulmonar más que en una minoría de los casos

La oclusión de las arterias pulmonares por tromboémbolos ha sido ya mencionada en la página 126. La mayor parte de los émbolos se forman en las venas profundas de las piernas y pasan a la circulación venosa, atraviesan el corazón derecho y quedan atrapados en las arterias pulmonares. Sólo un 10% de los émbolos producen un infarto pulmonar (*fig. 9.2*), debido a que la circulación doble normal protege frente a la necrosis isquémica. Tromboembolismos recidivantes pueden lesionar la vasculatura pulmonar y producir hipertensión pulmonar.

Fig. 9.2 Infarto pulmonar. Macroscópicamente, los infartos pulmonares son típicamente hemorrágicos, por la llegada de sangre a través de la circulación bronquial. Los infartos tienen forma de cuña y, como se ve en (a), a menudo existe reacción pleural asociada (**P**), que es la causante del dolor torácico experimentado en estos casos. Con el tiempo, los infartos se organizan y forman una cicatriz fibrosa. Histológicamente (b), el infarto pulmonar producido por un tromboembolismo (**E**) se caracteriza por extravasación de sangre en el tejido pulmonar necrótico (**N**) (causa de la hemoptisis clínica).

El impacto de émbolos pulmonares masivos en una arteria pulmonar principal provoca insuficiencia cardiaca derecha aguda y muerte (véase pág. 126).

La vasculitis (angiítis) pulmonar es causada por varios procesos patológicos

Varias enfermedades poco comunes se caracterizan por infiltración celular de los vasos sanguíneos pulmonares (**angiítis**), y causa necrosis del parénquima pulmonar.

Las principales formas de este proceso se deben a la destrucción inflamatoria de los vasos como parte de una vasculitis necrotizante (véase pág. 137).

En la granulomatosis de Wegener se afectan primordialmente nariz, pulmón y riñones; el síndrome de Churg-Strauss se debe a una infiltración eosinofílica del pulmón.

El diagnóstico se basa en los datos clínicos, junto con la biopsia pulmonar.

PUNTOS CLAVE:
Patología vascular y hemodinámica de los pulmones

- *La causa más frecuente de edema pulmonar es la insuficiencia ventricular izquierda.*
- *La hipertensión pulmonar produce insuficiencia cardiaca derecha.*
- *El tromboembolismo pulmonar se debe generalmente a trombosis venosa profunda de la pierna.*
- *Los émbolos pulmonares grandes provocan insuficiencia cardiaca derecha aguda y muerte.*

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL APÁRATO RESPIRATORIO

Las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias superiores (nariz, faringe, laringe, tráquea y bronquios) son frecuentes en los países occidentales, pero generalmente son leves y pasajeras. Las infecciones de las vías respiratorias inferiores (bronquios a alvéolos) son una causa importante de morbididad y mortalidad.

Las infecciones de bronquios y bronquiolos suelen ser causada por virus

La inflamación de bronquios y bronquiolos es extremadamente frecuente (*fig. 9.3*). La mayor parte de los casos se deben a enfermedades víricas autolimitadas. Por ejemplo, la gripe produce traqueobronquitis con necrosis del revestimiento epitelial, y el virus sincitial respiratorio causa epidemias de bronquiolitis en niños muy pequeños. En casos raros puede producirse destrucción y cicatrización de las vías aéreas.

Los adenovirus y el virus del sarampión pueden producir inflamación grave de los bronquiolos, que cura con fibrosis y causa una lesión pulmonar permanente (bronquiolitis obliterante).

La infección bacteriana de las vías aéreas es frecuente y precede al desarrollo de una bronconeumonía. *Bordetella pertussis* provoca la tos ferina y, en los casos fatales, se asocia a inflamación bronquial y bronquiolar.

Fig. 9.3 Bronquitis aguda.
En la bronquitis aguda la mucosa de las vías aéreas está roja y edematosa. A menudo aparece cubierta por un exudado purulento.

La inflamación infecciosa con hepatización del pulmón se denomina neumonía

La neumonía es una de las infecciones más comunes y es la quinta causa más frecuente de muerte en los EE.UU. Existen tres tipos de clasificación de las neumonías, según se muestra en la *figura 9.4*.

La clasificación clínica de la neumonía es la más adecuada para planificar las pruebas y análisis oportunos e iniciar el tratamiento. Esto se debe a que la información sobre las circunstancias en las que una persona ha desarrollado una neumonía son buenos indicios del germen que ha producido probablemente la infección. El conocimiento del patrón patológico, que sea una bronconeumonía o una neumonía lobular, no ayuda a reconocer el probable agente causal.

Clasificación anatomopatológica:
Según el tipo de diseminación en el pulmón
Bronconeumonía
Neumonía lobular
Clasificación microbiológica:
Según el germen causal detectado por métodos microbiológicos
Clasificación clínica:
Según tas circunstancias que rodean el desarrollo de la enfermedad
Enfermedad adquirida en la comunidad
Enfermedad adquirida en el hospital (nosocomial)
Enfermedad adquirida en ambientes especiales
Enfermedad en pacientes inmunosuprimidos
Neumonía por aspiración

Fig. 9.4 Clasificación de la neumonía.

Se produce una bronconeumonía cuando los gérmenes colonizan los bronquios y de ahí pasan a los alvéolos

En la bronconeumonía, una infección primaria centrada en los bronquios se extiende a los alvéolos adyacentes, que se llenan de exudado inflamatorio agudo, con hepatización de las zonas afectas del pulmón. Al comienzo la consolidación es dispersa (afecta a lobulillos), pero si no se trata se hace confluente (afecta a lóbulos).

Este patrón patológico, más frecuente en niños y ancianos, es favorecido por la presencia de debilidad e inmovilidad. Los pacientes inmóviles retienen secreciones; éstas caen por la fuerza de la gravedad a las zonas declive de los pulmones y se infectan; por este motivo la bronconeumonía suele afectar a los lóbulos inferiores.

Macroscópicamente, las zonas pulmonares afectadas son firmes, carecen de aire y tienen un aspecto rojo oscuro o grisáceo (*fig. 9.5*). Puede haber pus en los bronquios periféricos. Histológicamente, se observa una inflamación aguda de los bronquios y un exudado inflamatorio agudo en los alvéolos (*fig. 9.6*). Es frecuente la afectación pleural, que provoca pleuresía.

Si se trata, la curación suele implicar una organización focal del pulmón por fibrosis. Las complicaciones más frecuentes son abscesos pulmonares, infección pleural (pleuresía, véase pág. 164) y septicemia. Los gérmenes etiológicos de este tipo de neumonía dependen de las circunstancias predisponentes en cada caso (véase pág. 165).

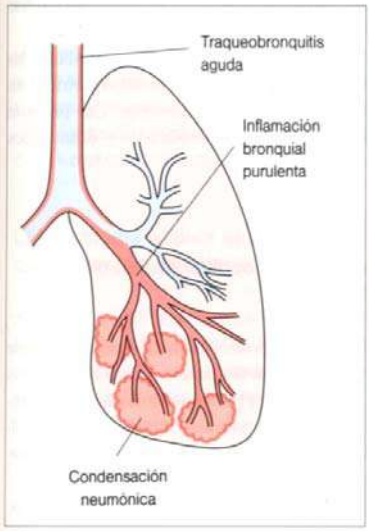
Fig. 9.5
Bronconeumonía.
La superficie de corte del pulmón muestra zonas pálidas en el lóbulo inferior (**P**), que corresponden a zonas de condensación.

Se produce una neumonía lobular cuando los gérmenes colonizan ampliamente los espacios alveolares

En la neumonía lobular, los microorganismos llegan a los espacios aéreos sin colonizar antes que a los bronquios (*fig. 9.7*). Su rápida diseminación por espacios alveolares y bronquiolos produce un exudado inflamatorio agudo hacia los espacios aéreos. Macroscópicamente, todo un lóbulo aparece consolidado y sin aire (*fig. 9.8*).

Este patrón patológico se observa en adultos. Los vagabundos y alcohólicos con malas condiciones sociales y sanitarias son especialmente propensos a este tipo de neumonía, que a menudo se debe a *Pneumococcus* o *Klebsiella*.

Los pacientes con neumonía lobular suelen estar gravemente enfermos y con frecuencia existe bacteriemia asociada. Si el tratamiento es precoz, muchos pacientes se curan, y los pulmones recuperan su estructura y función normales mediante resolución de las lesiones. En otros casos, el exudado alveolar se organiza, y da lugar a la formación de cicatrices pulmonares y a una disfunción pulmonar permanente. Las complicaciones más frecuentes son pleuresía (*fig.9.9*), absceso pulmonar y septicemia.



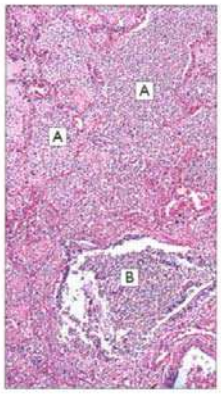
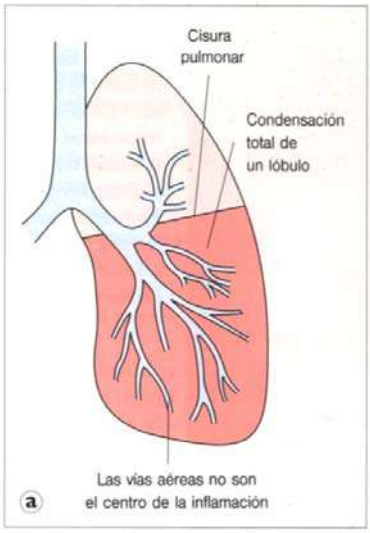


Fig. 9.6 Bronconeumonía.
En la bronconeumonía, la infección centrada en los bronquios (**B**) se extiende, a los alvéolos (**A**), que presentan un infiltrado inflamatorio agudo. En las áreas declive del pulmón tiene lugar el desarrollo de condensaciones parenquimatosas.



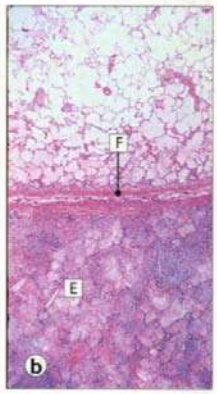


Fig. 9.7 Neumonía lobular.
En la neumonía lobular la infección se extiende rápidamente por los espacios aéreos y provoca la condensación de todo un lóbulo (a). Histológicamente (b), los alvéolos están llenos de un exudado inflamatorio agudo (**E**), limitado por las cisuras pulmonares (**F**).

Fig. 9.8 Neumonía lobular. Los lóbulos superior (**U**) e inferior (**L**) están condensados, en comparación con el lóbulo medio congestionado pero no inflamado (**M**).

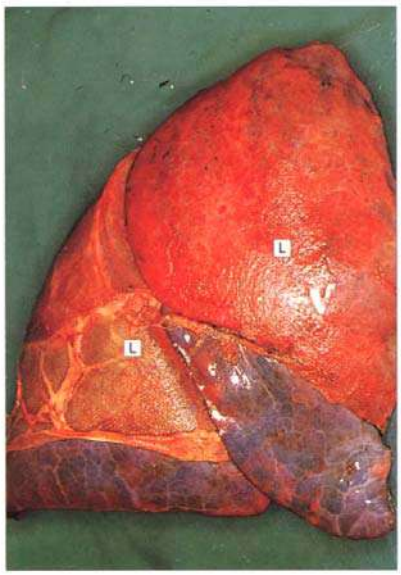


Fig. 9.9 Pleuresía aguda en una neumonía lobular. La superficie pleural sobre los lóbulos condensados (**L**) está cubierta por un exudado fibrinoso parcheado, blanco y fibrinoso, que produce una pleuresía aguda.

La neumonía adquirida en la comunidad suele estar causada por bacterias grampositivas

En alrededor del 30% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad no se identifica la causa microbiológica, debido habitualmente a la administración de antibióticos. El agente causal más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad es *Streptococcus pneumoniae,* que es el responsable de un tercio de los casos. Si se asocia una bacteriemia la tasa de mortalidad es de un 25%. En niños, pacientes mayores de 60 años y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es frecuente la infección por *Haemophilus influenzae. Legionella* causa la enfermedad sobre todo en la edad adulta y representa menos del 5% de los casos (con una tasa de mortalidad del 10%).

La neumonía atípica producida por *Mycoplasma pneumoniae* representa un 10% de los casos de infección adquirida en la comunidad entre los 20 y los 60 años. Cada vez con mayor frecuencia la infección por *Chlamydia pneumoniae* es la responsable de muchos casos de neumonía en neonatos y adultos en edad laboral.

La neumonía por *Mycobacteriurn tuberculosis* se da sobre todo en pacientes de bajo nivel social y con mala asistencia sanitaria. Es frecuente en países del tercer mundo y de nuevo está aumentando en los países desarrollados.

Las neumonías víricas representan probablemente un l0-20% de los casos, y se complican a menudo con una infección bacteriana sobreañadida. *Staphylococcus aureus* puede producir una neumonía muy grave tras infecciones víricas (sobre todo gripe) y tiene tendencia a desarrollar abscesos pulmonares.

En tremendo contraste con las neumonías de origen hospitalario, las bacterias gramnegativas representan menos del 1% de las adquiridas en la comunidad. La más frecuente es *Klebsiella pneumoniae,* que produce una neumonía de patrón lobular en pacientes debilitados y desnutridos como los alcohólicos.

Las neumonías adquiridas en el hospital suelen deberse a bacterias gramnegativas

Se define como infección hospitalaria (nosocomial) la «que se produce dos o más días después del ingreso en el hospital». Afecta hasta al 5% de los pacientes ingresados y son factores predisponentes la edad avanzada, enfermedades graves, tabaquismo, disminución de defensas pulmonares (anestésicos, disminución de la consciencia) y ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos.

Las bacterias gramnegativas (p. ej., *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*) causan el 60% de los casos. Los organismos responsables de la neumonía adquirida en la comunidad también producen infección nosocomial, pero con mucha menor frecuencia. Por ejemplo, *Pneumococcus* causa infección en un 5% aproximadamente de los casos nosocomiales. Hay que tener en cuenta que algunas instituciones albergan *Legionella* (véase el cuadro rosa de pág. 166), que puede ser causa de neumonía nosocomial.

El diagnóstico microbiológico de la infección nosocomial puede ser difícil, dado que los gérmenes gramnegativos colonizan con frecuencia la orofaringe tras el ingreso hospitalario y contamina el esputo expectorado. Las muestras obtenidas mediante lavado bronquial suelen ser más útiles para establecer la causa de la infección y la sensibilidad antimicrobiana.

La neumonía por aspiración se debe a lesión química e infecciosa de los pulmones

La aspiración a las vías respiratorias suele producirse a causa de una regurgitación durante episodios de inconsciencia, pero también se da en pacientes con alteraciones de la deglución por enfermedad neuromuscular, por ejemplo, tras un ictus o en una enfermedad de la neurona motora.

El ácido gástrico produce neumonitis química, que puede originar un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (véase pág. 175). Los pacientes presentan disfunción respiratoria creciente y la radiografía de tórax muestra opacificación de ambos pulmones. Los restos alimenticios estimulan una respuesta histiocitaria de cuerpo extraño en el pulmón y los gérmenes de la orofaringe producen infección.

Los microorganismos que producen la infección suelen ser mixtos, e incluyen anaerobios, por ejemplo, *Fusobacterium* y *Bacteroides*. En casos de neumonía por aspiración en pacientes hospitalizados son frecuentes *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas orofaringeas.

El desarrollo de abscesos pulmonares es una complicación frecuente de la neumonía por aspiración.

La neumonía atípica se caracteriza por inflamación de los septos alveolares

A diferencia de la neumonía lobular y la bronconeumonía, en las que hay exudado inflamatorio en los espacios aéreos, ciertos tipos de infección pulmonar se caracterizan por inflamación de los septos alveolares por células inflamatorias crónicas. Este patrón inflamatorio (neumonitis intersticial aguda) puede deberse a diversos factores, entre ellos la infección por algunos virus, clamidias y rickettsias.

Los pacientes con este tipo de infección desarrollan fiebre, tos seca y disnea, con pocos hallazgos en la exploración clínica torácica, por ejemplo, ausencia de hepatización. Por este motivo, a este tipo de infección se le denomina **neumonía atípica**.

Las infecciones víricas del pulmón producen inflamación del intersticio pulmonar

La mayoría de las infecciones víricas del pulmón producen una respuesta inflamatoria intersticial de células linfoides (neumonitis intersticial), que en la mayor parte de los casos es autolimitada. En casos graves, la lesión del revestimiento alveolar produce exudación alveolar de fibrina similar al del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (véase pág. 174).

El virus de la **gripe** produce rinitis, faringitis, traqueobronquitis y neumonitis intersticial. En raras ocasiones, la infección pulmonar puede producir una neumonitis grave, con necrosis de las células alveolares y, finalmente, la muerte. Esto es más frecuente si existe sobreinfección bacteriana, generalmente por *Staphylococcus aureus*.

El **citomegalovirus** produce una neumonitis intersticial autolimitada frecuente en niños pequeños. En adultos inmunocomprometidos puede provocar graves infecciones.

El virus del sarampión puede producir una neumonitis intersticial caracterizada por la formación de células gigantes multinucleares. Como complicación puede ser causa de inflamación bronquiolar con formación de cicatrices. En individuos mal nutridos o inmunocomprometidos, la infección por el virus del sarampión puede ser letal.

La infección por el virus de la varicela puede producir una neumonitis intersticial (pulmón de varicela) y provocar pequeñas cicatrices miliares en el parénquima pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. Esto puede ser causa de muerte en individuos inmunocomprometidos.

Las infecciones micóticas pulmonares producen una inflamación destructiva

Las infecciones micóticas pulmonares se presentan en dos grupos de población: la mayoría se dan en pacientes inmunosuprimidos, pero también hay casos aislados en pacientes sanos expuestos a un agente específico endémico en una zona geográfica determinada.

La infección pulmonar por *Aspergillus* produce varios patrones patológicos, entre ellos una neumonía que produce necrosis e infarto extenso del pulmón afecto por invasión micótica de la pared vascular (*fig. 9.10*).

Histoplasmosis, coccidiomicosis y esporotricosis producen todas ellas inflamación crónica granulomatosa del pulmón con fibrosis, similar a la TB (véase pág. 80).

La neumonía criptocócica aparece sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Produce inflamación granulomatosa y consolidación y cavitación del pulmón.

La neumonía por *Candida* aparece en pacientes muy debilitados y produce una intensa inflamación aguda de tipo bronconeumónico.

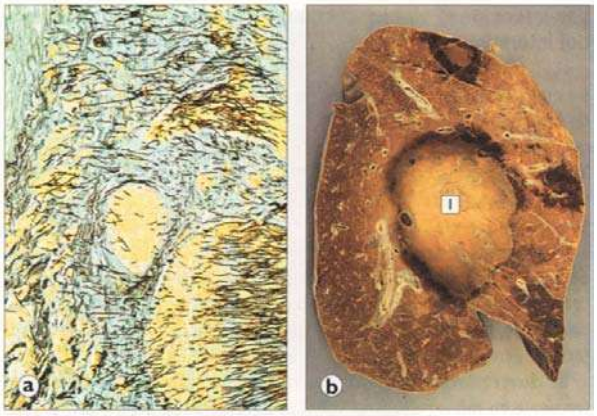


Fig. 9.10 Neumonía por *Aspergillus*.
Aspergillus invade ampliamente el pulmón, y a menudo se extiende también a las paredes vasculares. En (a) el corte se ha teñido para mostrar hifas de *Aspergillus* invadiendo el pulmón y la pared vascular, lo que produce infarto pulmonar, que se observa en la superficie de corte (b) en forma de grandes zonas de infarto organizado (I).

La neumonía adquirida en ambientes especiales se asocia a gérmenes poco comunes

Algunas infecciones pulmonares se asocian a exposición ambiental poco frecuente a un germen determinado.

- La neumonía por *Legionella* se adquiere en edificios con los sistemas de aire acondicionado o agua corriente que está contaminados.
- La psitacosis es producida por *Chlamydia psittaci*, y se adquiere habitualmente a partir de excrementos de aves. Por tanto, aparece tras la exposición a pájaros domésticos sobre todo, loros.
- La histoplasmosis es una enfermedad que se da en las regiones del medio oeste y el sudeste de los EE.UU. Se adquiere al inhalar esporas del hongo con el polvo. La enfermedad es similar a la TB, con inflamación granulomatosa y fibrosis (véase pág. 80).

Los pacientes inmunosuprimidos desarrollan neumonías por gérmenes oportunistas

El diagnóstico y tratamiento de la neumonía en pacientes inmunosuprimidos es cada vez más importante, sobre todo por la creciente incidencia del SIDA (véase pág. 102). La infección puede deberse a diversos tipos de organismos, muchos de los oportunistas:

- Las bacterias patógenas responsables de las neumonías de la comunidad son más agresivas en los pacientes inmunosuprimidos

PUNTOS CLAVE:
Neumonía

- *La neumonía lobular se extiende por los alveolar y afecta a lóbulos completos.*
- *La bronconeumonía se desarrolla a partir de una infección traqueobronquial*
- *La neumonía atípica produce predominantemente inflamación intersticial del pulmón (virus clamidias y rickettsias).*
- *Las neumonías adquiridas en la comunidad y en el hospital se deben a distintos tipos de organismos.*
- *Las infecciones más frecuentes adquiridas en la comunidad son las producidas por* Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae.
- *La mayoría de los casos adquiridos en el hospital se deben a gérmenes gramnegativos.*
- *La exposición a ambientes inhabituales es un factor importante para e/ desarrollo de psitacosis, enfermedad del legionario y neumonías micóticas.*
- *La neumonía por aspiración produce lesiones químicas e infecciosas mixtas en los pulmones.*
- *Las infecciones oportunistas afectan a pacientes con inmunosupresión. Los principales grupos son micobacterias, virus, hongos y protozoos*.

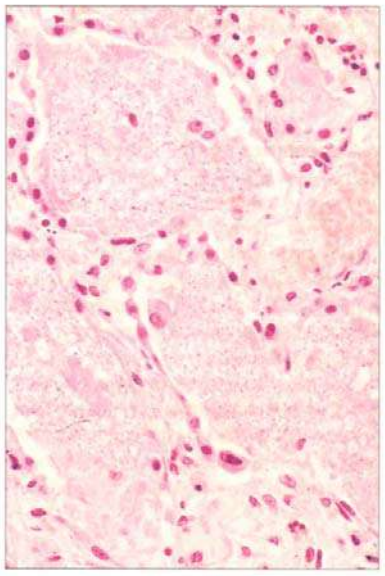


Fig. 9.11 Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
La infección pulmonar por *Pneumocystis carinii* actúa como infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos. Histológicamente, los alvéolos están llenos de un material fino y espumoso en el cual pueden verse los diminutos cuerpos del germen en forma de punteado amoratado.

- La infección micobacteriana puede ser causada por micobacterias atípicas.
- Virus, por ejemplo, CMV y herpes simple.
- Hongos, por ejemplo, *Candida, Aspergillus.*
- Protozoos, por ejemplo, *Pneumocystis carinii* (*fig. 9.11*)

En algunos casos el diagnóstico puede basarse en técnicas invasivas como broncoscopia y análisis del lavado o aspiración/biopsia percutánea.

Una neumonitis intersticial linfocítica de causa desconocida puede afectar a niños con SIDA, pero es rara en adultos.

Las bronquiectasias son dilataciones anormales del árbol bronquial y predisponen a la infección

La dilatación anormal de un bronquio principal se denomina **bronquiectasia** (*fig. 9.12*). Los pacientes presentan tos y hemoptisis recurrentes, y expectoran abundante esputo infectado. Son frecuentes episodios recidivantes de infección torácica, con una flora de microorganismos mixta que incluye anaerobios.

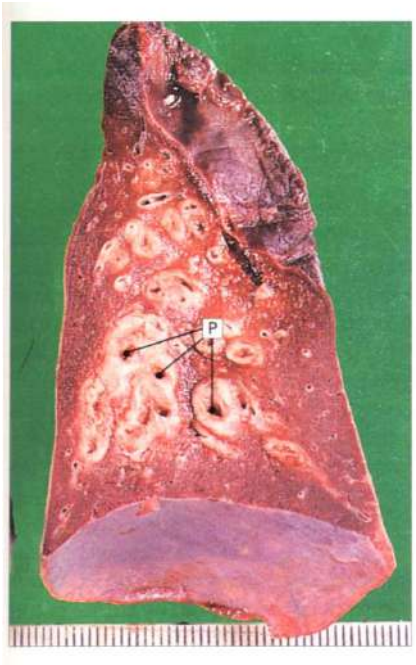


Fig. 9.12 Bronquiectasias. Lóbulo inferior del pulmón resecado quirúrgicamente por bronquiectasias. Grandes vías aéreas dilatadas (**P**) se extienden hacia la periferia pulmonar.

Aunque puede afectar a cualquier bronquio, la localización más frecuente son las bases pulmonares. Las vías aéreas están típicamente dilatadas a 5-6 veces su diámetro normal y pueden contener secreciones purulentas. El examen histológico muestra inflamación crónica de la pared de los bronquios anormales, con sustitución del epitelio por un tejido de granulación inflamatorio; es éste el que sangra, produciendo el frecuente signo clínico de la hemoptisis recurrente. En las zonas menos inflamadas existe generalmente metaplasia escamosa de la mucosa bronquial. Tras episodios repetidos de infección que se extienden al parénquima pulmonar adyacente, puede producirse cicatrización fibrosa y obliteración pulmonar, lo que provoca insuficiencia respiratoria.

La patogenia de esta entidad se muestra en cl cuadro rosa adyacente. Las complicaciones de las bronquiectasias son supuración crónica, formación de abscesos pulmonares, diseminación hematógena de la infección (que predispone especialmente al absceso cerebral) y formación de amiloidosis por amiloide A sérico (véase pág. 505).

Patogenia de las bronquiectasias

La bronquiectasia presenta dos factores predisponentes principales:

Interferencia con el drenaje de secreciones bronquiales
- Obstrucción vías aéreas proximales (p. ej., tumor, cuerpo extraño).
- Anomalías de la viscosidad del moco bronquial, por ejemplo, fibrosis quística.
- Síndrome de los cilios inmóviles con cilios anormales, que produce acumulación de secreciones.

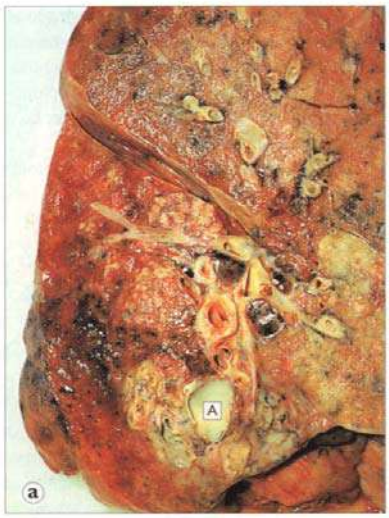
Infección recurrente y persistente, con debilitamiento de las paredes bronquiales
- Es favorecida por a retención de secreciones (como más arriba).
- Inmunodeficiencia, especialmente la Hipogammaglobulinemia.

En los adultos muchas veces no se encuentra ninguna causa (**bronquiectasia idiopática**).

Varias enfermedades favorecen el desarrollo de abscesos pulmonares bacterianos

Un absceso pulmonar bacteriano es una cavidad de 1 a 3 cm de diámetro, por lo general, que contiene pus y está rodeada por fibrosis y tejido pulmonar en vías de organización (*fig 9.13*). Hay muchas enfermedades que pueden causar un absceso pulmonar, o predisponer a su aparición, como infección de un infarto pulmonar, neumonía aguda no resuelta (especialmente la secundaria a estafilococos), aspiración de contenido gástrico (véase pág. 165) y bronquiectasias.

Las principales complicaciones del absceso son la rotura en la pleura, que produce empiema y neumotórax; hemorragia por erosión de un vaso pulmonar, y bacteriemia con formación de abscesos cerebrales.



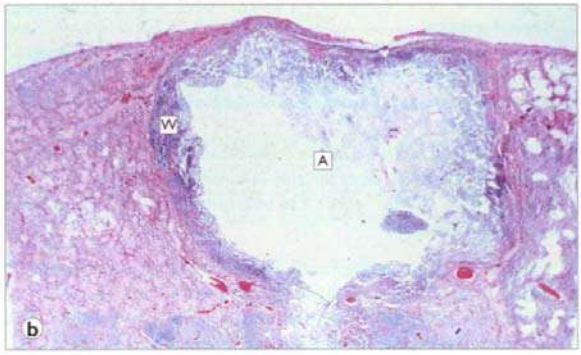


Fig. 9.13 Absceso pulmonar.
(a) Absceso pulmonar en forma de cavidad llena de material purulento verdoso (**A**). El corte histológico (b) muestra la cavidad de un absceso pulmonar periférico (**A**), con una pared (**W**) formada por tejido de granulación inflamatorio agudo. Éste procedía de una zona infartada infectada.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

El término **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) se emplea para describir estados patológicos con limitación crónica del flujo aéreo en los pulmones. El flujo está reducido por una de estas dos razones; **aumento de resistencia de las vías aéreas** (normalmente por estenosis de las mismas) o **disminución de la presión del flujo espiratorio** (pérdida de elasticidad pulmonar). Las principales enfermedades de este grupo son: bronquitis crónica y asma (estenosis de las vías aéreas) y enfisema (pérdida de elasticidad).

El asma se caracteriza por obstrucción reversible de las vías respiratorias de pequeño calibre

El asma es la causa más frecuente de disnea, tos y sibilancias recurrentes. Se caracteriza por una obstrucción de las pequeñas vías aéreas debida a una combinación de broncoespasmo y taponamiento mucoso, que fluctúa con el tiempo y generalmente es parcialmente reversible con fármacos broncodilatadores. Es una enfermedad frecuente, que afecta a alrededor del 10% de los niños y a un 5% de los adultos. Recientemente se ha sugerido que hay un aumento de la incidencia de asma y se ha especulado que podría estar en relación con la contaminación atmosférica.

Existen varias causas conocidas de asma:

- Alergia, por ejemplo, a los ácaros del polvo doméstico.
- Infección. Las infecciones víricas desencadenan broncoconstricción, sobre todo en niños.
- Exposición laboral. Algunos agentes actúan como alergenos, otros por irritación directa de las vías aéreas.
- Inducción por fármacos, por ejemplo, antagonistas ß y aspirina.
- Gases irritantes, por ejemplo, dióxido de azufre, óxido nítrico, ozono.
- Estrés psicológico.
- Ejercicio.
- Aire frío.

La idea de que existen dos tipos de asma, extrínseco (secundario a alergia.) e intrínseco (debido a factores constitucionales), no ha sido confirmada por la investigación; existe un gran solapamiento de formas de asma con diferentes desencadenantes.

El asma se debe a una respuesta inflamatoria crónica compleja de la mucosa bronquial

Los principales cambios que se producen en el asma se muestran en la *figura 9.4*.

Este patrón de respuestas se observa en el asma de larga evolución, sea cual sea su causa, y ha sido difícil separar los mecanismos del asma desencadenado por distintas causas. Según la opinión más generalizada, el asma es un tipo de inflamación crónica de bajo grado de las vías aéreas, sobre la cual diversos estímulos producen exacerbaciones agudas. Algunos de los mediadores y mecanismos propuestos en la patogenia del asma se describen en el cuadro rosa de la página 170.

La mayoría de los asmáticos sufren una enfermedad leve, con episodios agudos de broncoespasmo desencadenados por causas bien conocidas. La enfermedad puede controlarse mediante tratamiento con agonistas de los adrenorreceptores $ß_2$ y corticoides.

En casos graves (asma crónica), la obstrucción de las vías aéreas persiste a pesar del tratamiento farmacológico; la hipoventilación alveolar puede producir vasoconstricción e hipertensión pulmonar. Se denomina «estado asmático» a la enfermedad aguda y grave que no responde a los fármacos y que puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria aguda.

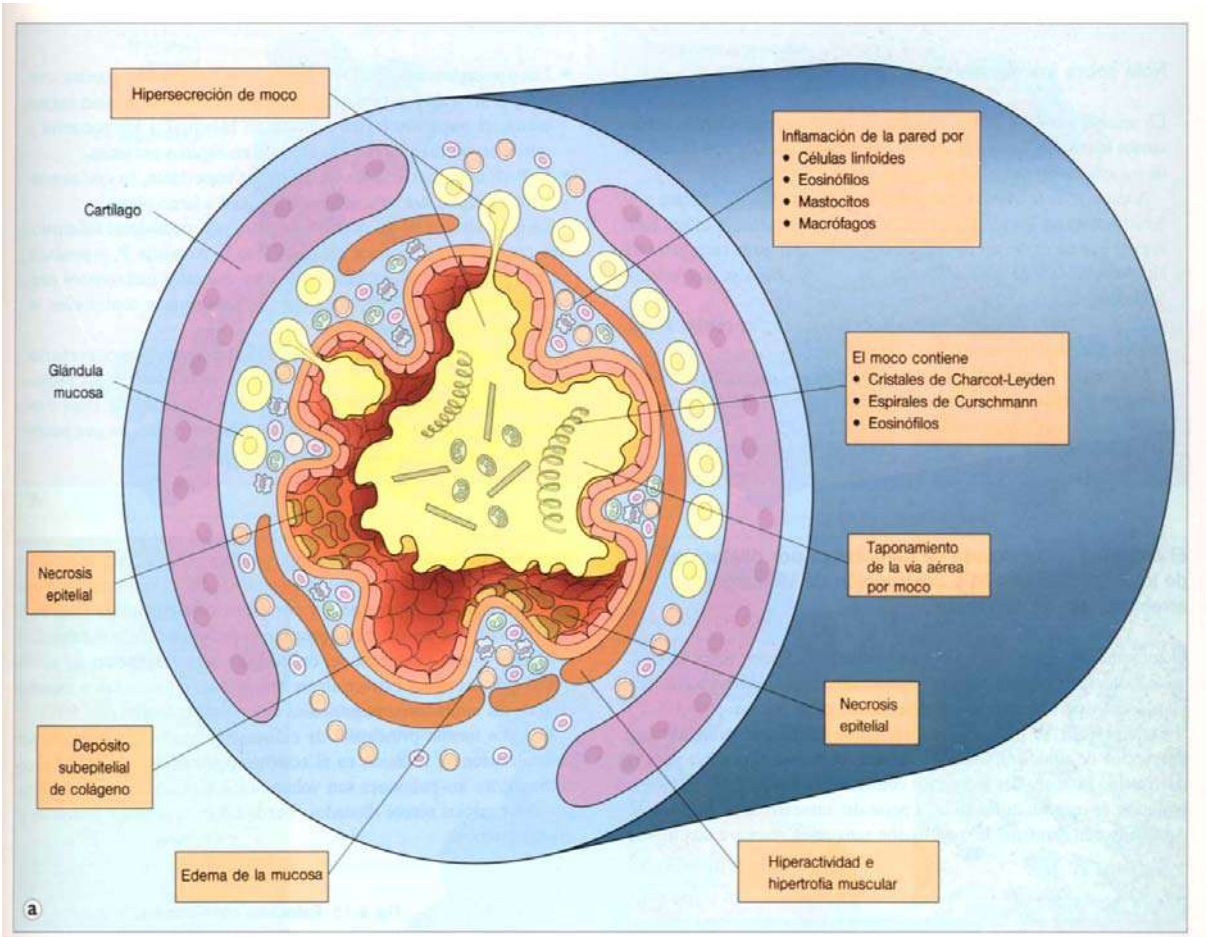


Fig. 9.14 Alteraciones estructurales en el asma.
Se muestran en esquema (a) e histológicamente (b) los principales hechos que se producen en las vías aéreas en el asma.

- Broncoconstricción por aumento de la respuesta contráctil del músculo liso (**M**).
- Hipersecreción de moco con impactación en las vías aéreas (**P**).
- Edema mucoso que produce estrechamiento de las vías aéreas.
- Extravasación de plasma en tejidos submucosos a través de la pared vascular.
- Infiltración de la mucosa bronquial por eosinófilos, mastocitos, células linfoides y macrófagos.
- Necrosis focal del epitelio de las vías aéreas.
- Depósito de colágeno bajo el epitelio bronquial en casos de larga evolución.
- El tabique contiene cristales de Charcot-Leyden (cristales derivados de los gránulos eosinófilos) y espirales de Curschmann (formadas por moldes mucosos de las vías respiratorias de pequeño calibre).

Nota sobre los mecanismos celulares del asma

En muchos casos de asma, aunque no en todos, predominan **mecanismos inmunológicos** (respuesta de hipersensibilidad de tipo I); el 80% de los asmáticos muestran tendencia atópica.

Aunque se cree que los **mastocitos** son importantes en el asma y liberan histamina, los antihistamínicos no son clínicamente útiles. Esto sugiere que no existe un paralelismo estrecho con otras respuestas de hipersensibilidad de tipo I, en las que si son eficaces los antihistamínicos.

En el infiltrado celular de la mucosa predominan las **células T**, que pueden liberar IL-5 para reclutar eosinófilos.

Se cree que los **eosinófilos** son importantes en la patogenia del asma. Emigran hacia la mucosa en respuesta a factores quimiotácticos, y liberan muchos mediadores inflamatorios.

- Los leucotrienos LTC_4 y LTC_2 estrechan las vías aéreas.
- Las prostaglandinas PGD_2 y $PGF_{2\alpha}$ y el tromboxano puede contraer el músculo liso bronquial, pero probablemente no sean importantes: el tratamiento con aspirina no beneficia a los pacientes y puede empeorar o precipitar el asma en algunas personas.
- El PAF es probablemente un mediador importante, ya que aumenta la respuesta del músculo liso bronquial a largo plazo.

La estimulación de los nervios aferentes por mediadores inflamatorios pueden liberar péptidos locales, como sustancia P, y producir edema e hipersecreción de moco. Se cree que estos mecanismos neurales juegan un papel importante en la patogenia y contra ellos se dirigen los nuevos tratamientos.

La inflamación de las paredes bronquiales puede provocar restricción del flujo aéreo al producir pérdida de surfactante en las pequeñas vías aéreas, lo que dificulta su apertura. En casos de larga evolución se deposita colágeno bajo el epitelio bronquial, lo que puede favorecer la sensibilidad a la necrosis del epitelio.

El enfisema generalizado se caracteriza por dilatación de los espacios aéreos y destrucción de las células alveolares sin cicatrización

El enfisema puede definirse como una «dilatación permanente de cualquier parte del acino respiratorio (espacio aéreo distal al bronquiolo terminal), con destrucción tisular y ausencia de cicatrización».

En la práctica, se trata de una pérdida de elasticidad pulmonar por destrucción de tejido respiratorio y disminuye el área disponible para el intercambio gaseoso. Los individuos con enfisema intenso presentan una captación de oxígeno disminuida, a pesar del aumento de la ventilación. Aunque logran mantener la oxigenación sanguínea gracias a una mayor frecuencia respiratoria, sienten ahogo y sufren hipoxia (insuficiencia respiratoria de tipo I) al más mínimo ejercicio. En el enfisema puro sólo aparecen cianosis, hipercapnia y cor pulmonale en la fase final de la enfermedad, tras un deterioro progresivo de la función respiratoria.

Se cree que la patogenia del enfisema es una destrucción del parénquima por proteasas extracelulares segregadas, en ausencia o inactivación de los inhibidores de proteasas defensivos normales (*fig. 9.15*).

Hay dos formas principales de enfisema generalizado, definidas por la localización de la lesión en el acino respiratorio (*fig. 9.16*). Macroscópicamente los pulmones son voluminosos y al cortarlos se observan grandes espacios aéreos dilatados. Puede haber mas de un patrón en el mismo pulmón.

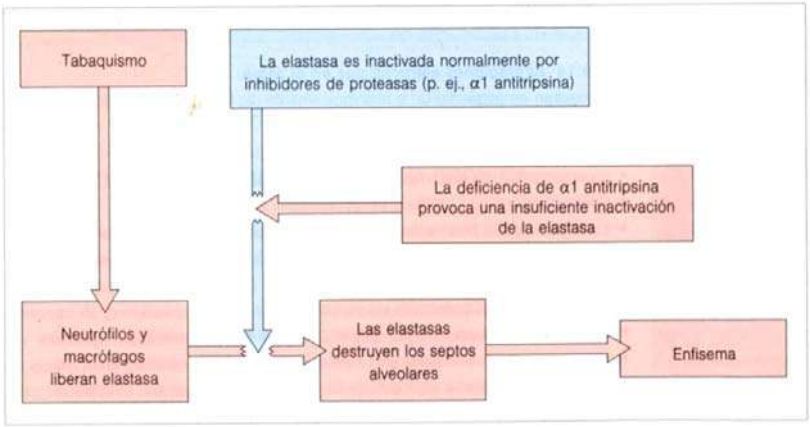


Fig. 9.15 Patogenia del enfisema.
Normalmente, las proteasas segregadas por las células inflamatorias son inactivadas por proteasas extracelulares, especialmente la α1 antitripsina. Si las proteasas no son inactivadas, pueden destruir tejido pulmonar.

El enfisema se debe a un desequilibrio entre la actividad de las proteasas y las de sus inhibidores. El tabaco aumenta la liberación de proteasas.

La ausencia congénita de inhibidores de proteasas es una causa importante del exceso de actividad de estas enzimas.

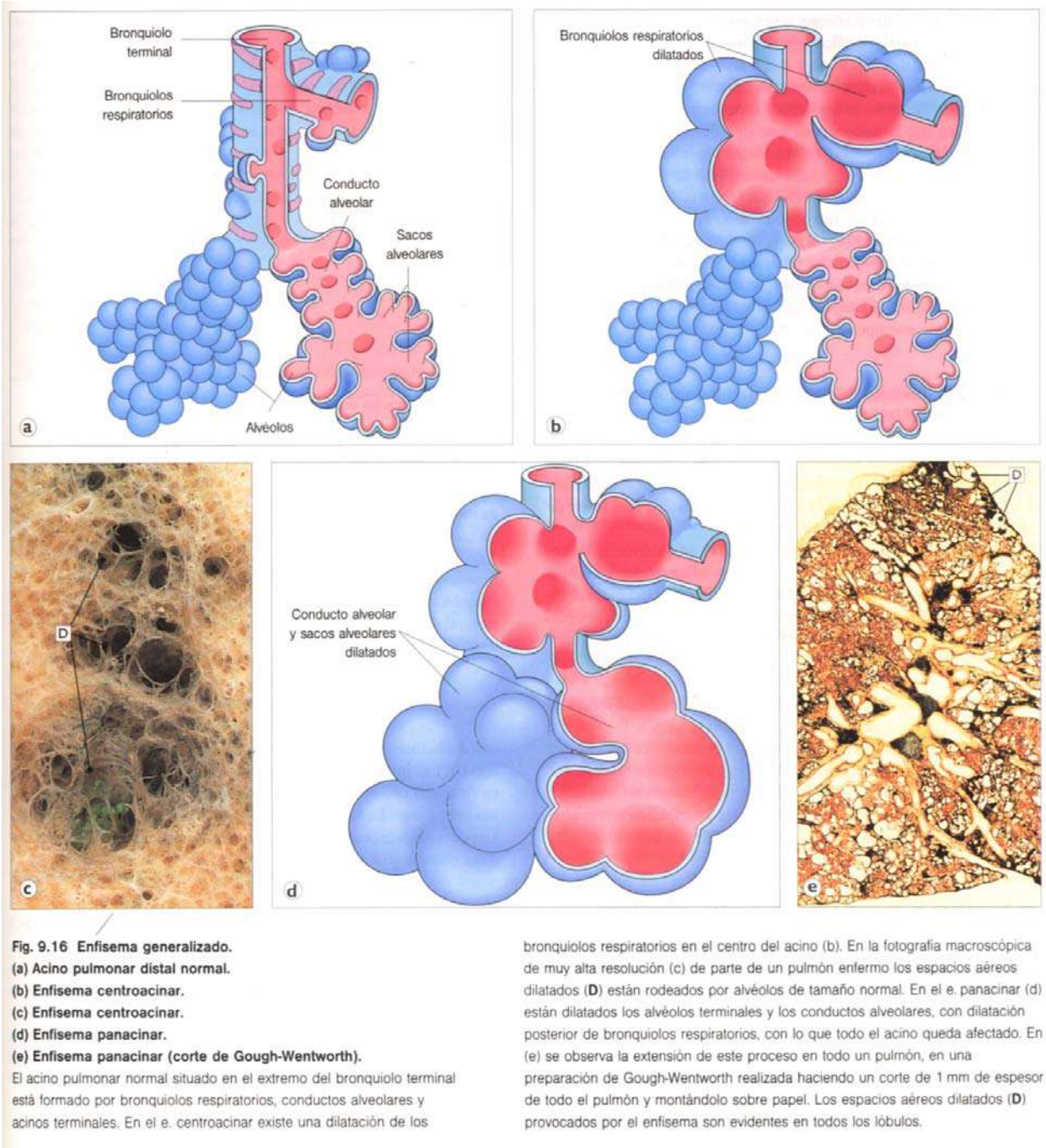


Fig. 9.16 Enfisema generalizado.
(a) Acino pulmonar distal normal.
(b) Enfisema centroacinar.
(c) Enfisema centroacinar.
(d) Enfisema panacinar.
(e) Enfisema panacinar (corte de Gough-Wentworth).
El acino pulmonar normal situado en el extremo del bronquiolo terminal está formado por bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y acinos terminales. En el e. centroacinar existe una dilatación de los bronquiolos respiratorios en el centro del acino (b). En la fotografía macroscópica de muy alta resolución (c) de parte de un pulmón enfermo los espacios aéreos dilatados (**D**) están rodeados por alvéolos de tamaño normal. En el e. panacinar (d) están dilatados los alvéolos terminales y los conductos alveolares, con dilatación posterior de bronquiolos respiratorios, con lo que todo el acino queda afectado. En (e) se observa la extensión de este proceso en todo un pulmón, en una preparación de Gough-Wentworth realizada haciendo un corte de 1 mm de espesor de todo el pulmón y montándolo sobre papel. Los espacios aéreos dilatados (**D**) provocados por el enfisema son evidentes en todos los lóbulos.

El **enfisema centroacinar** (**enfisema centrolobulillar**) es el más frecuente y se asocia al consumo de tabaco, bronquitis crónica e inflamación de las vías aéreas distales (*fig.* 9 *16b y c*). Es probable que la bronquiolitis crónica observada en fumadores recientes progrese hacia este tipo de enfisema. Es más frecuente en los lóbulos superiores.

Es probable que la patogenia de este tipo de enfisema se relacione con la secreción de proteasas extracelulares por células inflamatorias locales. El tabaco puede inhibir también el efecto del inhibidor de proteasas α-l-antitripsina, y potenciar de esta forma la destrucción tisular.

El **enfisema panacinar** afecta a todo el acino respiratorio y suele aso ciarse al hábito del tabaco (*fig. 9.16 d* y *e*). Como en el caso del enfisema centroacinar, su patogenia se relaciona con una actividad excesiva de proteasas extracelulares segregadas por células inflamatorias. Los individuos con deficiencia congénita de α-1-antitripsina también desarrollan precozmente este tipo de enfisema.

El término de enfisema se emplea también para describir otros tipos de dilataciones del espacio

Hay varias entidades que reciben tradicionalmente el nombre de enfisema, pero no se ajustan a la definición de los dos tipos de enfisema generalizado debido, sobre todo, a que están en relación con focos de cicatrización.

El **enfisema localizado** (enfisema paraseptal) es probablemente secundario a infección y se acompaña de fenómenos inflamatorios y fibrosis. Las lesiones están localizadas y con frecuencia tienen escasa entidad clínica. Aparecen en las zonas subpleurales de los lóbulos superiores, junto a los tabiques lobulillares, alrededor de vasos sanguíneos y bronquios. Los subpleurales pueden romperse y ser causa dc neumotórax (véase pág. 188).

El **enfisema cicatricial** consiste en espacios aéreos dilatados formados alrededor de cicatrices pulmonares, sea cual sea su origen.

El **enfisema focal por polvo** consiste en una dilatación de los espacios aéreos centrolobulillares alrededor de agregados de macrófagos que contienen polvo de carbón, y no produce ningún deterioro funcional.

El **enfisema compensador** es la dilatación de los espacios aéreos alrededor de zonas colapsadas o tras resección quirúrgica pulmonar.

La bronquitis crónica produce una mayor resistencia al flujo aéreo en las grandes vías aéreas

La bronquitis crónica es un trastorno funcional, definido clínicamente corno «tos productiva con expectoración la mayor parte de los días durante 3 meses del año al menos en 2 años sucesivos». La *figura 9.17* muestra las alteraciones estructurales.

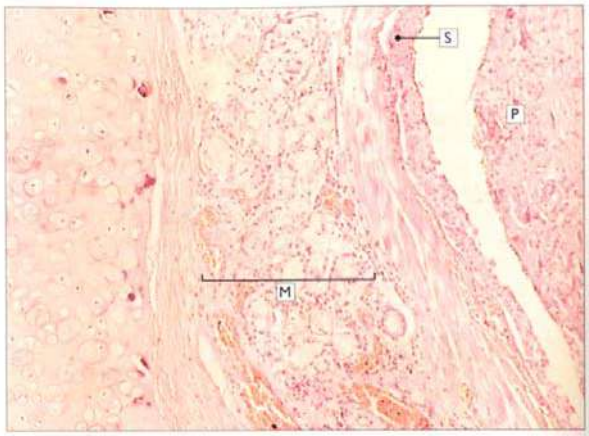


Fig. 9.17 Bronquitis crónica.
En la bronquitis crónica la principal alteración es la secreción de cantidades excesivas de moco, que obstruyen la luz de las vías aéreas (**P**). La hipersecreción se asocia a hipertrofia e hiperplasia de las glándulas bronquiales secretoras de moco (**M**). Esto puede valorarse mediante el **índice de Reid,** que indica la relación entre el espesor de la pared y el de la zona glandular. Este índice aumenta en la bronquitis crónica.

En la bronquitis crónica normalmente no hay inflamación, aunque los individuos con producción excesiva de moco desarrollan con frecuencia infecciones de vías respiratorias que producen inflamación secundaria. La metaplasia escamosa (**S**) es frecuente en pacientes con infeccción persistente o sobreañadida de repetición.

La obstrucción de las vías aéreas en la bronquitis crónica se debe a estrechamiento luminal y tapones de moco. Esto produce hipoventilación alveolar, hipoxemia e hipercapnia (insuficiencia respiratoria de tipo II). Los individuos con bronquitis crónica e insuficiencia respiratoria de tipo II presentan habitualmente cianosis, pero no suelen sufrir disnea importante. La vasoconstricción pulmonar hipóxica puede producir hipertensión pulmonar secundaria y, con el tiempo, una insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale).

Bronquitis crónica, enfisema y asma suelen considerarse frecuentemente como una enfermedad mixta

El término de **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) se emplea para describir a fumadores importantes con tos persistente, expectoración, disnea de esfuerzo y obstrucción de las vías aéreas. Estos pacientes presentan una mezcla de la bronquitis crónica y el enfisema antes descritos. La situación se complica porque es frecuente que presenten el componente reversible de obstrucción de las vías aéreas típico del asma.

Los principales factores de riesgo para este tipo de enfermedad son la exposición inveterada al tabaco y el asma en la infancia. Episodios infecciosos agudos sobreañadidos a la EPOC producen un deterioro agudo de la función pulmonar y pueden precipitar una agudización del cor pulmonale crónico. Por ello es aconsejable la profilaxis con vacunas frente a neumococos y gripe en este grupo de pacientes. Aunque se ha sugerido con frecuencia, no hay datos epidemiológicos significativos para afirmar que las infecciones de repetición están en relación con la progresión a largo plazo de la obstrucción de vías aéreas.

PUNTOS CLAVE:
Patología pulmonar obstructiva

- *La bronquitis crónica y el asma producen estrechamiento de las vías aéreas; el enfisema produce pérdida de elasticidad pulmonar. El asma se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas, que acaba produciendo una obstrucción reversible de las mismas. El espasmo muscular, los tapones dc moco y el edema de la mucosa obstruyen las vías aéreas.*
- *El enfisema generalizado es una dilatación permanente de cualquier parte del acino respiratorio, con destrucción tisular y ausencia de cicatrización.*
- *El enfisema se debe a la actividad no regulada de proteasas extracelulares segregadas por células inflamatorias.*
- *Hay dos tipos de enfisema generalizado; centrolobulillar y panacinar.*
- *En la bronquitis crónica, las vías aéreas muestran hipersecreción de moco con hiperplasia de las glándulas mucosas.*
- *Muchos pacientes con bronquitis crónica presentan un componente obstructivo asmático, además de enfisema.*
- *La hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardiaca derecha son frecuentes en la enfermedad pulmonar obstructiva de larga evolución*.

ENFERMEDADES PULMONARES RESTRICTIVAS

Las enfermedades pulmonares restrictivas pueden reducir la compliancia de los pulmones, es decir, hacen que sea difícil expandirlos al respirar. La principal razón de esta disfunción respiratoria es una anomalía de los tabiques alveolares que aumenta su rigidez, generalmente por edema o fibrosis. Los afectados se quejan de dificultad para respirar (disnea), ya que notan que tienen que hacer un mayor esfuerzo para hinchar los pulmones. La fibrosis y el edema de los septos alveolares provocan una alteración de la difusión, por lo que aparece hipoxia.

La lesión difusa de la pared alveolar es el rasgo principal de las enfermedades pulmonares restrictivas

Las enfermedades pulmonares. restrictivas se caracterizan por lesión de los septos alveolares, lo que provoca tres fases principales de reacción pulmonar:

- Hemorragia y exudado rico en proteínas hacia los alvéolos (forma las llamadas **membranas hialinas**).
- Edema e inflamación del intersticio.
- Fibrosis del intersticio.

Se reconocen dos patrones clínicos principales, según cuál sea la fase de lesión alveolar difusa más evidente: **enfermedad pulmonar restrictiva aguda**, en la que predominan la exudación y el edema, y **enfermedad pulmonar restrictiva crónica**, en la que predominan la inflamación y la fibrosis.

El síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) es una enfermedad pulmonar restrictiva aguda producida por una lesión alveolar difusa

El síndrome de dificultad respiratoria del adulto es una manifestación de lesión alveolar difusa que produce alteraciones metabólicas sistémicas diseminadas. Muchas circunstancias predisponen a esta grave reacción pulmonar, sobre todo sepsis sistémicas y traumatismos de gran intensidad.

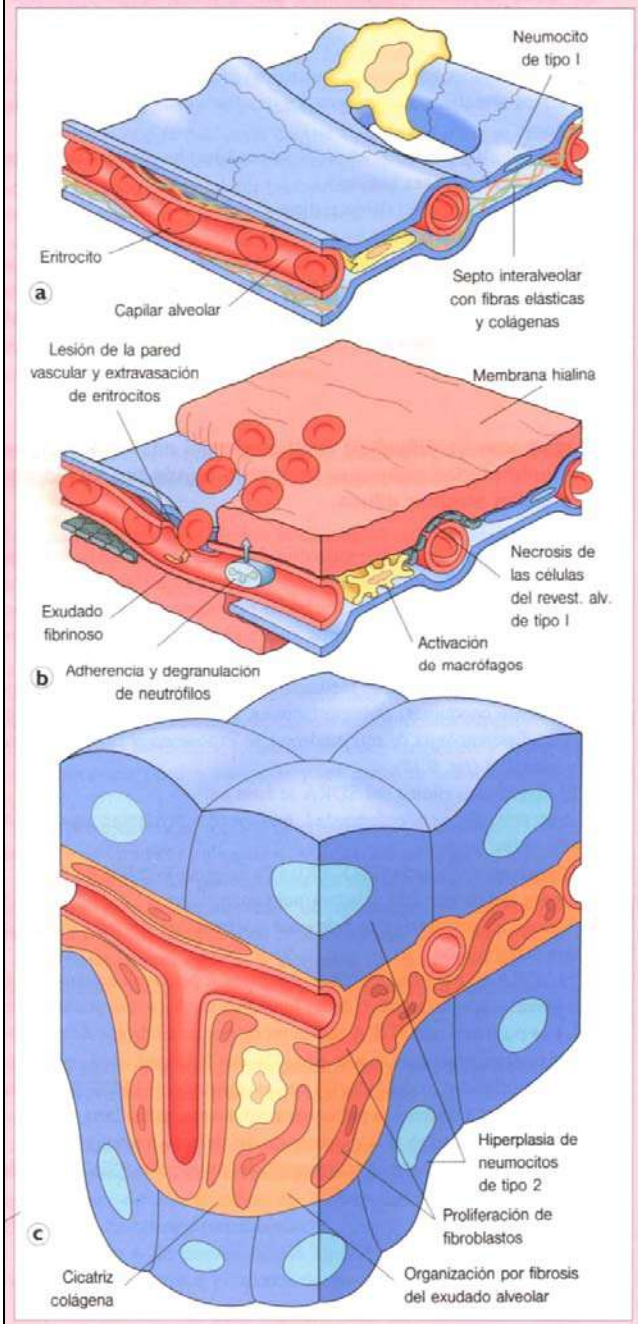
La liberación sistémica de mediadores químicos de la inflamación, especialmente citoquinas, es importante en la progresión de la enfermedad. La fisiopatología de este síndrome se expone en el cuadro rosa de la página 174 (*fig. 9.18*).

El diagnóstico clínico del SDRA se basa en:

- Presencia de una enfermedad que pueda precipitar un SDRA (*fig. 9.19*).
- Hipoxemia refractaria (PaO_2 < 8,0 kPa respirando >40% de O_2.
- Signos radiológicos de veladura pulmonar difusa.
- Signos clínicos de rigidez pulmonar anormal con disminución de la compliancia total.

El SDRA se trata con ventilación a presión positiva continua en las vías aéreas y apoyo intensivo de las funciones cardiaca, circulatoria y renal. Los pacientes con SDRA suelen morir por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (véase pág. 62) con fallo multiorgánico; el índice de mortalidad es del 70%. De los que sobreviven al SDRA, un 20% presentan cierta disfunción pulmonar permanente, secundaria a la organización del exudado y a la persistencia del defecto restrictivo.

La *figura 9.20* resume las características principales y las formas de evolución del SDRA.



Fisiopatología del SDRA

La *figura 9.18a* muestra esquemáticamente un tabique alveolar normal. En las *figuras 9.18b* y *c* puede verse el tabique alveolar con los cambios patológicos centrados en el mismo grupo vascular.

Los hechos que ocurren en el pulmón en el SDRA se denominan **lesión alveolar difusa** (LAD) y se producen en dos fases:

1 Fase exudativa aguda, con destrucción de las células del revestimiento alveolar.
2 Fase de organización tardía, con proliferación celular y fibrosis.

Tras producirse el estímulo lesivo, existe un período de latencia de 4-24 horas antes de que se desarrollen los síntomas. La disnea aparece antes de que los cambios sean visibles en las radiografías de tórax. El SDRA se desarrolla progresivamente a lo largo de 24-48 horas.

En la **fase aguda** (*fig. 9.18b*) existe:

- Necrosis del epitelio alveolar.
- Exudación de fibrina y líquido a los espacios alveolares, con formación de membranas hialinas.
- Microtrombosis de los capilares alveolares.
- Adherencia y activación de neutrófilos, que liberan sus enzimas.
- Hemorragias alveolares.

En la **fase de organización** los pulmones están congestionados y la ventilación alterada por el trastorno de los septos alveolares, con exudación a los espacios alveolares (*fig. 9.18c*). Se produce una regeneración de las células alveolares de tipo 2 y una organización de las membranas hialinas, con fibrosis pulmonar. La organización puede originar una fibrosis intersticial, con engrosamiento de los septos alveolares, o provocar una obliteración fibrosa de los espacios alveolares.

Si el SDRA ha sido causado por una septicemia, las endotoxinas activan el endotelio y los neutrófilos, con activación del complemento. El tratamiento con concentraciones elevadas de oxígeno puede, paradójicamente, empeorar la lesión, al generarse radicales libres de oxígeno. El SDRA suele complicarse a menudo con infección pulmonar secundaria.

En casos graves de SDRA de cualquier causa las citoquinas liberadas del lecho vascular pulmonar pueden pasar a la circulación sistémica y producir activación endotelial con activación sistémica de neutrófilos, lo que origina un fallo multiorgánico (**síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**).

Fig. 9.18 Síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
(a) Tabique alveolar normal.
(b) Fase aguda del SDRA.
(c) Fase de organización del SDRA.

Traumatismos de gran intensidad, sobre todo los asociados a hipertensión intracraneal
Septicemia
Aspiración pulmonar de contenido gástrico
Inhalación de humos tóxicos
Quemaduras intensas
Ahogo incompleto
Neumonía de diversas causas que precise ventilación
Coagulación intravascular diseminada
Transfusión sanguínea masiva
Embolismo de líquido amniótico
Pancreatitis aguda
Cirugía cardiaca con derivación
Lesiones por radiación
Ciertos tipos de quimioterapia antitumoral
Intoxicación por paraquat

Fig. 9.19 Enfermedades que causan SDRA.
El SDRA puede aparecer tras una amplia variedad de agresiones directas o indirectas al endotelio vascular o al epitelio alveolar.

Las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas se caracterizan por inflamación y fibrosis de los septos alveolares

Hay varías enfermedades que pueden agruparse por presentar todas ellas inflamación de los septos alveolares (neumonitis intersticial crónica), con fibrosis difusa progresiva del intersticio pulmonar.

Se las denomina **enfermedades pulmonares intersticiales**, ya que la patología primaria afecta a los septos y no a los espacios aéreos. A pesar de esta clasificación sobre la base de una respuesta pulmonar común frente a la lesión, sus causas pueden ser muy distintas, ya que el proceso patológico puede ser iniciado por múltiples factores extrínsecos, tanto inhalados (p. ej., polvo industrial) como no inhalados (fármacos, radiaciones), así como por enfermedades intrínsecas como esclerodermia y enfermedad reumatoide (*fig. 9.21*).

Hay que tener en cuenta que, además de producir un síndrome de fibrosis crónica, muchas de estas enfermedades también pueden provocar una fase exudativa aguda o una lesión alveolar difusa, y que pueden presentarse en forma de SDRA.

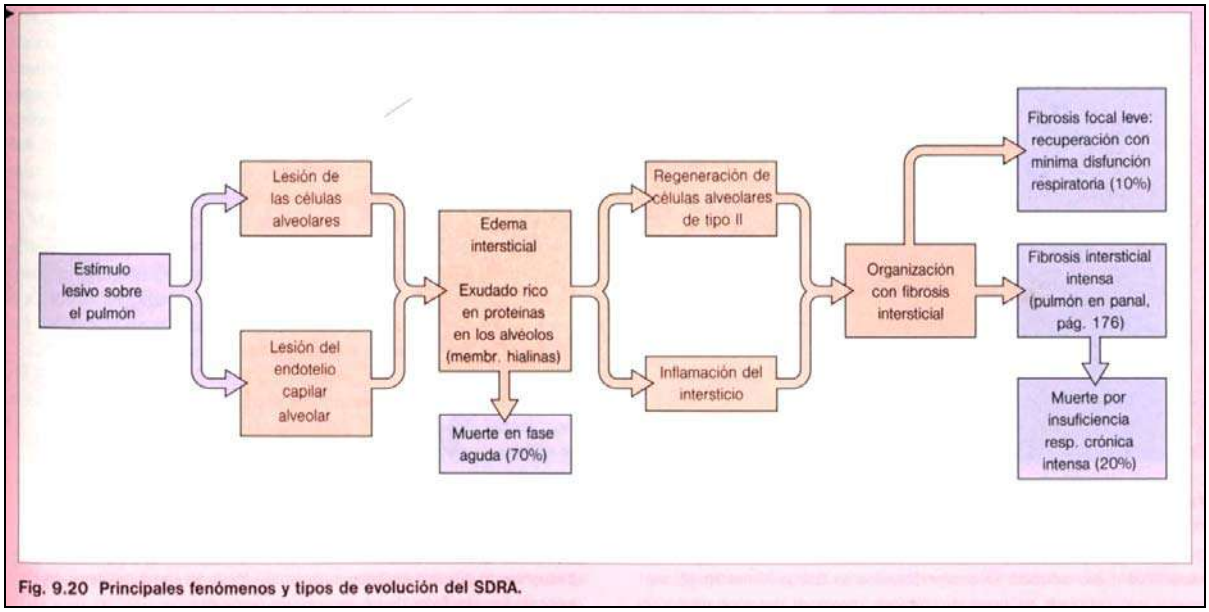


Fig. 9.20 Principales fenómenos y tipos de evolución del SDRA.

Neumonitis intersticial idiopática (también denominada «neumonía intersticial usual») (véase pág. 177)
Conectivopatias (enfermedad reumatoide y esclerodermia véase cap. 23)
Lesión por fármacos (sobre todo por sustancias quimioterápicas antitumorales)
Neumonías atípicas (*Chlamydia*, *Mycoplasma,* algunos virus)
Neumoconiosis (enfermedades por inhalación de polvos minerales)
Alveolitis alérgica extrínseca (enfermedad producida por reacciones inmunitarias frente a polvos orgánicos inhalados)
Sarcoidosis (véase cap. 23)
Lesión por radiación (véase pág. 179)

Fig. 9.21 causas de la enfermedad pulmonar intersticial crónica.

La fase final de la fibrosis intersticial crónica se denomina pulmón en panal

El resultado final de una fibrosis intersticial de larga evolución, cualquiera que sea su causa, es la conversión del pulmón en una masa de espacios aéreos quísticos separados por zonas de cicatrización colágena densa. Esto se denomina «pulmón en panal», puesto que al cortarlo su superficie recuerda la de un panal de abejas (*fig. 9.22*).

Se trata de un proceso terminal secundario a cualquiera de las causas de enfermedad pulmonar intersticial crónica recogidas en la *figura 9.21*, y es el resultado de una secuencia de estímulos lesivos y cambios reparadores que se resumen en la *figura 9.20*. El pulmón en panal produce insuficiencia respiratoria crónica al disminuir la capacidad y el volumen residual del pulmón, y disminuye la compliancia, con reducción de la capacidad de difusión.

La fibrosis de los septos alveolares disminuye mucho la red capilar pulmonar, lo que origina hipertrofia ventricular derecha y aparición de hipertensión pulmonar, que puede terminar en insuficiencia cardiaca derecha (cor pulmonale). La muerte se debe a una combinación de insuficiencia respiratoria y cardiaca.

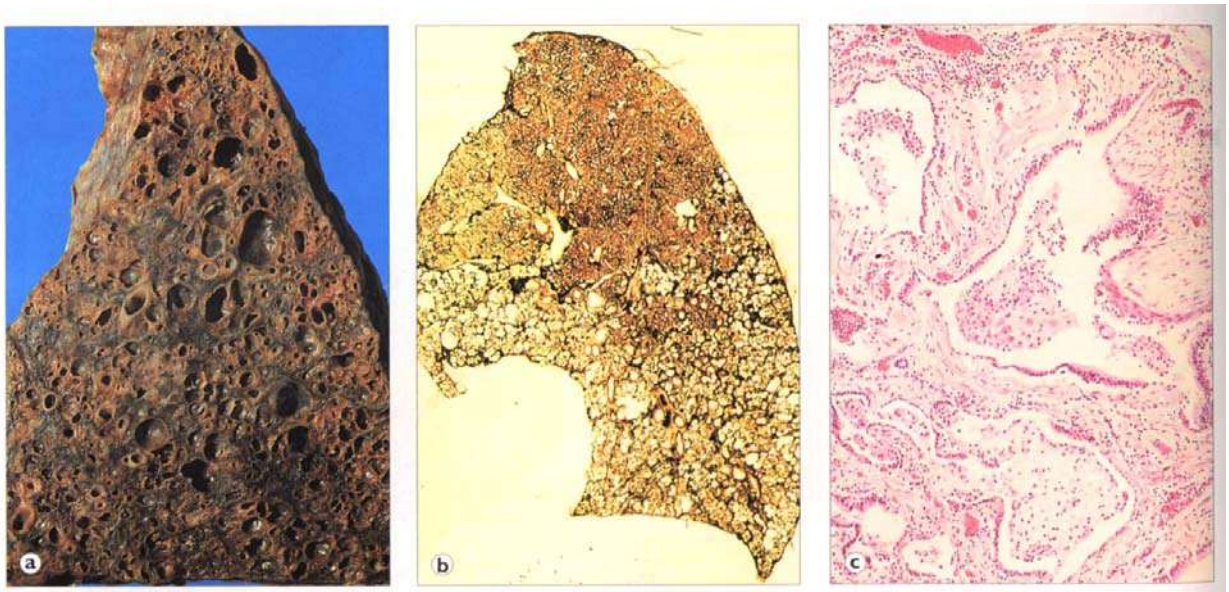


Fig. 9.22 Pulmón en panal.
Macroscópicamente (a) el pulmón en panal presenta grandes espacios aéreos quísticos dilatados, y rodeados por fibrosis. La superficie pleural presenta un aspecto de cuero repujado. En una preparación de Gough-Wentworth (b) se aprecia mejor el grado de alteración y fibrosis intersticial. Histológicamente (c) se observa coalescencia de espacios aéreos, tanto alvéolos como bronquiolos, formando quistes recubiertos de un epitelio cúbico. Con frecuencia se observa metaplasia escamosa focal, así como proliferación de músculo liso alrededor de los bronquiolos terminales.

La neumonitis intersticial crónica idiopática produce fibrosis pulmonar

La neumonitis intersticial sin causa aparente tras su estudio clínico se denomina «idiopática». Esta enfermedad produce fibrosis crónica del intersticio pulmonar, y también recibe el nombre de **alveolitis fibrosante criptogenética**. Comienza con disnea de instauración lenta y taquicardia, generalmente en la sexta década de la vida.

Se produce una alteración respiratoria de patrón restrictivo, con alteración de la difusión gaseosa a través de los septos alveolares. Estos hallazgos patológicos también se denominan **neumonitis intersticial usual** (NlU). En los pacientes en los que progresa la enfermedad se forma un pulmón en panal.

La neumonitis intersticial descamativa (NID) es una fase de la NIU caracterizada por la presencia de numerosos macrófagos en los alvéolos. Algunos autores la distinguen como entidad aparte, ya que puede responder al tratamiento esteroideo.

La patogenia de la NIU es mal conocida, aunque el hallazgo de autoanticuerpos inespecíficos en el suero apunta a algún tipo de patología autoinmune. Existen similitudes llamativas entre la patología del NIU y la de la enfermedad pulmonar asociada a enfermedad reumatoide y esclerodermia (véase cap. 23), lo que sugiere alguna relación con las conectivopatías.

La neumonitis alérgica extrínseca se debe a una reacción inmunitaria frente a alergenos inhalados

La neumonitis alérgica extrínseca, también llamada **neumonitis de hipersensibilidad**, se debe a una reacción inmunitaria pulmonar frente a antígenos inhalados. Hay dos grupos principales de alergenos: *proteínas animales,* por ejemplo, proteínas de heces de aves, y **agentes microbianos** se contaminan los alimentos vegetales. Estos últimos son actinomicetos y hongos termofílicos que colonizan vegetales en descomposición (p. ej., heno, compost, caña de azúcar, corteza de arce).

Muchos síndromes clínicos se deben a este proceso y sus nombres reflejan las circunstancias de la exposición. al alergeno, por ejemplo, pulmón del granjero *(Actinomyces* del heno mohoso), pulmón del aficionado a los pájaros (heces de periquito y de paloma), bagazosis *(Actinomyces* de la caña de azúcar mohosa, llamada «bagazo»).

Dos son los tipos de problemas clínicos causados por la inhalación de alergenos:

- Síntomas por exposición aguda al antígeno. Tras la inhalación, tiene lugar una respuesta de hipersensibilidad dc tipo III. Los inmunocomplejos generados en la zona de entrada del alergeno en el pulmón activan el complemento y se produce una inflamación. Los afectados presentan disnea, fiebre y tos 48 horas tras la exposición al antígeno, síntomas que se resuelven en 12-24 horas.
- Síntomas por fibrosis pulmonar crónica. La exposición repetida al antígeno provoca una reacción de hipersensibilidad mediada por células de tipo IV, con pequeños granulomas visibles histológicamente. Esto provoca una fibrosis intersticial y comienzo insidioso de tos y disnea, y conduce a un pulmón en panal en un 5% de los casos.

La neumoconiosis es la enfermedad respiratoria producida por la inhalación de polvo

La patología pulmonar por inhalación de polvo se denomina «neumoconiosis». La mayoría de los casos se deben a polvos minerales no fibrosos. La lesión pulmonar se produce al interseccionar el polvo con los mecanismos de defensa del pulmón. El destino normal del polvo inhalado es el de ser expulsado con la tos o ingerido por macrófagos. Si un polvo es tóxico para los macrófagos, se produce inflamación local, secreción de citoquinas y estimulación de la fibrosis. La fibrosis pulmonar produce una disfunción respiratoria de patrón restrictivo. Los principales polvos causantes de fibrosis pulmonar son diversos tipos de silicatos, generalmente mezclados con otros materiales como óxido de hierro o carbón.

Hay dos tipos de neumoconiosis del trabajador del carbón: uno leve y otro grave

El riesgo de desarrollar neumoconiosis del trabajador del carbón depende del grado de exposición al polvo. Hay dos tipos de lesiones.

Neumoconiosis simple del trabajador del carbón (*fig. 9.23*), diagnosticada por la presencia de pequeños nódulos, de 2 a 5 mm de diámetro, en los campos pulmonares en la radiografía de tórax. Este patrón no se asocia a ninguna alteración significativa de la función respiratoria.

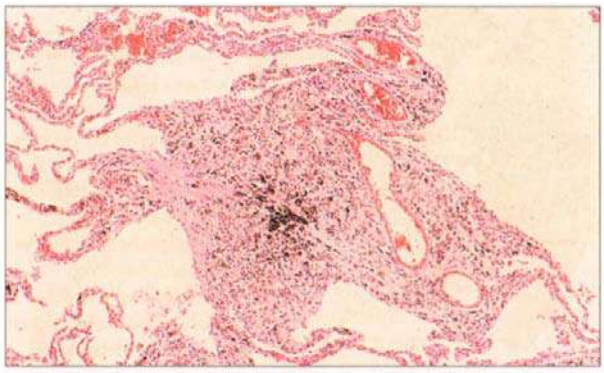


Fig. 9.23 Neumoconiosis simple del minero del carbón.
Histológicamente hay depósitos de polvo antracosilicótico en los macrófagos del centro del acino, asociado a enfisema de tipo focal por polvo.

La **fibrosis masiva progresiva** (FMP) se caracteriza por grandes nódulos pulmonares, con más de 10 mm de diámetro. La enfermedad progresa sin parar y puede presentarse mucho después de la exposición activa al polvo de carbón. Los pacientes sufren insuficiencia respiratoria grave, de patrón mixto, restrictivo y obstructivo.

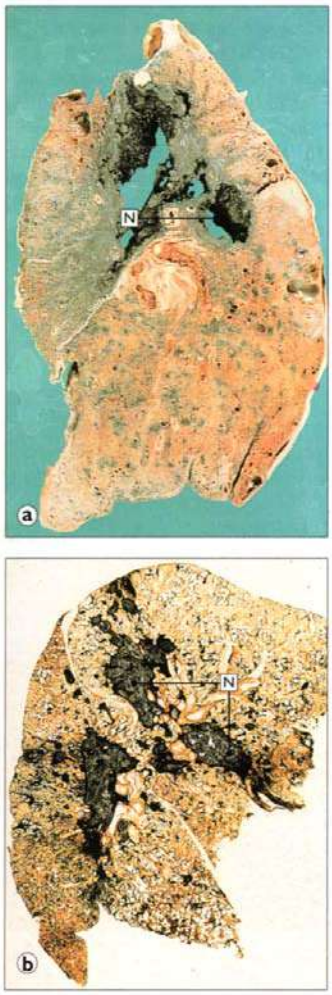


Fig. 9.24 Neumoconiosis del minero del carbón: fibrosis masiva progresiva. (a) Superficie de corte. (b) Corte fino de Gough-Wentworth de todo el pulmón.
En la fibrosis masiva progresiva los nódulos (**N**) se encuentran sobre todo en los lóbulos superiores y son tan abundantes que llegan a ocupar el 30% de los campos pulmonares. Generalmente hay enfisema irregular circundante.

Existen tres tipos patológicos de nódulos en la FMP:

- Acumulación amorfa de material proteináceo acelular con escaso colágeno y abundante pigmento de carbón, que con frecuencia se cavita y licua. Este tipo se observa como respuesta a un carbón con bajo contenido en silicio (a).
- Tejido colágeno denso y macrófagos, intensamente pigmentados por polvo de carbón, en respuesta a un carbón con alto contenido en silicio (b).
- El síndrome de Caplan se da en mineros con enfermedad reumatoide. Los nódulos tienen aspecto de nódulos reumatoides grandes y pigmentados (véase pág. 501).

La silicosis es causada por inhalación de polvo que contiene cuarzo

La silicosis se debe a la inhalación de dióxido de silicio (cuarzo). La principal exposición ocupacional se da en minas de pizarra, fundiciones, mampostería de piedra, realización de túneles, canteras de granito y minería de carbón a través de rocas graníticas. En la radiografía de tórax se observan pequeños nódulos de 3-5 mmdc diámetro. Puede haber también calcificación de la periferia de los ganglios linfáticos biliares. La enfermedad puede seguir su evolución tras el cese de la exposición al polvo.

La exposición masiva y corta produce silicosis aguda, con edema pulmonar y exudación alveolar.

En la exposición prolongada se forman múltiples nódulos fibrosos de colágeno en los pulmones (*fig 9.25*). Estos nódulos crecen y destruyen el tejido pulmonar. Puede desarrollarse una FMP. Histológicamente pueden verse partículas de cuarzo en los nódulos si se emplea luz polarizada.

La tuberculosis es una complicación frecuente de la silicosis (silicotuberculosis). Se supone que la causa es una alteración de las defensas locales por la acumulación de silicio en los macrófagos.

Se cree que la patogenia de la silicosis consiste en un efecto tóxico sobre los macrófagos, lo que estimula la generación de citoquinas y precipita la fibrogénesis.

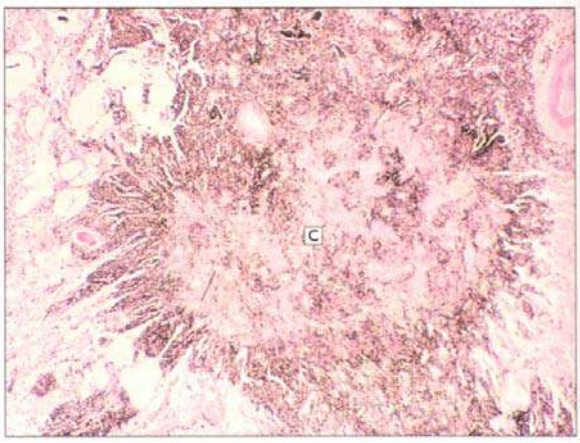


Fig. 9.25 Silicosis pulmonar.
En la silicosis los nódulos de colágeno (**C**) contienen partículas de silicatos. En este caso, como es frecuente en la exposición al carbón, en las minas existe pigmentación adicional por carbono, que produce una tinción periférica negra.

El amianto produce varias enfermedades importantes del pulmón y la pleura

Ahora que se conocen sus efectos dañinos, la exposición al amianto ha disminuido rápidamente en la mayor parte del mundo. Los pacientes que presentan enfermedades relacionadas con el amianto suelen ser mayores de 40 años y su exposición a esa sustancia se produjo antes de que la legislación se hiciera efectiva a finales de los años 60. Una característica típica de la enfermedad provocada por el amianto es el periodo de latencia, de hasta 50 años, entre la exposición y el inicio clínico de la enfermedad.

Las enfermedades producidas por el amianto son:

- Placas pleurales. Placas benignas de fibrosis colágena en las superficies pleurales.
- Derrames pleurales y engrosamiento pleural. Derrames espontáneos en ausencia de otra causa evidente y engrosamiento pleural denso, que puede comprimir los pulmones.
- Asbestosis. Fibrosis pulmonar progresiva crónica.
- Mesotelioma maligno. Tumor muy maligno del mesotelio (véase pág. 189).
- Carcinoma del pulmón (véase pág. 181).

La exposición ocupacional al amianto ha sido muy amplia

El amianto es un silicato fibroso mineral que se empleó ampliamente entre 1890 y 1970 como material de construcción y aislamiento resistente al fuego. Además de los mineros y los que trabajan ¿n el refinamiento del amianto, muchas otras personas han sufrido la exposición en la industria de la construcción y en las que emplean el amianto por sus pro piedades aislantes, por ejemplo, trabajadores de puertos y obreros de recubrimientos por pulverización.

Existen dos tipos principales:

- Amianto serpentina (incluye el amianto blanco). Es el tipo más común y sus fibras permanecen durante un tiempo limitado.
- Amianto anfibol (incluye el amianto azul y el marrón). Sus fibras se mantienen en el pulmón durante muchos años. Es la principal causa de mesotelioma maligno.

El riesgo de enfermedad depende de la duración de la exposición (a mayor duración, mayor riesgo), intensidad de la misma (la exposición intensa a fibras que flotan en el aire aumenta el riesgo) y tipo de amianto (las fibras cortas no son muy patógenas; las fibras de más de 8 µm de longitud son las más dañinas).

La asbestosis produce fibrosis pulmonar y pueden verse fibras de amianto en el pulmón

La asbestosis se debe a una exposición intensa al amianto, generalmente con un periodo de latencia de 25 años antes de que se manifiesten los signos clínicos.

El diagnóstico se basa en la exposición ocupacional, alteraciones en la radiografía de tórax (sombras lineales en las bases pulmonares) y patrón restrictivo en las pruebas funcionales pulmonares.

El hallazgo patológico consiste en fibrosis intersticial pulmonar que, en las fases iniciales, es máxima en las bases pulmonares. Histológicamente pueden observarse cuerpos de amianto (*fig. 9.26*).

La enfermedad progresa con restricción progresiva, que se asocia a fibrosis pulmonar. En las fases avanzadas aparece hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

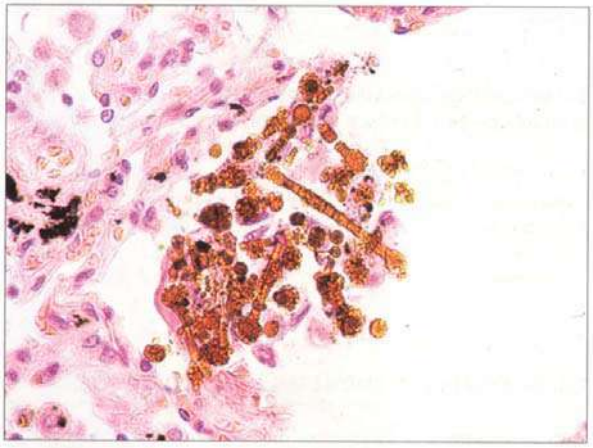


Fig. 9.26 Cuerpos de amianto.
Los cuerpos de amianto son fibras de amianto finas y largas recubiertas de hemosiderina y proteínas, lo que da origen a unos filamentos pardos en forma de cuentas o de collar de palillos de tambor.

El tratamiento del cáncer puede producir fibrosis intersticial y disfunción pulmonar restrictiva

La radioterapia y algunos tipos de quimioterapia empleados en el tratamiento de tumores pueden lesionar el pulmón. La lesión por fármacos o radiaciones es de tipo alveolar difuso, y puede progresar a fibrosis intersticial.

Los fármacos implicados en esta lesión son bleomicina, busulfán, clorambucil, melfalán y metotrexato. En algunos casos la lesión aparece muchos años después del tratamiento.

La lesión pulmonar por radiaciones puede ser aguda, causando disnea y tos con fiebre en hasta un 10% de los pacientes en los 6 meses siguientes al tratamiento de enfermedades torácicas. Si se ha irradiado un gran volumen pulmonar, puede aparecer una fibrosis pulmonar tardía significativa.

La afectación pulmonar es frecuente en enfermedades autoinmunes no específicas de órgano

Varias de las enfermedades autoinmunes no específicas de órgano, como enfermedad reumatoide, esclerodermia y lupus sistémico eritematoso (véase cap. 23), producen fibrosis intersticial en los pulmones; se desarrolla una enfermedad restrictiva, asociada a grandes trastornos de la difusión a consecuencia de la fibrosis de los septos alveolares.

Los signos histológicos son muy similares a los descritos-en la NIU. En casos graves la fibrosis intersticial termina produciendo un pulmón en panal.

El síndrome de Goodpasture es causado por autoanticuerpos frente a la membrana basal alveolar

En el síndrome de Goodpasture existe una lesión difusa del intersticio pulmonar secundaria a autoanticuerpos que reaccionan con la membrana basal del pulmón y los glomérulos renales. La patología renal de este síndrome se estudia en la página 325.

Los pacientes desarrollan hemorragias intrapulmonares y hemoptisis.

ENFERMEDADES PULMONARES GRANULOMATOSAS

Algunas enfermedades pulmonares progresivas se caracterizan por la presencia de respuestas inflamatorias granulomatosas histiocíticas y de células gigantes. Las más importantes son TB (producida por *M. tuberculosis*), sarcoidosis, vasculitis granulomatosa e infecciones micóticas, por ejemplo, histoplasmosis.

También se forman granulomas como respuesta a cuerpos extraños pulmonares, por ejemplo, en algunas neumoconiosis como la beriliosis crónica, y como respuesta a algunos alergenos inhalados.

La TB se estudia en el capitulo 5.

La sarcoidosis produce inflamación granulomatosa del pulmón con fibrosis intersticial

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de causa desconocida, caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en los tejidos. A partir de la histología es evidente que tiene lugar una respuesta inmune de tipo IV, aunque no se ha logrado demostrar de forma concluyente el alergeno u organismo infeccioso responsable. En el 90% de los casos los principales tejidos afectados son el pulmón y los ganglios linfáticos hiliares. La sarcoidosis también se estudia en el capitulo 23.

Los pacientes con afección pulmonar presentan disnea y tos lentamente progresivas, con opacificación pulmonar con agrandamiento de los ganglios linfáticos hiliares en la radiografía de tórax. La histología muestra granulomas histiocíticos no caseificantes en el intersticio pulmonar. Alrededor del 70% de los pacientes se recuperan con tratamiento esteroideo; el 250% de ellos muestran progresión a fibrosis intersticial y pulmón en panal.

La eosinofilia pulmonar es causada por varias enfermedades

La infiltración del intersticio pulmonar por eosinófilos es un signo de varias enfermedades y a menudo se observa eosinofilia sanguínea y elevación de la IgE sérica. A veces hay signos clínicos de asma con obstrucción reversible de las vías aéreas.

Sus principales causas son:

- Aspergilosis alérgica.
- Reacciones farmacológicas (penicilina, nitrofurantoina, aspirina).
- Infecciones helmínticas (microfilariasis, esquistosomiasis).
- Idiopáticas (síndrome de Churg-Strauss).

PUNTOS CLAVE:
Enfermedad pulmonar restrictiva

- *Producida por enfermedades que afectan al intersticio pulmonar, provocando fibrosis.*
- *La lesión alveolar difusa es el prototipo de la respuesta inicial en el pulmón.*
- *El SDRA es una forma aguda de lesión alveolar difusa, producido sobre todo por sepsis intensa y shock.*
- *La fibrosis intersticial progresiva termina produciendo un pulmón en panal.*
- *La alveolitis fibrosante alérgica es un tipo de neumonitis intersticial que produce fibrosis progresiva del intersticio pulmonar.*
- *La alveolitis alérgica extrínseco es secundaria a hipersensibilidad frente a alergenos inhalados, por ejemplo, pulmón del granjero*
- *Las neumoconiosis son ejemplos de fibrosis intersticial provocada por reacciones ante la inhalación de polvos minerales.*
- *La neumoconiosis de los trabajadores del carbón es de dos tipos: simple y fibrosis masiva progresiva.*
- *El amianto predispone a fibrosis intersticial, cáncer del pulmón y mesotelioma pleural.*
- *La sarcoidosis y las conectivopatías producen fibrosis intersticial del pulmón.*

PATOLOGÍA NEOPLASICA DEL PULMÓN

El carcinoma del pulmón es la causa más frecuente de muerte por neoplasia en las naciones industrializadas. Tras haber sido una enfermedad masculina, cada vez es más frecuente en mujeres. La incidencia máxima está entre los 40 y los 70 años,. lo que refleja la exposición acumulativa a varios carcinógenos potenciales.

La incidencia del cáncer del pulmón se relaciona principalmente con dos factores causales: hábito de fumar y carcinógenos industriales.

El hábito de fumar aumenta el riesgo de desarrollo de un cáncer del pulmón. Las lesiones precursoras son la metaplasia y la displasia producidas en las vías respiratorias tras la exposición al humo del tabaco. El riesgo de cáncer aumenta con el número de cigarrillos y con la edad de comienzo del hábito.

Se conocen factores ocupacionales y ambientales que predisponen al cáncer del pulmón, especialmente la exposición a material radiactivo, amianto, níquel, cromo, óxidos de hierro y plantas de gas de carbón Se cree que el radón,. un gas radiactivo, contribuye significativamente a la exposición respiratoria a radiaciones en ciertas zonas geográficas.

Tabaco y cáncer del pulmón

- La creciente incidencia del cáncer del pulmón en mujeres refleja cambios en los hábitos relativos al tabaco.
- El aumento del tabaquismo en los países subdesarrollados está aumentando la incidencia del cáncer del pulmón.
- Si las personas que fuman menos de 20 cigarrillos al día abandonan el hábito el riesgo aumentado de cáncer del pulmón disminuye, igualándose al de un no fumador a los 13 años.
- Si las personas que fuman más de 20 cigarrillos al día abandonan el hábito, corren durante toda su vida un riesgo algo mayor que los no fumadores.
- Para los fumadores pasivos el riesgo de cáncer del pulmón es dos veces superior al de las personas no expuestas al tabaco.

Existen cuatro tipos histológicos principales de cáncer del pulmón

Los cuatro tipos histológicos principales de carcinoma del pulmón son el carcinoma epidermoide (50%), el carcinoma anaplásico de células pequeñas (carcinoma de células de avena) (20%), el adenocarcinoma (incluido el carcinoma bronquioloalveolar) (20%) y el carcinoma anaplásico de células grandes (10%).

Dadas las diferencias de su historia natural y de respuesta al tratamiento, muchos clínicos agrupan los tumores en carcinomas de células pequeñas (CCP) y de células no pequeñas (CCNP). Una pequeña proporción de los tumores puede mostrar un patrón de diferenciación mixto, sobre todo en el carcinoma mixto adenoepidermoide.

- El 70% de los tumores nacen en relación con los bronquios principales (tumores centrales o biliares, *fig. 9.27*).
- El 30% de los cánceres del pulmón nacen en las vías aéreas periféricas o en los alvéolos (tumores periféricos, *fig. 9.28*).

Fig. 9.27 Carcinoma bronquial central. Los carcinomas pulmonares centrales (**L**) son masas blancas friables que se extienden a la luz bronquial e invaden el tejido pulmonar adyacente.

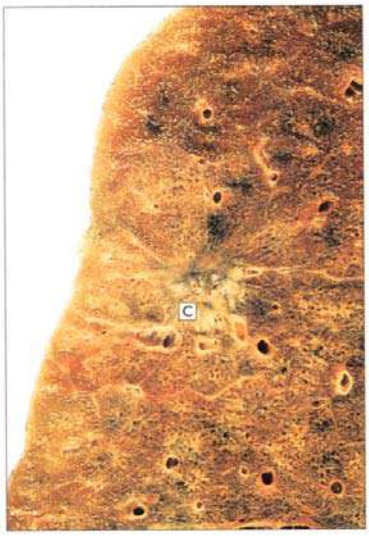


Fig. 9.28 Carcinoma del pulmón periférico. Los carcinomas pulmonares periféricos (**C**) son masas mal definidas, a menudo en relación con cicatrices, que se extienden con frecuencia a la superficie de la pleura.

Los cánceres del pulmón se diseminan a través de cuatro vías principales

Todos los tipos de carcinoma pulmonar diseminan por las vías habituales de metastatización.

Extensión local: un carcinoma surgido en un bronquio invade localmente la pared del mismo y el tejido pulmonar circundante. Es frecuente la diseminación peribronquial, a lo largo de los bronquios hasta zonas distantes del pulmón. La extensión directa a pleura y estructuras mediastínicas adyacentes es típica de los casos avanzados.

Diseminación linfática: los carcinomas diseminan a los ganglios linfáticos hiliares y peribronquiales ipsilaterales y contralaterales. En tal caso, la compresión de los tejidos adyacentes por los ganglios linfáticos infiltrados puede producir síntomas.

Diseminación transcelómica: células tumorales pueden extenderse a la cavidad pleural, donde producen un derrame pleural maligno.

Diseminación hematógena: los principales lugares de diseminación hematógena son cerebro, hueso, hígado y glándulas suprarrenales. Las metástasis óseas son más frecuentes en costillas, vértebras, húmero y fémur, y se manifiestan por dolor o fracturas patológicas.

El carcinoma epidermoide es el tipo de cáncer más frecuente de los bronquios

Se cree que los carcinomas epidermoides aparecen en el epitelio escamoso metaplásico que se forma en los bronquios principales a consecuencia de la exposición a agentes como el humo del tabaco (*fig. 9.29*).

Los tumores, que son más frecuentes en varones, suelen ser centrales y cercanos a la carina; sus síntomas están con frecuencia relacionados con obstrucción bronquial. Comparados con otros tipos, su crecimiento es relativamente lento y pueden ser resecados.

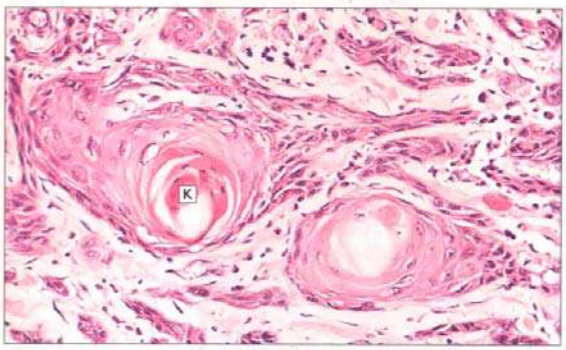


Fig. 9.29 Carcinoma epidermoide del pulmón.
El carcinoma epidermoide del pulmón muestra una diferenciación variable, desde lesiones bien diferenciadas que producen mucha queratina (**K**), hasta otras con muy pocas células productoras de queratina.

El adenocarcinoma del pulmón suele ser un tumor periférico

Los adenocarcinomas afectan por igual a ambos sexos y no se relacionan tan estrechamente con el tabaco como los otros tipos. Son típicamente periféricos, aunque pueden aparecer como lesión central que surge de un bronquio principal. Se cree que parte de los adenocarcinomas se originan en zonas de cicatrización pulmonar preexistente (**cánceres cicatriciales**).

Existen cuatro patrones histológicos principales: **acinar** (espacios de aspecto glandular, *fig. 9.30*), papilar (arborescencias tumorales sobre finos septos conjuntivos), **carcinoma sólido con producción de moco** (lesiones poco diferenciadas) y **carcinoma bronquioloalveolar**.

La mayoría de estos tumores no producen signos de obstrucción de las vías aéreas, debido a su localización periférica. No es raro que una metastatización sistémica extremadamente extensa proceda de un adenocarcinoma periférico de muy pequeño tamaño.

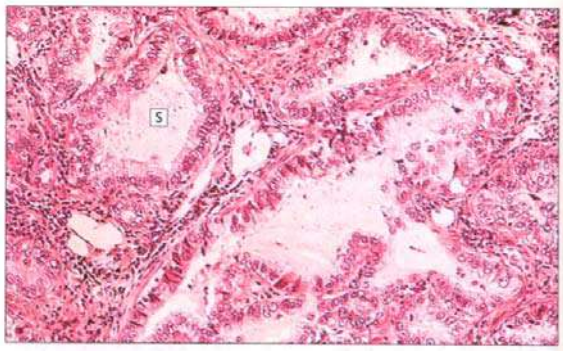


Fig. 9.30 Adenocarcinoma pulmonar.
Esta microfotografía muestra un adenocarcinoma pulmonar de patrón acinar, con espacios prominentes de tipo glandular (**S**) revestidos de epitelio cilíndrico.

El carcinoma bronquioloalveolar es un tipo especial de adenocarcinoma

El carcinoma bronquioloalveolar del pulmón es un tipo especial de adenocarcinoma que representa un 5% de los casos y procede de células epiteliales alveolares o bronquiales (células de Clara y neumocitos de tipo II). Un aspecto histológico típico de estos tumores es su extensión a lo largo de los septos alveolares.

La mitad de los casos son tumores infiltrantes difusos y multifocales, que sustituyen áreas pulmonares de forma que recuerda una hepatización neumónica. Las células son altas, cilíndricas y relativamente uniformes, presentan pocas mitosis y segregan mucina.

La otra mitad corresponde a masas tumorales aisladas de color grisáceo y hasta 10cm de diámetro. Las células son cúbicas, con núcleos hipercromáticos y mitosis, y forman estructuras papilares. A menudo no hay secreción de mucina. En ausencia de metástasis, este subtipo tiene mejor pronóstico que otros cánceres del pulmón.

El carcinoma anaplásico de células pequeñas es el más maligno de los cánceres del pulmón

El cáncer anaplásico de células pequeñas del pulmón (también llamado **carcinoma de células de avena** porque los núcleos celulares recuerdan a granos de avena) es muy maligno. Los tumores nacen en el epitelio bronquial, pero muestran diferenciación a células neuroendocrinas con gránulos neurosecretores (*fig. 9.31*).

Los tumores suelen ser centrales y se asocian a una rápida tasa de crecimiento, en comparación con otros tipos de cáncer del pulmón. Es habitual la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico. Debido a su carácter neuroendocrino, este tipo de cáncer suele asociarse a producción hormonal ectópica.

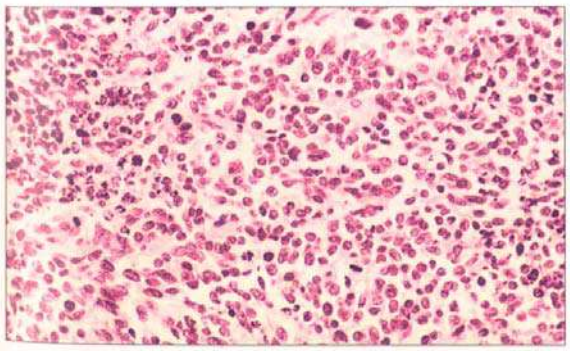


Fig. 9.31 Carcinoma anaplásico pulmonar de células pequeñas. Este tipo de carcinoma muestra diferenciación neuroendocrina. Las células son redondas u ovaladas y poseen un citoplasma escaso; en algunas circunstancias puede confundirse con tumores de células linfoides. Otros tipos poseen núcleos elongados y mayor cantidad de citoplasma (variante de células intermedias).

El carcinoma anaplásico de células grandes carece de signos de diferenciación con el microscopio óptico

Los carcinomas anaplásicos de células grandes no están suficientemente diferenciados para poder subclasificarlos con el microscopio óptico (*fig. 9.32*). No obstante, si se emplea un microscopio electrónico, a menudo se encuentran rasgos que apoyan su origen escamoso o adenocarcinomatoso. Se traía, por tanto, de un grupo diagnóstico de conveniencia, puesto que la subdivisión histogenética no es de importancia clínica ni biológica. Las lesiones pueden ser centrales o periféricas y están formadas por células grandes con pleomorfismo nuclear y frecuentes células gigantes. Tienen mal pronóstico y con frecuencia están muy diseminados en el momento del diagnóstico.

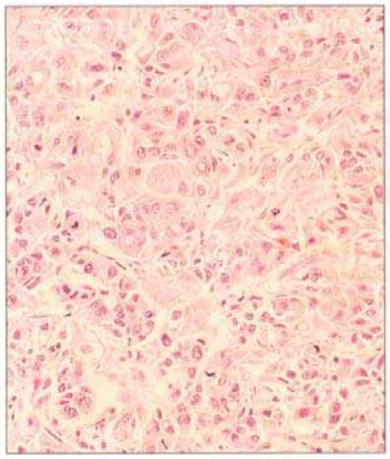


Fig. 9.32 Carcinoma anaplásico pulmonar de células grandes. Estos tumores están formados por grandes células pleomorfas sin rasgos distintivos al microscopio óptico.

La historia natural del cáncer del pulmón no permite realizar su detección precoz

No existen síntomas precoces de cáncer del pulmón y habitualmente las lesiones llevan muchos años creciendo antes de manifestarse clínicamente. Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas y de células grandes presentan la mayor velocidad de crecimiento, mientras que los adenocarcinomas son los más lentos. Los síntomas iniciales suelen presentarse cuando la enfermedad ya está localmente avanzada.

- Tos (80% de los casos): infección distal a la vía aérea bloqueada por el tumor.
- Hemoptisis (70% de los casos): ulceración del tumor en un bronquio.
- Disnea (60% de los casos): extensión local del tumor.
- Dolor torácico (40% de los casos): afectación de pleura y pared torácica.
- Sibilancias (15% de los casos): estrechamiento de las vías aéreas.

Las manifestaciones sistémicas de la neoplasia, como pérdida de peso, anorexia y malestar general, son también frecuentes.

Varias iniciativas para detectar el cáncer del pulmón mediante detección selectiva masiva con radiografía de tórax demostró que más de la mitad de los tumores asintomáticos detectados eran inoperables y que no mejoraba la supervivencia global.

A menudo, la primera manifestación del cáncer del pulmón es la presencia de metástasis diseminadas

En el 70% de los pacientes ya hay metástasis diseminadas cuando acuden al médico y un 30% de ellos presentan síntomas causados por dichas metástasis.

La diseminación hematógena puede manifestarse por fracturas patológicas (metástasis óseas), por anemia leucoeritroblástica (sustitución masiva de la médula ósea), por síntomas del sistema nervioso central (metástasis cerebrales) o por hepatomegalia e ictericia (metástasis hepáticas).

La diseminación local y a los ganglios intratorácicos produce varios síndromes clínicos importantes. Por ejemplo, el síndrome de Horner (ptosis, enoftalmos, miosis, falta de sudoración en el lado ipsilateral de la cara) por invasión de la cadena simpática cervical, y la obstrucción de la vena cava superior por engrosamiento de los ganglios paratraqueales, que comprimen las venas.

La parálisis del nervio recurrente laríngeo se debe a diseminación por la región hiliar izquierda y la neuritis braquial se debe a invasión directa del plexo por tumores apicales, con dolor en el dermatoma T1 y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano. La pericarditis se debe a invasión tumoral directa.

El cáncer del pulmón produce con frecuencia síndromes extrapulmonares no metastáticos

El cáncer del pulmón provoca a menudo síndromes sistémicos no asociados a metástasis y que pueden ser la primera manifestación de la enfermedad.

Los trastornos endocrinos observados en el 12%, de los pacientes con cáncer del pulmón se asocian en su mayoría a tumores de células pequeñas, que presentan un fenotipo neuroendocrino con gránulos neurosecretores. Los síndromes más frecuentes son la secreción inadecuada de AIDH (disminución de sodio y osmolalidad plasmática con aumento de la osmolalidad urinaria) y secreción ectópica de ACTH asociada a un síndrome de Cushing (véase pág. 310). La hipercalcemia, a diferencia de otras endocrinopatías, es más frecuente en los carcinomas epidermoides, y se debe a la secreción de un péptido relacionado con la paratohormona.

El cáncer del pulmón puede producir varios síndromes neurológicos, como neuropatía periférica sensomotora, degeneración cerebelosa con ataxia, miopatia proximal, dermatomiositis y síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que se asocia a tumores de células pequeñas y puede preceder a la detección clínica del tumor.

Se observa osteoartropatía pulmonar hipertrófica (dedos en palillos de tambor, hinchazón de muñecas y tobillos con neoformación ósea periostal) en un 2-3% de los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas.

Diagnóstico tisular del cáncer del pulmón

El diagnóstico se basa en datos clínicos y de imagen y en la confirmación histológica de la naturaleza de la enfermedad:

- Citología del esputo: examen de las expectoraciones mediante citología.
- Citología del derrame pleural: examen del líquido pleural mediante citología.
- Aspiración percutánea con aguja bajo dirección radiológica: se obtienen preparaciones citológicas.
- Broncoscopia y biopsia: se obtienen pequeñas biopsias de tumores también pequeños.

Patología molecular del cáncer del pulmón

El cáncer del pulmón se caracteriza por múltiples alteraciones genéticas.

Se produce inactivación de los genes supresores de neoplasias (p. ej.: supresor del RB en el brazo corto del cromosoma 3, y el p53).

Se activan especialmente oncogenes dominantes; las proteínas *ras* están mutadas en un 20% de los CPCNP, pero no en los CPCP y parecen asociarse a un peor pronóstico.

Es frecuente la hiperexpresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Actualmente, esta información molecular se emplea con fines experimentales, pues se tiene la esperanza de descubrir una secuencia temporal de mutaciones que ayuden a conocer el comportamiento de estos tumores.

El estadio y el tipo histológico determinan el pronóstico del cáncer del pulmón

Los factores que determinan el pronóstico del cáncer del pulmón y su probable respuesta al tratamiento son el tipo histológico y el estadio. Por ejemplo, los carcinomas epidermoides crecen lentamente y su pronóstico es bueno si se detectan en estadios precoces y son operables; algunas formas de carcinoma de células broncoalveolares tienen mejor pronóstico que otros tipos de cáncer del pulmón (véase pág. 183); los tumores de células pequeñas metastatizan abundantemente y tienen el peor pronóstico de todos.

La supervivencia es mejor en estadios precoces, excepto para el carcinoma de células pequeñas. La *figura 9.33* muestra el sistema TNM y la clasificación por estadios empleada en el carcinoma del pulmón.

Clasificación TNM del carcinoma de pulmón

La clasificación del cáncer del pulmón por estadios es importante para el pronóstico. Cuando los tumores sobrepasan cierto estadio se consideran inoperables. En este cáncer es imprescindible una clasificación meticulosa antes de decidir la intervención quirúrgica. Los ítems clave que ofrecen buenas perspectivas de éxito quirúrgico son:

- El tumor debe estar situado en un bronquio lobular o al menos a más de 2 cm por debajo de la carina.
- Ausencia de extensión a pared torácica, diafragma, pericardio.
- Ausencia de afectación cardiaca, de los grandes vasos, la tráquea, el esófago o las vértebras.
- Ausencia de derrame pleural maligno.
- Ausencia de afectación ganglionar contralateral.
- Ausencia de metástasis a distancia.

La *figura 9.33* muestra los principales estadios del cáncer del pulmón.

Estadio	Grupo TNM	Clínica
Estadio I	TI NO MO TI Nl MO	Tumor menor de 3 cm, más allá del origen del bronquio lobular (TI) con (NI) o sin (NO) diseminación a los ganglios biliares ipsolaterales. Ausencia de metástasis (MO).
Estadio II	T2 NO MO	Tumor mayor de 3cm, a 2cm de la carina, que invade la pleura visceral (T2) pero sin diseminación ganglionar (NO) ni metástasis (MO).
	T2 Nl MO	Tumor mayor de 3cm, a 2cm de la carina, que invade la pleura visceral (T2) y se extiende sólo a los ganglios de la región biliar ipsolateral (Nl).
Estadio III	Todos los T3/T4 Todos los MI Todos los NS	Tumor que afecta a la carina, a estructuras mediastínicas (T3/T4), con diseminación a los ganglios contralalerales (N3) o metástasis (MI).

Fig. 9.33 Clasificación por estadios del carcinoma del pulmón.

La mayoría de los cánceres del pulmón tienen una supervivencia muy escasa a los cinco años con tratamiento

CPCNP: El 75% de los casos son inoperables por la edad, mala función pulmonar o estadio avanzado, tras una valoración meticulosa (TC e IRM o mediastinoscopia). Si se tienen en cuenta sólo los carcinomas epidermoides, alrededor de un 60% son resecables al comienzo. En alrededor de un quinto de los pacientes sometidos a toracotomia se hallará que la enfermedad es inoperable. En conjunto, en este grupo, sólo en el 20% de los casos se logra resecar adecuadamente el tumor. El seguimiento posterior revela que los carcinomas de células bronquioloalveolares tienen mejor pronóstico que otros tipos, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 5-30%. Los casos inoperables pueden tratarse con radioterapia, según las circunstancias clínicas. El papel de la quimioterapia es limitado.

CPCP: Casos con enfermedad limitada, en el que el tumor está restringido a un lado del tórax, sólo se dan en un 30% de los enfermos; el resto presenta enfermedad diseminada. El CPCP es muy sensible a radioterapia y quimioterapia, pero la extensión de la enfermedad significa que la supervivencia sigue siendo mala a pesar del control local del tumor. El tratamiento ofrece una buena paliación de dolor, tos y disnea. La radioterapia y la quimioterapia combinada producen una respuesta local completa en el 30% de los casos, con una supervivencia media de 11 meses y supervivencia a 1 año del 45%.

PUNTOS CLAVE:
Cáncer del pulmón

- *Causado por agentes ambientales inhalados, especialmente tabaco y radón.*
- *Incidencia máxima 40-70 años, tipo más frecuente de células.*
- *Cuatro tipos principales: epidermoide. anaplásico le células pequeñas, adenocarcinoma y anaplásico de células grandes.*
- *Los tumores pueden ser centrales (todos los tipos) o periféricos (sobre todo, adenocarcinomas).*
- *El carcinoma bronquioloalveolar es un tipo especial adenocarcinoma.*
- *Los tumores anaplásicos de células pequeñas son neuroendocrinos y muy malignos; con frecuencia producen síndromes endocrinos ectópicos.*
- *La supervivencia global es del 5-30% a los cinco años, dependiendo mucho del tipo y estadio tumoral.*

Los tumores carcinoides del pulmón tienen un potencial maligno muy variable

Los tumores carcinoides del pulmón son neoplasias neuroendocrinas que representan alrededor del 5% de las neoplasias pulmonares. Crecen como lesiones bronquiales que protruyen en la luz, con obstrucción precoz de las vías aéreas, o como lesiones localmente infiltrantes que se extienden desde el bronquio al tejido pulmonar adyacente.

En el estudio histológico algunos casos no presentan características citológicas atípicas, y se comportan de forma benigna; otros, especialmente los infiltrantes, presentan mitosis y atiplas nucleares. En este grupo una pequeña proporción de casos posee capacidad de recidiva local o de metástasis y se denominan **tumores neuroendocrinos pulmonares atípicos**. El término «carcinoide pulmonar» es quizás inadecuado para estas lesiones, ya que el síndrome carcinoide clínico es raro en la mayor parte de los casos y la mayoría de los tumores no segregan 5-hidroxitriptamina.

La supervivencia a los lo anos es de un 80% tras la resección en tumores sin signos atípicos$_9$ mientras que las formas atípicas presentan una supervivencia del 50% a los 5 años.

La invasión tumoral de los linfáticos pulmonares produce disnea intensa

Los tumores metastáticos, de origen pulmonar o extrapulmonar, pueden infiltrar difusamente los vasos linfáticos pulmonares, produciendo el síndrome de **linfangitis carcinomatosa** (*fig. 9.34*).

Esto produce disnea intensa, ya que el bloqueo de los linfáticos impide eliminar el líquido intersticial, que se acumula en el parénquima pulmonar de forma similar al edema pulmonar cardiogénico. La radiografía de tórax muestra opacificación difusa y pueden verse los vasos linfáticos intrapulmonares en forma de trazos lineales.

Ésta es una enfermedad muy grave, que causa rápidamente la muerte.

Metástasis y hamartomas son masas pulmonares frecuentes

Tras los cánceres primarios, las dos masas pulmonares más frecuentes son metástasis y hamartomas.

Los **tumores metastásicos** son frecuentes por diseminación hematógena, especialmente a partir de riñón, mama, testículo y tracto gastrointestinal.

Los **hamartomas bronquiales** son lesiones benignas frecuentes formadas por tejido pulmonar normal. La mayoría son de 1-3 cm de diámetro y constan fundamentalmente de cartílago. Son firmes y de color blanco brillante. Otros elementos son epitelio bronquial, grasa y músculo. Son asintomáticos y suelen descubrirse en el examen *post mortem*.

Lesiones numulares en la radiografía de tórax

El descubrimiento de una lesión solitaria redondeada en una radiografía de tórax se denomina **lesión numular**. Puede tener varias causas.

Si se toman en consideración todas las edades, un tercio de los casos corresponden a carcinomas del pulmón, proporción que alcanza a la mitad de los casos en pacientes mayores de 50 años.

Las lesiones más frecuentes son:

- Carcinoma primario bronquial o pulmonar.
- Tumor metastásico (especialmente de origen renal).
- Hamartoma bronquial.
- Tumor carcinoide.
- Inflamación granulomatosa (p. ej., TB).
- Absceso pulmonar.

En casos más raros pueden corresponder a quistes pulmonares, angiítis pulmonar, micetoma micótico y malformaciones vasculares.

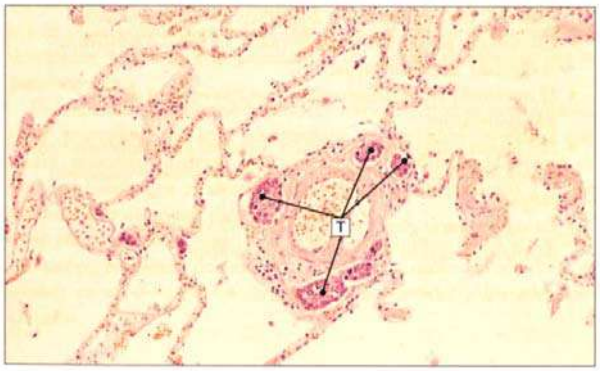


Fig. 9.34 Linfangitis carcinomatosa.
La invasión difusa de los linfáticos pulmonares por una neoplasia puede darse en tumores pulmonares y en metástasis. Macroscópicamente pueden verse en la superficie pleural linfáticos superficiales ocupados por tumor. Histológicamente se observan grupos de células tumorales (**T**) en los linfáticos por todo el pulmón.

Patología del mediastino

Las masas mediastínicas pueden deberse a muchas lesiones diferentes originadas en distintas estructuras del mediastino anterior, medio, posterior, inferior y superior.

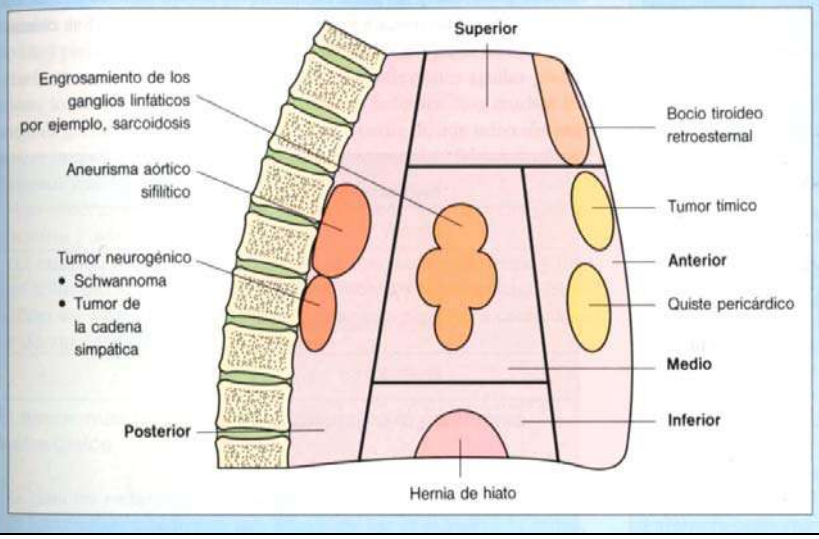


Fig. 9.35 Masas mediastínicas.

Medicina de laboratorio: técnicas diagnósticas en patología pulmonar

Lavado broncoalveolar (se inyecta suero salino en un segmento pulmonar a través de un broncoscopio, y luego se aspira el suero y se buscan células y microorganismos).
- Infecciones atípicas, por ejemplo, pneumocystis.
- Enfermedades intersticiales del pulmón.

Biopsia bronquial (biopsia a través del broncoscopio).
- Neoplasias.
- Sarcoidosis.
- Aspergilosis alérgica.

Biopsia transbronquial (se introduce una pinza hasta la periferia pulmonar a través de un broncoscopio y se toma una muestra de parénquima).
- Enfermedad pulmonar difusa.
- Supervisión de trasplantes.
- Diagnóstico de infecciones.

Biopsia pulmonar percutánea con aguja:
- Masas localizadas.
- Infecciones atípicas.

Biopsia a pulmón abierto:
Opacificación pulmonar difusa crónica de causa desconocida.

PATOLOGÍA DE LA PLEURA

La pleura está recubierta por una fina capa de células mesoteliales. Continuamente se genera liquido en la pleura parietal y se reabsorbe en la superficie de la pleura visceral. La formación del líquido depende de gradientes hidrostáticos y osmóticos, así como de cambios de permeabilidad de los vasos locales.

En el espacio pleural pueden acumularse varias clases de liquido. Si el depósito es abundante, puede comprimir el pulmón.

- **Pus:** empiema secundario a infección.
- **Sangre:** hemotórax secundario a traumatismo o cirugía.
- **Quilo:** quilotórax secundario a escape del conducto torácico.
- **Líquido claro** (trasudado o exudado) puede deberse a muchas enfermedades (*fig. 9.36*).
- **Trasudado:** líquido con pocas proteínas, secundario al paso excesivo de líquido a través de paredes vasculares normales. Suele deberse a aumento de la presión hidrostática por insuficiencia cardiaca.
- **Exudado:** líquido rico en proteínas (con fibrinógeno/fibrina), secundario al paso excesivo de líquido a través de paredes vasculares lesionadas. Suele deberse a infección, infarto o tumor (véase *fig. 9.36*).
- **Aire:** «neumotórax».

Tipo de derrame	Patogenia	Causas
Trasudado Menos de 30 mg de proteína/litro	Aumento de la presión hidrostática	Insuficiencia cardiaca
	Disminución de la presión oncótica	Obstrucción de la vena cava Hipoalbuminemia
Exudado Más de 30 g de proteína/litro	Infecciones	Bacterianas, incluida TB Otros microorganismos
	Neoplasias	Carcinoma metastásico Carcinoma pulmonar primario Mesotelioma pleural
	Infarto pulmonar	Enfermedad tromboembólica
	Enfermedades autoinmunes	Enfermedad reumatoide Lupus eritematoso sistémico
	Enfermedades abdominales	Pancreatitis Absceso subfrénico Síndrome de Meigs

Fig. 9.36 Derrame pleural

Análisis del derrame pleural

El análisis de un derrame pleural exige la aspiración de una muestra del mismo para su estudio en el laboratorio. También es frecuente tomar una biopsia pleural con una aguja especial.

- **Citología:** detecta células neoplásicas y distingue enfermedades inflamatorias agudas y crónicas según las células inflamatorias presentes.
- **Bioquímica:** el análisis de la concentración de proteínas ayuda a decidir si un derrame es un trasudado o un exudado.
- **Microbiología:** si el aspirado es turbio, es importante buscar causas infecciosas. La TB se cultiva mejor a partir de una biopsia pleural que del liquido.
- **Histología:** la biopsia pleural ayudará a identificar histológicamente neoplasias y TB.

El neumotórax puede ser espontáneo, traumático o iatrogénico

La presencia de aire en el espacio pleural se denomina «neumotórax». Los neumotórax espontáneos pueden dividirse en secundarios a enfermedad pulmonar y surgidos en individuos sanos. El neumotórax traumático puede deberse a lesión torácica o ser iatrogénico. Sus causas se resumen en la *figura 9.37*.

Neumotórax espontáneo
Primario
Hombres jóvenes delgados
Roturo de bulla subpleural apical congénita
Secundario
Rotura de hulla enfisematosa
Asmáticos
Rotura de quiste congénito
Neoplasia pleural
Fibrosis quística
Neumonía
Sarcoidosis
Tos ferina
Neumotórax traumático
Heridas torácicas penetrantes
Fracturas costales
Rotura esofágica
Neumotórax iatrogénico
Canulación de subclavia
Ventilación artificial con presión positiva
Aspiración pleural
Perforación esofágica durante endoscopia
Biopsia pulmonar

Fig. 9.37 Neumotórax.

La infección pleural es la causa más frecuente de pleuresía

La inflamación aguda de la pleura se denomina **pleuresía** y su causa más frecuente es la infección. Macroscópicamente se observa un exudado fibrinoso sobre las superficies pleurales (véase *fig. 9.9*), con exudación variable de liquido. Ciertas infecciones hacen que se acumule pus en la cavidad pleural (empiema). El aspirado de derrame pleural infectado revelará un exudado rico en proteínas. En las infecciones agudas predominan los neutrófilos, y en la TIR, las células linfoides. Son muchos los posibles gérmenes causales, generalmente a partir de una infección pulmonar inicial: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Klebsiella, Pseudomonas* y *Bacteroides*.

Las infecciones víricas de la pleura suelen deberse a virus Coxsackie, echovirus y adenovirus.

El exudado fibrinoide de la pleuresía aguda puede organizarse y formar adherencias pleurales fibrosas o provocar un engrosamiento pleural fibroso. También pueden verse calcificaciones pleurales a consecuencia de una antigua pleuresía tuberculosa.

El tumor más frecuente de la pleura es el carcinoma metastásico

Los tumores metastásicos son la neoplasia más frecuente de la pleura. Las localizaciones primarias más frecuentes son el pulmón y la mama, y originan un derrame pleural.

Las metástasis pleurales suelen asociarse a un exudado rico en pro teínas. El diagnóstico puede establecerse mediante citología del líquido aspirado o biopsia pleural con aguja.

El mesotelioma maligno es causado por la exposici6n al amianto

Son raras las neoplasias primarias de la pleura, salvo tras una exposición al amianto, que provoca la aparición de unos tumores llamados «mesoteliomas malignos». Tras la exposición al amianto en ocasiones puede existir un período de latencia de hasta 50 años antes de desarrollarse el tumor.

Los pacientes presentan dolor torácico y disnea, y con frecuencia existe derrame pleural. El diagnóstico se realiza mediante biopsia pleural. Histológicamente los mesoteliomas tienen células fusiformes y patrones glandulares.

Son tumores altamente malignos que se extienden por la cavidad pleural y el pericardio, y rodean el pulmón y las estructuras mediastínicas (*fig. 9.38*). La muerte se produce habitualmente en los diez meses siguientes al diagnóstico. Las metástasis son infrecuentes.

La exposición al amianto también hace que se desarrollen engrosamientos colágenos benignos de la pleura. Estos engrosamientos reciben el nombre de **placas pleurales**.

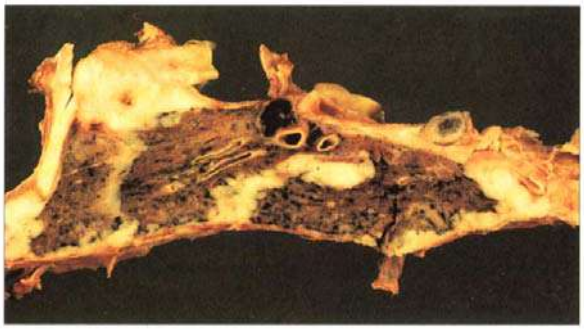


Fig. 9.38 Mesotelioma maligno.
El mesotelioma tiene el aspecto de una lámina gruesa de tumor blanquecino que rodea y comprime todo el pulmón.

ENFERMEDAD PULMONAR EN LA INFANCIA

Alteraciones frecuentes del desarrollo pulmonar

La **atresia bronquial** produce un estrechamiento interior del bronquio correspondiente a una zona pulmonar. El segmento afectado puede hiperexpandirse con aire atrapado.

La **hipoplasia pulmonar** refleja un desarrollo incompleto del pulmón, que es más pequeño de lo normal. Suele acompañarse de otras anomalías congénitas y se asocia a compresión pulmonar por otras masas anormales y a oligohidramnios.

Los **quistes broncogénicos** suelen estar adheridos a la tráquea y representan brotes bronquiales accesorios que quedan desconectados del resto de las vías aéreas principales. Están revestidos de epitelio respiratorio y contienen un líquido mucinoso.

El **secuestro pulmonar** se debe al desarrollo de una porción de pulmón que no se comunica con el árbol bronquial normal. Los pacientes desarrollan una masa pulmonar anormal en la que hay vías aéreas dilatadas. Se producen infecciones recurrentes y a menudo se desarrollan abscesos.

Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (enfermedad de la membrana hialina)

El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDRRN) es secundario a una deficiencia de surfactante en los pulmones. Es una enfermedad que afecta anillos prematuros, pero también a los hijos de madres diabéticas, ya que la producción excesiva de insulina por el feto suprime la producción de surfactante.

Es muy frecuente y su incidencia aumenta con la prematuridad (20% de incidencia con 32-36 semanas de gestación; 60% de incidencia con <28 semanas de gestación).

La patogenia de la enfermedad puede verse en la *figura 9.39*. Al desarrollarse la enfermedad, la radiografía de tórax muestra una opacidad en «vidrio esmerilado» de los campos pulmonares. La mortalidad del SDRRN es del 50% en niños de menos de 1000 g de peso. Los pulmones de los niños que mueren por esta enfermedad son densos, de color rojo oscuro y sin aire. Según la fase de la enfermedad pueden observarse atelectasias, necrosis epitelial, membranas hialinas y organización.

Existen cuatro complicaciones extrapulmonares principales del SDRRN: hemorragia intracerebral relacionada con la hipoxia, falta de cierre del conducto arterioso (su cierre normal es estimulado por la oxigenación), enterocolitis necrotizante por lesión hipóxica/isquémica del intestino y displasia broncopulmonar, producida por la ventilación a presión elevada y por la toxicidad del oxígeno para las células alveolares. El pulmón presenta obliteración fibrosa de bronquiolos, fibrosis peri-bronquial y alvéolos hiperdistendidos.

La administración de surfactante sintético y la respiración asistida permiten la recuperación en la mayoría de los casos. Puede prevenirse administrando corticoides a las madres que van a dar a luz prematuramente, ya que esto estimula la producción de surfactante en el feto.

Patogenia del SDRRN

Existen cuatro factores de riesgo principales para su desarrollo. El pulmón inmaduro o lesionado es incapaz de producir suficiente surfactante, un lípido rico en lecitina y activo en superficie que segregan los neumocitos de tipo II. Esto disminuye la tensión superficial de los alvéolos y los mantiene abiertos. En el SDRRN, la falta de surfactante hace que los alvéolos se colapsen y formen microatelectasias.

La hipoxia produce lesión de las células del revestimiento alveolar, más hipoxia y vasoconstricción arterial pulmonar. La lesión endotelial permite la fuga de plasma a los alvéolos, donde se deposita en forma de fibrina. La fibrina forma membranas de color rosa brillante que revisten los alvéolos, de donde viene el nombre de **enfermedad de la membrana hialina.** La presencia de fibrina empeora el intercambio gaseoso y aumenta la hipoxia. El proceso es similar al de la lesión alveolar difusa, ilustrado en la *figura 9.20.*

Más tarde, cambios regenerativos pulmonares producen organización de las membranas hialinas y fibrosis.

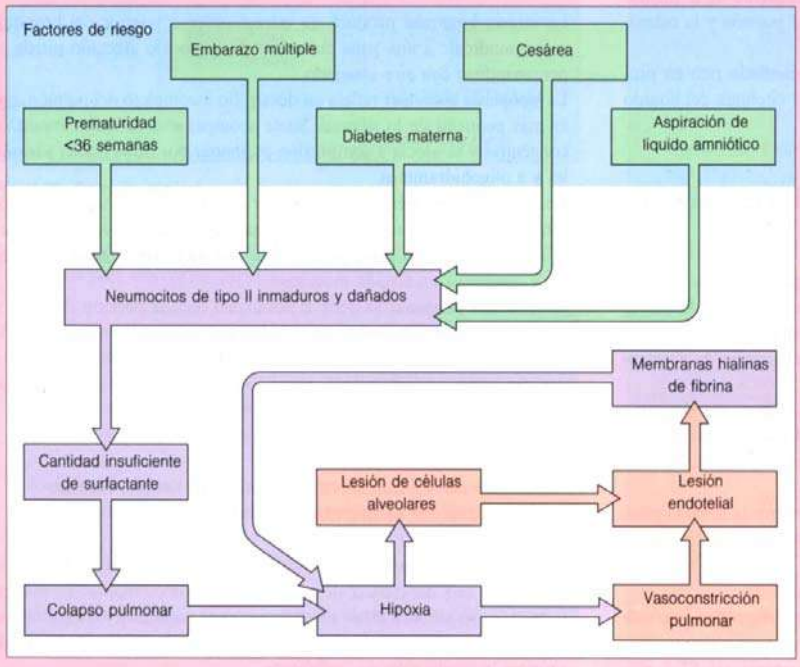


Fig. 9.39 Patogenia del SDRRN.

9. APARATO RESPIRATORIO

PUNTOS CLAVE:
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

- *Se debe a una deficiencia de surfactante.*
- *Factores de riesgo: prematuridad, madre diabética, aspiración neonatal, embarazos múltiples.*
- *El colapso pulmonar produce hipoxia, lesión de las células de revestimiento endotelial y alveolar, y exudación de fibrina.*
- *Mortalidad del 50% si el peso es <1000* g.
- *Complicaciones: hemorragia intracerebral conducto arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar*.

El síndrome de los cilios inmóviles provoca infecciones torácicas recurrentes

Las infecciones torácicas recurrentes en la infancia pueden deberse a un defecto de la función cilial, el **síndrome de los cilios inmóviles**. Los estudios de imagen muestran un menor aclaramiento de sustancias trazado ras inhaladas y las fotografías seriadas de biopsias de mucosa nasal ciliada muestra barridos descoordinados. En algunos individuos se ven cilios anormales, con ausencia de componentes estructurales como los brazos de dineína (*fig. 9.40*).

Un síndrome con ausencia de los senos frontales, bronquiectasias y situs inversus (órganos en el lado contrario), denominado **síndrome de Kartagener**, es debido a la falta de movilidad de los cilios.

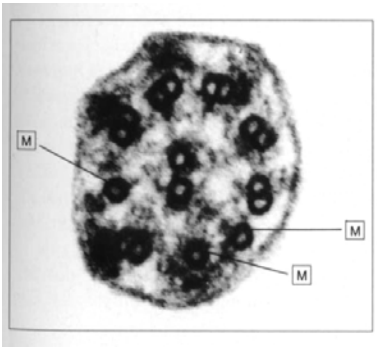


Fig. 9.40 Síndrome de dismotilidad ciliar. Electromicrofotografía de un cilio de una persona con infecciones torácicas recurrentes desde la infancia. Faltan los brazos externos de dineína y existen microtúbulos aislados anormales (**M**) que impiden una movilidad normal.

La fibrosis quística se caracteriza por un moco anormalmente denso

La fibrosis quística es el trastorno autosómico recesivo más frecuente entre la población blanca, con una incidencia de 1:2500 recién nacidos. Uno de cada 25 adultos son portadores heterocigotos del gen de la FQ. Se trata de una enfermedad multisistémica que provoca sobre todo infecciones torácicas recurrentes en la infancia, asociadas a disfunción pancreática exocrina. La enfermedad se debe a la producción de un moco anormalmente viscoso que no puede ser expulsado por los pulmones y bloquea los conductos pancreáticos principales.

- El 40% de los casos comienza con síntomas respiratorios.
- El 30% comienza con falta de desarrollo y malabsorción.
- El 20% comienza al nacer con leo meconial (secundario a moco intestinal anormalmente viscoso).
- El 10%, comienza con hepatopatía, pólipos nasales recurrentes o sinusitis.

Los trastornos de otros órganos se exponen en los capítulos pertinentes. La patogenia molecular del trastorno es un defecto del funcionamiento de un canal transmembranoso de cloro de las células epiteliales, que disminuye la liberación de sodio y agua para licuar el moco. Esto puede verse en el cuadro rosa adyacente (*fig. 9.41*).

En las vías respiratorias los bronquios y bronquiolos se obstruyen por un moco anormalmente denso, que origina cuatro problemas principales.

- La obstrucción y el estancamiento de las secreciones provoca episodios repetidos de infección, sobre todo por *Staphylococcus aureus* y la forma mucoide de *Pseudomonas*.
- Las bronquiectasias son una complicación frecuente, y causan hemoptisis (véase pág. 167).
- La hiperinsuflación pulmonar por atrapamiento aéreo por los tapones de mucina aumenta el riesgo de neumotórax.
- La hipoxia, cicatrización y destrucción del lecho vascular pulmonar producen hipertensión pulmonar y cor pulmonale (véase pág. 137). El tiempo medio de supervivencia supera apenas los 30 años.

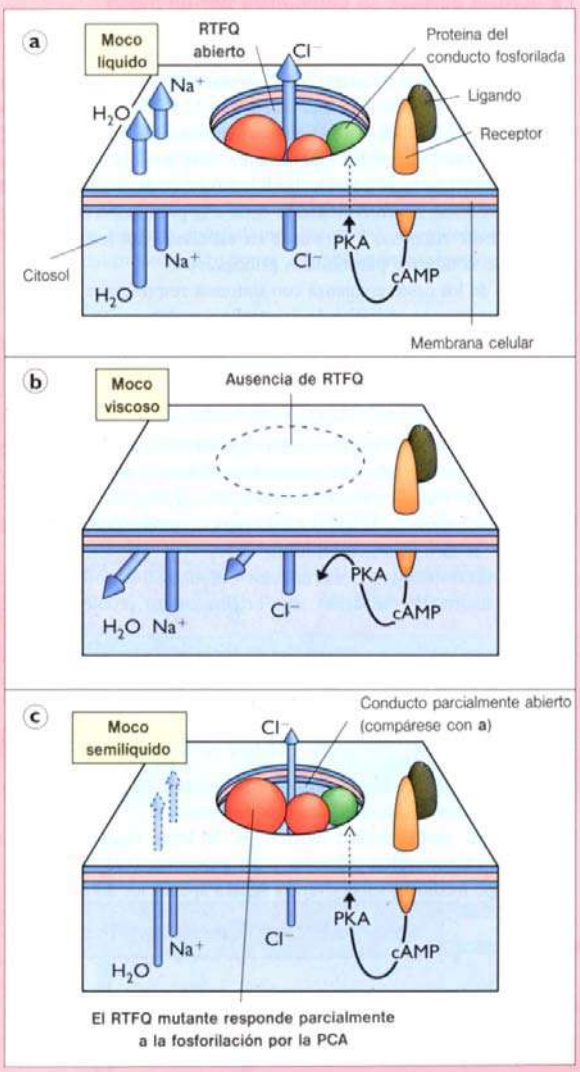


Fig. 9.41 Patogenia molecular de la fibrosis quística.

Patogenia molecular de la fibrosis quística

El gen de la fibrosis quística (gen FQ) se localiza en el brazo largo del cromosoma 7. Codifica una proteína denominada **regulador de conductancia transmembranosa de la fibrosis quística** (RCTFQ).

En los epitelios secretores de moco normales (a) los canales de cloro se abren en respuesta a un aumento de la concentración de cAMP (generado por la estimulación de receptores de la superficie celular), que activa una proteincinasa (PCA). La fosforilación de la proteína RCTFQ abre los canales y favorece la secreción de cloro, agua y sodio.

En la principal mutación generadora de FQ (b) (70% de los casos), no se encuentra esta proteína en la superfice celular, no se produce la secreción estimulada de cloro, las células no segregan agua ni sodio y el moco es extremadamente viscoso. Estos casos presentan una enfermedad clínica de gran intensidad.

Más de 100 mutaciones diferentes del gen de la FQ producen hiperexpresión de un RCTFQ anormal en la membrana celular, con actividad sólo parcial en respuesta al cAMP (c). En estos casos el moco es moderadamente viscoso y los síntomas clínicos son más leves.

La detección del gen FQ permite actualmente el diagnóstico fetal y la detección de portadores. El tratamiento genético para introducir un gen FQ normal en las células del epitelio respiratorio es una posibilidad real, por intermedio de un vector vírico inhalado.

10

PATOLOGÍA ORAL Y ORL

BOCA Y OROFARINGE

La boca está revestida principalmente por epitelio escamoso no queratinizante, pero posee abundante tejido salival diseminado por la submucosa, con conductos que se abren en la superficie. La boca comprende los labios, la cavidad bucal, el paladar, la lengua, las apófisis alveolares de los maxilares superior e inferior (donde están imbricados los dientes), los dientes y el anillo de Waldeyer, formado por el tejido linfoide de la base de la lengua, las amígdalas palatinas y la orofaringe.

El paladar hendido y el labio leporino son las malformaciones congénitas de importancia más frecuentes en la boca

El paladar hendido y el labio leporino se asocian con frecuencia, dado que se deben al mismo proceso, a una falta de fusión de las estructuras embriológicas de la línea media (véase pág. 82) alrededor de la octava semana de gestación. Unos pocos casos se asocian a una anomalía cromosómica (p. ej., trisomías 13 y 18), pero generalmente no pueden identificarse los factores teratogénicos en cada caso. En los casos leves de paladar hendido sólo está afectado el paladar blando y el signo más evidente que aparece en la exploración es una úvula bífida. Los grados intensos afectan también al hueso del paladar duro y la hendidura puede alcanzar a la apófisis alveolar, en cuyo caso existe un labio leporino concomitante.

Una anomalía congénita leve muy frecuente es el paladar arqueado y elevado. Suele ser asintomático, aunque puede predisponer a infecciones del oído medio y la sinusitis.

La mayoría de las infecciones de los labios y la cavidad bucal (estomatitis infecciosa) se deben a virus u hongos

Las infecciones víricas de labios y boca suelen manifestarse en forma de grandes ampollas o grupos de pequeñas vesículas dolorosas, que finalmente terminan erosionándose y formando úlceras superficiales y dolorosas.

El **virus del herpes de tipo 1** produce la estomatitis herpética. Al principio se forman ampollas en encías y paladar, que, tras romperse, forman úlceras superficiales. La estomatitis herpética intensa es importante en pacientes inmunosuprimidos, especialmente en aquellos con SIDA. El herpes labial se debe a virus latentes, con reactivación de una infección vírica previa y formación de vesículas en los bordes mucocutáneos de los labios superior e inferior.

El **herpes zóster** puede implicar a la boca si la enfermedad afecta al nervio trigémino («herpes trigémino»), produciendo grupos de vesículas en la boca, siempre unilaterales.

En la mononucleosis infecciosa (fiebre glandular) el **virus de Epstein-Barr** suele producir síntomas en la parte posterior de la boca, sobre todo en amígdalas y faringe. Sin embargo, la parte anterior de la cavidad oral puede presentar pequeñas hemorragias petequiales, generalmente en la mucosa palatina.

El **virus Coxsackie A** produce pequeñas vesículas en la boca, en la piel de las manos y, en ocasiones, en los pies «enfermedad de la mano, el pie y la boca». Esta infección, leve y transitoria, suele aparecer en niños, y a menudo provoca epidemias escolares.

La micosis de la boca por *Candida albicans* es frecuente

La infección oral por *Candida albicans* es frecuente, sobre todo en niños en forma de «muguet». Se manifiesta por placas blanquecinas en las superficies palatina (*fig. 10.1a*), oral y lingual. Las placas blancas están formadas por hifas del hongo enmarañadas (*fig. 10.1b*) y mezcladas con células inflamatorias agudas y epitelio descamado. El epitelio subyacente está inflamado y enrojecido, como se muestra al rascar la placa blanquecina.

En adultos, la infección candidiásica aguda de la boca es menos frecuente, a menos que existan factores predisponentes como diabetes mellitus, tratamientos inmunosupresores o estados de inmunosupresión natural, por ejemplo, en neoplasias avanzadas o infección por VIH. No obstante, la **estomatitis de las prótesis dentales** secundaria a *Candida* acantonada bajo la prótesis, no es rara en adultos sin otros factores predisponentes.

Fig. 10.1 Infección del paladar por *Candida albicans.* En (a) las placas blancas son el micelio del hongo en una capa córnea engrosada. La mucosa subyacente está enrojecida e inflamada. La mucosa palatina teñida con PAS (b) muestra masas de hifas micóticas superficiales.

Actualmente, la estomatitis infecciosa secundaria a bacterias es rara

Las infecciones bacterianas son frecuentes e importantes en la parte posterior de la boca y la orofaringe. Sin embargo, aunque la caries dental y la enfermedad periodontal son consecuencia de bacterias presentes sobre los dientes y alrededor de ellos, las infecciones bacterianas de la parte anterior de la boca son actualmente raras.

La **gingivitis ulcerosa necrotizante aguda** se produce sobre todo en varones jóvenes con mala higiene dental (*fig. 10.2*). Se forma una ulceración por desprendimiento de las papilas interdentales, que progresa rápidamente a lo largo de los bordes gingivales, produciendo una zona cada vez mayor de despegamiento, rodeada por una zona estrecha de mucosa hiperémica, que con frecuencia sangra copiosamente. Las encías son muy dolorosas y el aliento huele mal. La extensión de la necrosis y la inflamación destruye los tejidos periodontales. Las zonas necróticas están densamente pobladas por una mezcla de microorganismos fusiformes y espiroquetas (*Fusobacterium* y *Borrelia),* que son probablemente los gérmenes causales.

Fig. 10.2 Gingivitis ulcerosa necrotizante aguda.

La **sífilis secundaria**, que produce úlceras en huella de caracol típicas en la mucosa bucal, fue una causa importante de úlceras mucosas, al igual que la sífilis terciaria, en la que se ulcera el paladar a partir de un goma destructivo del hueso palatino. Estos síntomas de sífilis oral son actualmente raros, pero la lesión sifilítica primaria, el **chancro**, todavía se ve en ocasiones, generalmente en la punta de la lengua.

En el tercer mundo se presenta ocasionalmente una celulitis bacteriana masiva de la boca y la gingivitis bacteriana destructiva conocida como **cancrum oris**.

No todos los tipos de estomatitis son infecciosos

El tipo más frecuente de inflamación de labios, lengua y mucosa oral es el asociado a ulceraciones aftosas, pequeñas úlceras superficiales y dolorosas sobre un fondo de mucosa enrojecida (*fig. 10.3*). El cráter de la úlcera está cubierto por un exudado cremoso formado por fibrina y células inflamatorias, especialmente neutrófilos. Las úlceras son recidivas, pero de corta duración. A veces se forman úlceras grandes (de hasta 3 cm), que pueden persistir durante varias semanas antes de curar mediante fibrosis. No obstante ésta es una variante mucho menos frecuente.

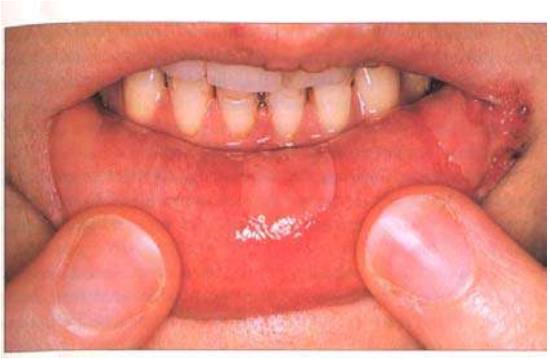


Fig. 10.3 Úlcera aftosa del labio inferior.
La de este ejemplo es más grande de lo habitual.

Úlceras orales clínica e histológicamente idénticas a las úlceras aftosas son uno de los síntomas del **síndrome de Behcet** Se asocian a ulceración de mucosa genital, que suele ser extensa y dolorosa. En este síndrome, las úlceras no desaparecen rápidamente sin tratamiento y a menudo son refractarias a los tratamientos que normalmente mejoran las úlceras aftosas ordinarias. No se conoce la causa de las úlceras aftosas.

Muchas enfermedades cutáneas frecuentes pueden afectar a la mucosa oral

Las enfermedades cutáneas que con mayor frecuencia afectan a la mucosa oral son liquen plano, eritema multiforme, lupus eritematoso discoide (LED), lupus eritematoso sistémico (LES), pénfigo vulgar y penfigoide.

De ellos, el **liquen plano oral** es el más frecuente y se manifiesta por líneas blanquecinas sobre un fondo de mucosa oral enrojecida (*fig. 10.4*). Esta enfermedad puede afectar también a lengua y encías. A diferencia del liquen plano cutáneo, en la boca es frecuente que se erosione (debido a la separación de la epidermis). Puede ser una enfermedad especialmente crónica, en la que las lesiones más antiguas producen zonas dispersas de engrosamiento blanquecino. El aspecto histológico es similar al cutáneo (véase pág. 452). Existe un infiltrado inflamatorio liquenoide denso asociado a degeneración de la capa basal del epitelio y presencia de cuerpos de Civatte ocasionales, que representan queratinocitos basales muertos. En las lesiones gingivales y orales la epidermis suele ser muy fina.

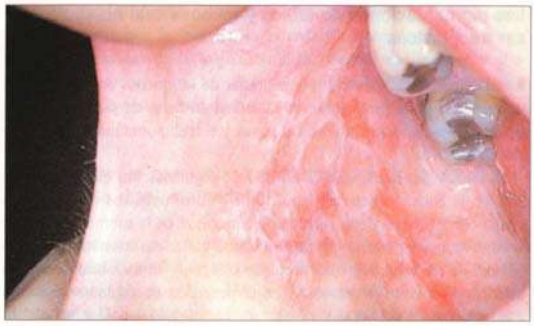


Fig. 10.4 Liquen plano oral.
La mucosa oral muestra las típicas líneas blanquecinas entrelazadas sobre un fondo enrojecido.

Fig. 10.5 Eritema multiforme oral.
Grandes lesiones confluentes y ampollosas por toda la superficie del labio inferior.

El **eritema multiforme** oral aparece sobre todo como reacción farmacológica adversa. No obstante, se producen episodios espontáneos sin historia farmacológica, sobre todo en niños y jóvenes en los que no logra identificarse ningún factor etiológico, aunque algunos han sufrido previamente una infección vírica. Las lesiones varían desde zonas de mucosa enrojecida con ampollas centrales hasta lesiones ampollosas erosivas muy extensas (*fig. 10.5*). A este último patrón se le suele denominar síndrome de Stevens-Johnson. A diferencia de las lesiones cutáneas, el eritema multiforme oral casi siempre presenta ampollas.

La afectación oral del **LES** y el **LED** produce lesiones ulcerosas y erosivas clínica e histológicamente difíciles de distinguir de las del liquen plano.

El aspecto histológico del **pénfigo vulgar** y el **penfigoide** es típico: ambos producen ampollas y erosiones mucosas.

Las pigmentaciones de labios y mucosa oral no suelen ser neoplásicas

La mayoría de las manchas pigmentadas de la mucosa oral se deben a un aumento de la producción de melanina en razas de piel oscura. Las neoplasias melanocíticas, como el nevus y el melanoma maligno, son raras en la boca.

El **tatuaje por amalgama** es un tipo de pigmentación que se observa sólo en la boca. Se debe al depósito de óxidos metálicos en la mucosa oral a consecuencia de la entrada de amalgama en la submucosa durante intervenciones odontológicas. Su histología es característica, con depósitos de material negro en fibras de colágeno, en membranas basales alrededor de vasos y nervios, y en el perimisio de cualquier músculo esquelético.

Las manchas pigmentadas que aparecen alrededor de los labios son típicas del **síndrome de Peutz-Jegbers** (véase pág. 232) y la hiperpigmentación de la boca es un síntoma actualmente raro de la **enfermedad de Addison**.

Son frecuentes los nódulos polipoides de boca y encías

El tipo más frecuente de nódulo polipoide es el denominado **pólipo fibroso** o **fibroepitelial**, que puede formarse en cualquier parte de la mejilla y la lengua. Los que aparecen en el reborde gingival suelen denominarse **épulis fibroso**. Su etiología es desconocida, pero algunos pueden relacionarse con traumatismos crónicos por dientes o prótesis dentarias. Macroscópicamente suelen ser de color rosa pálido y superficie lisa. Cada nódulo está formado por un núcleo fibrocolágeno muy compacto cubierto por epitelio escamoso ligeramente engrosado. Aunque clínicamente similar al épulis fibroso, el **épulis de células gigantes** suele ser de color más rojizo y aparece en las encías, adherido al ligamento periodontal. Está formado por células gigantes multinucleadas en un estroma fibroso y cubierto de epitelio escamoso.

Los **granulomas piógenos,** que son histológica y macroscópicamente similares a los de la piel, son nódulos que aparecen a veces en la boca, sobre todo durante el embarazo (también se les denomina **épulis del embarazo)** (*fig. 10.6*).

El **tumor de células granulares** (antes llamado «mioblastoma de células granulares», pero actualmente considerado como procedente de las vainas neurales) es un tumor raro que aparece ocasionalmente en la lengua. Suele presentarse como un nódulo abombado o como un pólipo. Aunque es totalmente benigno, vuelve a crecer si se le extirpa de forma incompleta.

Las placas orales blanquecinas son un signo físico importante

Muchas enfermedades producen un engrosamiento blanquecino de la mucosa oral, entre ellas liquen plano, infección por *Candida* y roce crónico por dientes o prótesis dentarias (**queratosis por roce**) (*fig. 10.7*). En la mayoría de los casos la causa no es evidente, pero se da sobre todo en fumadores, especialmente de pipa. Es importante como signo físico, ya que se trata de una de las formas de presentación de la displasia epitelial premaligna.

Fig. 10.6 Granuloma piogénico.

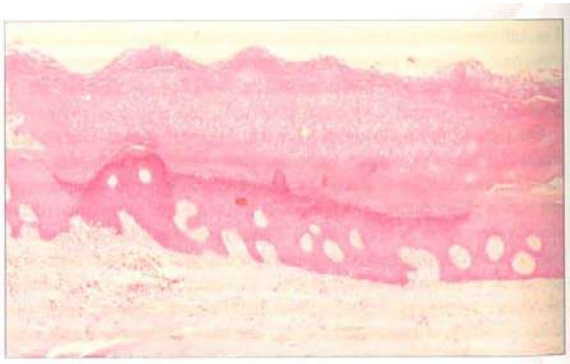


Fig. 10.7 Queratosis por roce.
El epitelio escamoso está engrosado, es irregular y está cubierto por una gruesa capa córnea de queratina.

Los tumores más frecuentes de la boca son los carcinomas epidermoides derivados del revestimiento epitelial

Son muy raros los tumores escamosos benignos verdaderos; la mayoría de las lesiones con aspecto de «papiloma» escamoso son verrugas víricas o zonas localizadas de epitelio escamoso hiperqueratósico y engrosado, secundarias a traumatismos crónicos. La lesión más importante y frecuente es el carcinoma epidermoide invasivo.

Los carcinomas epidermoides invasivos completamente formados aparecen como lesiones nodulares sobreelevadas que desarrollan una úlcera central de bordes duros y elevados. Los del labio (*fig. 10.8*) y la lengua suelen descubrirse en fases iniciales y son fáciles de extirpar. Los carcinomas epidermoides del suelo de la boca (*fig. 10.9*) pueden ser asintomáticos hasta que la invasión es extensa y su extirpación quirúrgica difícil. Las lesiones de la mejilla también pueden manifestarse tardíamente, sobre todo porque los pacientes no les dan importancia, atribuyendo su formación al roce de la prótesis dental.

Fig. 10.8 Carcinoma epidermoide oral.
Carcinoma epidermoide del labio, que muestra los típicos bordes sobreelevados y la ulceración central.

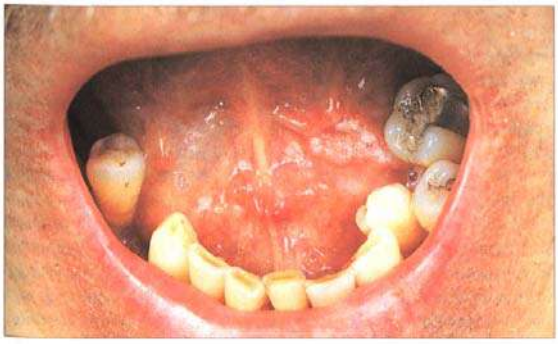


Fig. 10.9 Carcinoma epidermoide del suelo de la boca.

Puede aparecer carcinomas epidermoides de la boca en zonas de displasia epitelial

La aparición de un carcinoma epidermoide invasivo puede ir precedida de una displasia epitelial no invasiva. Clínicamente, estas zonas pueden aparecer como placas gruesas blanquecinas sobreelevadas de la mucosa circundante. Deben biopsiarse para establecer la presencia de atipias epiteliales y para descartar un tumor invasivo precoz. Las características del epitelio displásico y del carcinoma *in situ* se exponen e ilustran en las páginas 43 y 44, capítulo 4.

PUNTOS CLAVE:
Carcinoma de células escamosas de la boca

- *Predominio masculino.*
- *Afecta a ancianos (65+).*
- *La localización más frecuente son los labios (sobre todo, el inferior). Las lesiones actínicas son un posible factor etiológico. La lengua es la segunda localización más frecuente, generalmente en los dos tercios anteriores, sobre el borde lateral. Puede aparecer en forma de placa gruesa blanquecina que termina ulcerándose.*
- *El suelo de boca y mejilla son ubicaciones más raras en el Reino Unido y en EE.UU, pero frecuentes en el subcontinente indio.*
- *El paladar es la localización más rara.*
- *La mayoría son bien diferenciados y queratinizantes.*
- *Pueden aparecer sobre displasias preexistentes.*
- *Infiltran localmente y metastatizan en los ganglios linfáticos regionales del cuello.*

Las enfermedades propias de las glándulas salivales, incluidos los tumores, pueden manifestarse también en la boca

La boca está recubierta por epitelio escamoso estratificado, con tejido glandular salival en la submucosa, por lo que también pueden manifestarse en la boca las enfermedades propias de las glándulas salivales. La alteración más frecuente es el **mucocele** (o **quiste de retención mucosa**). Se trata de pequeños nódulos quísticos del labio inferior (superficie mucosa) debidos a la obstrucción de los pequeños conductos salivales labiales, con dilatación quística y retención de secreciones. Con frecuencia se traumatizan, y dejan escapar la secreción mucosa a los tejidos circundantes.

Una variante del mucocele salival se produce bajo la lengua, asociada a los conductos de las glándulas salivales sublingual y submandibular, y forma un gran quiste azulado de paredes finas, denominado habitualmente **ránula**.

La formación de cálculos salivales en las glándulas submandibular o parótida puede producir una tumefacción en la zona de desembocadura de sus respectivos conductos en la boca, es decir, en las regiones sublingual y bucal. La tumefacción puede deberse a secreciones retenidas o al propio cálculo (**sialolito**).

Tumores de las glándulas salivales pueden aparecer en cualquier parte de la boca, pero son menos frecuentes que los de las glándulas salivales principales

Aunque los tumores de glándulas salivales de la boca son menos frecuentes que en las propias glándulas salivales principales, es más probable que sean malignos.

Todos los tumores de las glándulas salivales principales, como parótidas o submandibulares (véase más adelante), pueden afectar también al tejido glandular salival secundario de la boca. Al igual que en las glándulas principales, el tumor más frecuente es el adenoma pleomorfo. La localización intraoral más frecuente es el paladar. El único tumor salival que casi nunca afecta a la boca es el adenolinfoma parotídeo. En el tejido salival intraoral secundario también pueden surgir tumores salivales malignos.

Los tumores de glándulas salivales suelen ser benignos y afectan con mayor frecuencia a la glándula parótida

La glándula parótida es la localización más frecuente de tumores de glándulas salivales; menos del 25% se producen en las otras dos grandes glándulas salivales (submandibular y sublingual) y en las glándulas salivales menores de la boca. El tumor más frecuente es el **adenoma pleomorfo** (antes llamado **tumor mixto de la glándula salival**), cuyas características histológicas se muestran en la *figura 10.10b*. La incidencia máxima se da en la edad adulta avanzada y el tumor se manifiesta por un abultamiento indoloro, liso y de crecimiento lento. A pesar de su aparente encapsulación, puede haber pequeños nódulos adheridos al tumor principal que pueden pasar inadvertidos si se reseca el tumor sin una zona circundante de tejido salival normal. Esto puede producir una aparente recurrencia del tumor benigno.

En la parótida la extirpación es difícil, debido a que hay que respetar el nervio facial, que pasa entre las porciones superficial y profunda de la glándula.

Fig. 10.10 Adenoma salival pleomorfo.
(a) Aspecto clínico de un tumor especialmente grande de la parótida. (b) Histología con una mezcla de tejido epitelial adenomatoso y estroma mixoide pálido. El tumor está bien delimitado y comprime el tejido parotídeo normal adyacente.

El segundo tumor más frecuente es el **adenoma monomorfo.** Se comporta igual que el pleomorfo, pero presenta ciertas diferencias histológicas.

El **tumor de Warthin** (**adenolinfoma**) aparece casi sólo en la glándula parótida, generalmente en su borde inferior, cerca del ángulo de la mandíbula. Es más frecuente en varones de edad media y aparece en forma de un tumor de superficie lisa, esférico e indoloro, cuyo tamaño varía al presionarlo. Los tumores más grandes pueden fluctuar por necrosis central o por la presencia de mucina. Histológicamente el tumor es muy particular, con un componente epitelial de células cilíndricas eosinofílicas altas que forman hendiduras y espacios quísticos dentro de un tejido linfoide con centros germinales (*fig. 10.11*).

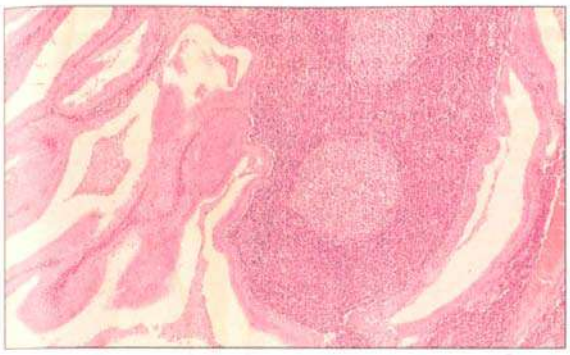


Fig. 10.11 Tumor de Warthin de la parótida.
La histología muestra una combinación de tejido glandular y linfoide.

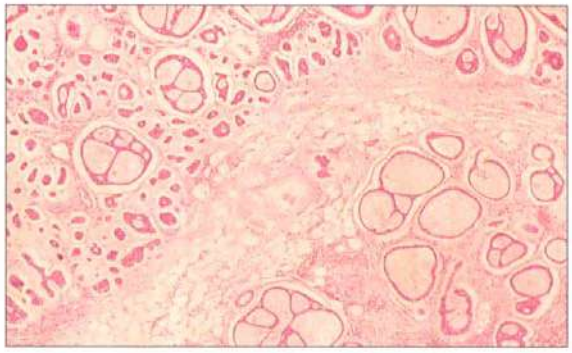


Fig. 10.12 Carcinoma quístico adenoide.
Esta microfotografía muestra la histología típica, con el llamado patrón cribriforme.

PUNTOS CLAVE:
Tumores de glándulas salivales

- *Más frecuentes en las glándulas salivales principales: parótida > submandibular> sublingual.*
- *Generalmente benignos. adenoma salival > tumor de Warthin.*
- *Los adenomas salivales pueden localizarse en cualquier glándula; el tumor de Warthin afecta casi siempre a la parótida.*

En las glándulas salivales son raros los tumores malignos, que afectan sobre todo al tejido salival secundario intraoral

El tumor salival maligno más frecuente es el **carcinoma quístico adenoide** (*fig. 10.12*). Puede surgir en las glándulas salivales principales, como parótida y submandibular, pero es relativamente más frecuente en el tejido salival intraoral, por ejemplo, en el paladar. Es un tumor localmente invasivo y de crecimiento lento, que con frecuencia se úlcera en su localización intraoral. Aunque metastatiza tardíamente, su pronóstico es malo por su tendencia a la invasión local muy extensa, y a crecer por los espacios perineurales. El tumor suele ser considerablemente mayor de lo que parece a simple vista y la extirpación quirúrgica primaria no logra habitualmente erradicarlo por completo, por lo que las recidivas son muy frecuentes. Esto, junto a su escasa radiosensibilidad, hacen que el tratamiento sea difícil. La segunda operación tras una recidiva suele requerir cirugía orofacial radical con desfiguración.

Dos tumores malignos menos frecuentes del tejido salival son:

- **Carcinoma mucoepidermoide,** que aparece sobre todo en la parótida en ancianos, aunque también aparece ocasionalmente en el paladar. Estas lesiones son de malignidad variable: algunas se comportan como el adenoma pleomorfo y otras son más agresivas desde el principio.
- **Carcinoma de células acinosas,** que aparece sobre todo en la parótida en adultos y ancianos y es más frecuente en mujeres que en hombres. A veces se denomina «tumor de células acinosas» porque la mayoría de ellas se comportan de forma benigna, como el adenoma pleomorfo, y sólo en ocasiones presentan infiltración local extensa o metástasis en ganglios linfáticos.

La formación de cálculos en los conductos de las glándulas salivales principales produce sialadenitis crónica

La formación de cálculos o secreciones solidificadas en los conductos salivales principales obstruye el flujo de la secreción salival. La presión retrógrada dilata los conductos y produce atrofia de los acinos salivales, asociada a aumento de la fibrosis intersticial e infiltrado linfocitario. Esta lesión se denomina sialadenitis crónica.

TRASTORNOS FRECUENTES DE DIENTES Y ESTRUCTURAS RELACIONADAS CON ELLOS

El trastorno más frecuente de los dientes es la caries dental

La caries dental se debe a una lesión del esmalte y la dentina por el ácido que se forma dentro de la placa bacteriana (*fig. 10.13*). El ácido generado por bacterias en la boca suele ser neutralizado por las secreciones alcalinas del tejido salival. Sin embargo, cuando el ácido es producido por las bacterias de la placa, la densidad física de ésta impide que la saliva llegue a la superficie del esmalte dental. El ácido disuelve la hidroxiapatita cálcica del esmalte y penetra progresivamente en éste, descalcificándolo. Esto produce una cavidad visible en el diente. Al formarse la cavidad, las bacterias pueden penetrar en el diente hasta la dentina y penetrar en los profundos túbulos dentinales (*fig. 10.14*), que se llenan de bacterias y restos tisulares.

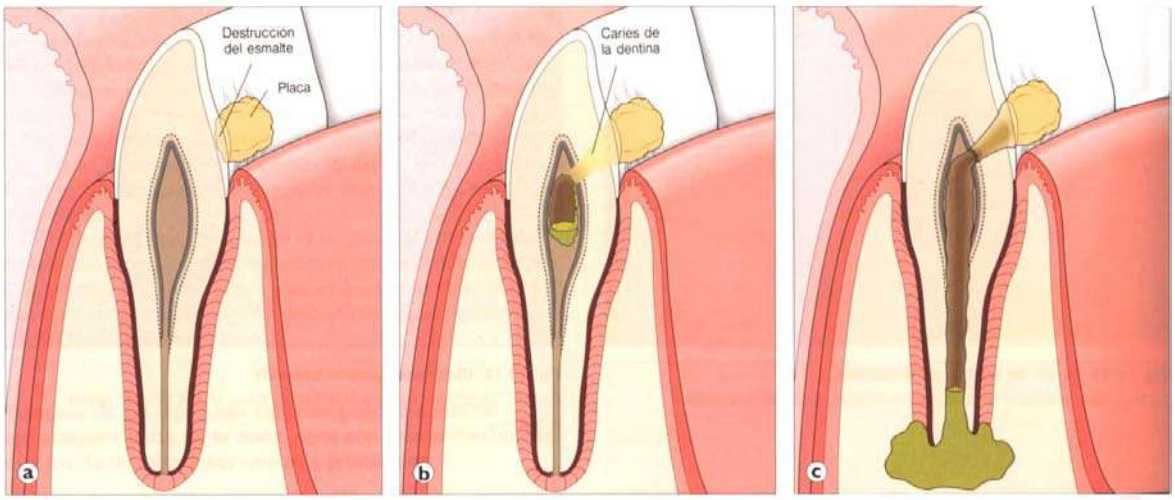


Fig. 10.13 Formación de la caries dental y sus secuelas. (a) Destrucción del esmalte por el ácido bajo la placa. (b) Caries de la dentina (véase *fig. 10.14*), con pulpitis aguda y absceso pulpar. (c) Infección periodontal y absceso apical.

Fig. 10.14 Caries dental. Obsérvese la destrucción de la estructura de la dentina, con gran penetración de gran número de bacterias teñidas en tono oscuro hacia la cavidad pulpar a lo largo de los túbulos lineales de dentina.

Esto, junto con el efecto desmineralizante continuo del ácido, provoca la licuefacción de la dentina. Con el tiempo se perfora toda la capa de dentina y tanto las bacterias como el ácido llegan a la pulpa central blanda del diente.

A lo largo de la línea de ataque, el esmalte y la dentina son destruidos y los odontoblastos mueren. Aunque la capacidad de reacción tisular es limitada por la baja celularidad de los tejidos, en lesiones crónicas los odontoblastos pueden producir dentina secundaria en un intento de reparación y restitución.

Las consecuencias del ataque de la caries son un pozo o cráter en el esmalte, una destrucción penetrante en la dentina y, si atraviesa ésta, una pulpitis aguda por lesión bacteriana y ácida de los tejidos blandos de la pulpa.

Las complicaciones más importantes de la caries dental son pulpitis e inflamación o absceso periapical

La diseminación de bacterias y ácido por la pulpa blanda a través de la caries produce necrosis de algunos de los tejidos de la pulpa, con reacción inflamatoria aguda asociada (sobre todo dilatación vascular, edema e infiltrado neutrófilo). Si la necrosis tisular es extensa puede formarse un **absceso pulpar** (*fig. 10.15*). La combinación de necrosis bacteriana y ácida con aumento de la presión intrapulpar debida al edema inflamatorio producen una necrosis extensa de todos los tejidos pulpa-res. La estimulación inflamatoria de las terminaciones nerviosas de la pulpa provoca dolor intenso, localizado o difuso, que constituye el síntoma principal de la **pulpitis aguda**.

Si la penetración del esmalte y la dentina ha sido a través de un conducto cariado estrecho, la cavidad pulpar permanece prácticamente aislada de la cavidad oral (pulpitis cerrada). Sin embargo, si se ha producido una destrucción extensa del esmalte y la dentina, la cavidad pulpar puede entrar en comunicación con la cavidad oral (pulpitis abierta). En tales casos, la cavidad pulpar suele ser sustituida completamente por un tejido de granulación inflamatoria, que va pasando por las fases de tejido de granulación vascular, tejido de granulación fibroso y cicatriz fibrosa. La pulpa cicatricial forma una protrusión polipoide hacia la cavidad oral, que puede epitelizarse de nuevo.

La inflamación y muerte de la pulpa suelen ir seguidas de una **infección periodontal apical,** limitada inicialmente al pequeño espacio bajo el vértice, entre el vértice del diente y el hueso circundante. Al principio, la infección es aguda, con una reacción inflamatoria predominantemente aguda rica en neutrófilos, y con frecuencia se forman abscesos (absceso periapical). Con el tiempo, la inflamación se cronifica, con un infiltrado denso de linfocitos y células plasmáticas y formación de tejido de granulación (periodontitis periapical crónica). La masa inflamatoria al crecer suele erosionar el hueso alrededor del vértice del diente, produciendo una lesión osteolítica redondeada formada por tejido de granulación inflamatorio crónico, que puede contener pequeños agregados de neutrófilos. A esto se denomina a veces «granuloma periapical» y es la causa más frecuente de lesiones quísticas relacionadas con los dientes en la boca.

Fig. 10.15 Pulpitis aguda. La cavidad pulpar contiene un absceso agudo.

La expansión de lesiones inflamatorias agudas o crónicas en el vértice de dientes anormales puede producir inflamación de los tejidos circundantes con, por ejemplo, formación de abscesos mandibulares que afectan a la piel del cuello o producen celulitis sublingual. Lesiones similares del maxilar superior pueden abrirse al suelo del seno maxilar y producir una inflamación crónica de éste.

La enfermedad periodontal, no asociada a anomalías apicales, suele ser secundaria a gingivitis

Algún tipo de gingivitis (inflamación de las encías) está presente prácticamente en todas las bocas y generalmente se debe a una mala higiene oral y dental. La **gingivitis aguda** afecta sobre todo a varones jóvenes y se manifiesta por hinchazón e irritación de encías, a menudo con hemorragias y ulceración. En las zonas ulceradas hay gran cantidad de bacterias, que son probablemente las causantes (véase pág. 194).

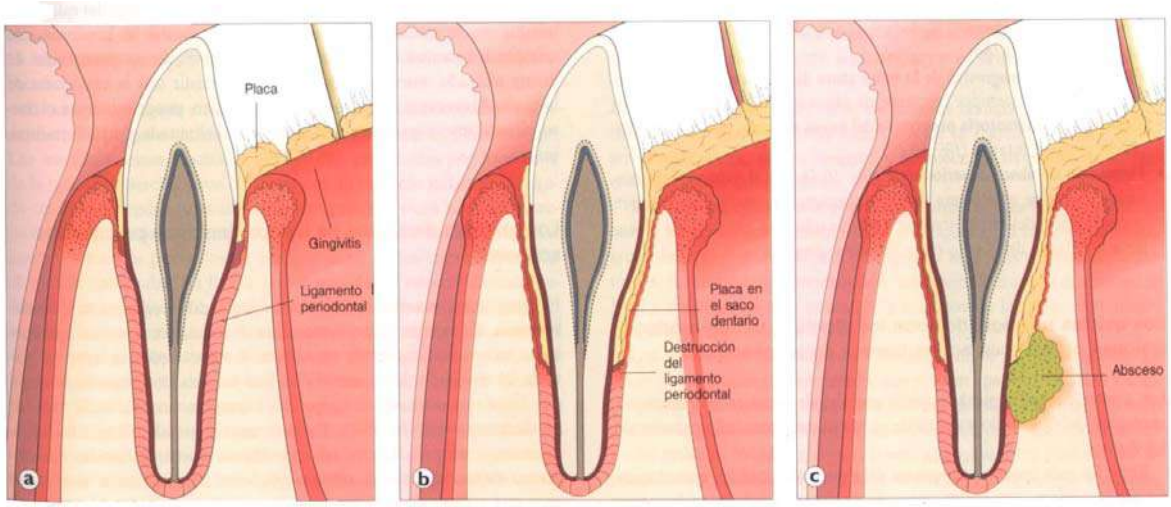


Fig. 10.16 Enfermedad periodontal crónica y sus complicaciones. (a) Gingivitis crónica. (b) Destrucción del ligamento periodontal. (c) Absceso periodontal.

Fig. 10.17 Enfermedad periodontal crónica.
Imagen clínica con reducción gingival muy intensa.

La **gingivitis crónica** (*fig. 10. 16a*) es consecuencia de la acumulación de placa bacteriana. Suele comenzar en la infancia, durante la cual es asintomática. El cepillado regular de los dientes desde la infancia, reduce al mínimo el depósito de placa bacteriana y reduce el riesgo de una gingivitis importante aún más tarde. La placa bacteriana se calcifica en los adultos, separando la encía del diente. Se produce una inflamación crónica del epitelio gingival y de la submucosa, con gran número de linfocitos y células plasmáticas.

La **periodontitis crónica** se debe a las consecuencias de la inflamación gingival crónica relacionada con la presencia de placa calculosa entre encía y diente. Estas son:

- **Destrucción del ligamento periodontal,** con aflojamiento del diente en su alvéolo (*fig.10.16b*).
- **Profundización progresiva de la bolsa entre diente y encía,** que contiene una cantidad siempre creciente de placa subgingival (*fig. 10. 16b*).
- **Destrucción inflamatoria progresiva del hueso alveolar,** que provoca recesión gingival intensa (*fig. 10.17*).
- **Formación de absceso periodontal** (*fig. 10.16c*) si al proceso inflamatorio crónico se añade una infección bacteriana aguda. Esto acelera la destrucción del hueso alveolar y puede salir pus a la cavidad alveolar o a lo largo del diente en la bolsa subgingival.

Los quistes relacionados con los dientes pueden producir lesiones osteolíticas en los huesos de la mandíbula

Los quistes dentarios pueden clasificarse simplemente en secundarios a anomalías del desarrollo y secundarios a enfermedades inflamatorias de los dientes.

Entre los más importantes **quistes del desarrollo** están los **queratoquistes odontogénicos**, que suelen aparecer en varones jóvenes en la región molar del maxilar inferior. Pueden ser asintomáticos o manifestarse por una tumefacción intraoral. Están revestidos por epitelio escamoso estratificado, con una capa de queratina variable que es a veces paraqueratósica, y pueden ser multiloculares y en ocasiones múltiples. Su tratamiento resulta difícil y tienden a recidivar tras una extirpación incompleta.

Los **quistes dentígeros** afectan sobre todo a los terceros molares o a los caninos. El quiste típico envuelve la corona de un diente no erupcionado o desplazado y se adhiere a su cuello. El quiste está recubierto de epitelio escamoso estratificado, generalmente con pocas capas de grosor, sostenido por un tabique fibroso fuerte. En su unión con el cuello del diente, el epitelio del quiste se continúa con los escasos restos del epitelio del esmalte. Contiene un líquido amarillento, generalmente transparente. No obstante, la metaplasia del epitelio escamoso que reviste el quiste puede hacer que se produzcan queratina y mucina, lo que proporciona al contenido del quiste un carácter mucoso o pastoso. Estos quistes derivan del folículo dental del diente no erupcionado y son uniloculares.

Como su nombre indica, los **quistes periodontales laterales** se sitúan a un lado del diente. Generalmente son asintomáticos y se detectan en radiografías dentales casuales en forma de lesión osteolítica redondeada separada y por fuera de la raíz de un canino o un premolar. El quiste está revestido por un epitelio escamoso no queratinizado, rodeado por un tabique fibroso.

El **quiste inflamatorio** más importante es el **quiste radicular.** Es mucho más frecuente que los quistes del desarrollo y generalmente se producen en adultos asociado a caries dental de la dentadura permanente. Generalmente afecta a los incisivos laterales superiores, tras la formación de un granuloma periapical a consecuencia de la caries. En la masa inflamatoria crónica crecen cordones de epitelio escamoso y la disolución central de las masas epiteliales provoca la formación del quiste. El tabique está normalmente inflamado y son frecuentes las hendiduras de colesterol, a menudo asociadas a células gigantes de cuerpo extraño. El diente afectado muere y el quiste puede persistir tras la extracción de la pieza. Al crecer el quiste inflamatorio crónico, puede erosionar el hueso circundante y producir una zona bien delimitada de radiotransparencia.

Los tumores derivados de tejidos dentarios precursores son raros

El tumor más frecuente derivado del epitelio odontogénico es el **ameloblastoma**. Es benigno y no metastatiza. Estos tumores suelen aparecer sobre todo en la mandíbula en adultos de edad media, la inmensa mayoría en el ángulo de la mandíbula. Son lesiones de crecimiento lento, que invaden localmente el hueso. La expansión tumoral suele separar los dientes y a veces los afloja. Están formados por islas de epitelio odontogénico, a menudo con un estroma fibroso mixto. El epitelio odontogénico forma islotes con células epiteliales ameloblásticas periféricas altas

que rodean un epitelio poco denso y que recuerda al retículo estrellado del diente en formación. Puede haber metaplasia escamosa, que es una fuente potencial de confusión con el carcinoma epidermoide invasivo. El tumor puede recordar radiológicamente a un quiste unilocular o multilocular.

La orofaringe es una localización frecuente de infecciones víricas y bacterianas (faringitis)

En la atención primaria es muy frecuente encontrar una orofaringe inflamada, irritada y enrojecida, generalmente a consecuencia de una infección vírica que también afecta a nasofaringe y laringe. Es un componente habitual del resfriado común, la gripe y otras infecciones víricas de las vías respiratorias altas, y suele ser intenso en la fiebre glandular (mononucleosis infecciosa).

La **faringitis bacteriana** es mucho más rara y suele ser secundaria a infección por estreptococos ß-hemolíticos; es una precursora importante de la **glomerulonefritis postestreptocócica aguda** y de la **fiebre reumática aguda**.

Es frecuente la hinchazón de las amígdalas palatinas por inflamación

El tejido linfoide asociado a la mucosa alrededor de la faringe (anillo de Waldeyer) consta de amígdalas palatinas, amígdala faríngea (adenoides) y tejido linfoide de la región submucosa del tercio posterior de la lengua (amígdala lingual). Como parte del sistema inmunitario, el tejido linfoide de estas zonas reacciona frente a una inflamación o infección regional en forma de hiperplasia linfoide. Los cambios son más fáciles de ver en las amígdalas palatinas; la **hiperplasia linfoide reactiva** es la causa más frecuente de tumefacción amígdala, especialmente en los niños y en los jóvenes, generalmente como respuesta a una faringitis vírica o bacteriana.

La **amigdalitis aguda** suele ser parte de una faringitis bacteriana aguda diseminada, generalmente secundaria a estreptococos ß-hemolíticos. Las amígdalas están hinchadas (*fig. 10.18*), enrojecidas por hiperemia de la mucosa y parcialmente cubiertas por un exudado inflamatorio agudo cremoso (amigdalitis parenquimatosa aguda). A veces hay puntos cremosos amarillentos diseminados por la superficie (amigdalitis folicular aguda), formados por gotas de pus que salen de las criptas revestidas de epitelio infectadas. La faringitis y la amigdalitis estreptocócicas agudas pueden complicarse con la formación de un absceso periamigdalino o, rara vez, con una celulitis diseminada del cuello (**angina de Ludwig**) o la formación de un absceso retrofaríngeo. La amigdalitis aguda puede también formar parte de una faringitis vírica intensa, por ejemplo, en la fiebre glandular y en algunas infecciones por adenovirus.

En los adultos, las amígdalas suelen disminuir progresivamente de tamaño y el componente linfoide se atrofia. Sin embargo, en algunos casos el elemento linfoide sigue siendo llamativo, asociado a criptas grandes llenas de queratina en las que existen numerosas colonias bacterianas (sobre todo de la especie *Actinomyces)*. A esto se denomina a veces **amigdalitis aguda,** aunque generalmente se considera que los gérmenes son comensales.

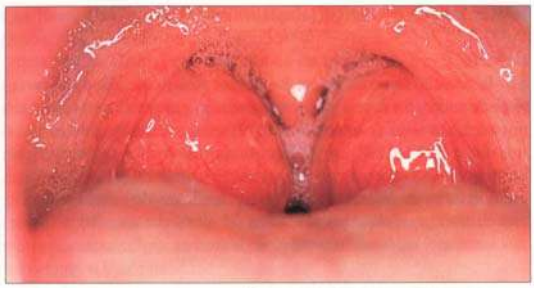


Fig. 10.18 Amigdalitis aguda.
Las amígdalas están muy hinchadas por la inflamación aguda y casi se juntan en la línea media.

La **faringoamigdalitis diftérica** (infección por *Corynebacterium diphteriae*) es actualmente muy rara debido a la vacunación. Se caracteriza por la presencia de un llamativo exudado inflamatorio agudo fibrinoso sobre las estructuras inflamadas (membrana diftérica). Con frecuencia produce asfixia obstructiva en niños y es responsable de la producción de una exotoxina bacteriana que afecta al corazón y al sistema nervioso.

Los tumores más frecuentes de las amígdalas son el carcinoma epidermoide escamoso y el linfoma maligno

En las amígdalas son muy raros los tumores benignos, siendo la may<> ría malignos. Los papilomas escamosos de la región amigdalar suelen ser protuberancias víricas benignas y aparecen en los pilares de las fauces más que en las amígdalas.

El **carcinoma epidermoide aparece** en forma de una masa o úlcera de bordes sobreelevados, generalmente en ancianos. El tumor invade lengua y fauces, y se disemina a los ganglios linfáticos cervicales precozmente. A menudo, una presentación tardía significa que la diseminación local y linfática está muy avanzada, y es imposible la extirpación quirúrgica completa.

Los **linfomas** de las amígdalas son casi siempre no hodgkinianos. La mayoría son lesiones de alto grado, que pueden aparecer en niños y adultos jóvenes; un menor número son lesiones de bajo grado, que tienden a afectar a pacientes ancianos. A veces existe linfoma asociado en el resto del anillo de Waldeyer o en el tracto gastrointestinal (linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosa; capítulo 11). El linfoma amigdalar tiene mejor pronóstico que el carcinoma epidermoide debido a su buena respuesta a la quimioterapia.

NARIZ Y NASOFARINGE

La nariz está recubierta por un epitelio cilíndrico ciliado de tipo respiratorio, bañado en el moco producido por numerosas glándulas secretoras de moco. Su superficie aumenta mucho gracias a la existencia de proyecciones óseas (cornetes) y a la presencia de senos comunicantes (maxilar, etmoidal, etc.) que se encuentran recubiertos por un epitelio idéntico.

En el techo de la cavidad nasal existe una zona de epitelio olfatorio especializado, responsable del sentido del olfato. La nasofaringe se comunica con el oído medio a través de la trompa de Eustaquio.

La piel de la nariz puede sufrir gran número de trastornos dermatológicos

La nariz puede sufrir muchos trastornos cutáneos relacionados con la exposición a la luz solar; y así, son frecuentes el carcinoma basocelular y la queratosis solar (véanse págs. 463 y 464).

Entre las enfermedades inflamatorias frecuentes están la rosácea y el lupus eritematoso discoide (véase pág. 497). La rosácea de la nariz puede provocar una desfiguración bulbosa denominada **rinofima**, sobre todo en varones ancianos.

Un síntoma frecuente es la aparición de nódulos duros y pálidos en la piel de la nariz. Las causas más frecuentes son:

- Hiperplasia nodular sebácea o adenoma sebáceo; la nariz es muy rica en glándulas sebáceas.
- Carcinoma basocelular; crece y con el tiempo se ulcera en el centro (*fig. 10.19*).
- Tricoepitelioma; tumor benigno de los folículos pilosos.

El único modo de distinguir un carcinoma basocelular de las demás lesiones, menos agresivas, es mediante la biopsia con escisión.

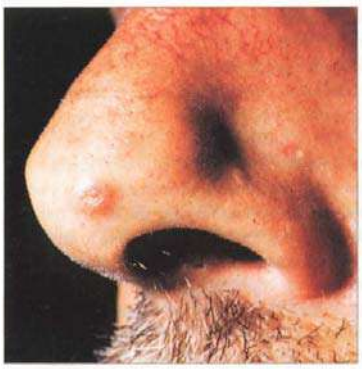


Fig. 10.19 Epitelioma basocelular de la nariz. Lesión característica, con bordes perlados sobreelevados y ulceración central.

Una deformidad estructural adquirida de la nariz es casi siempre consecuencia de un traumatismo

La mayoría de las fracturas nasales curan sin tratamiento alguno, pero ciertas complicaciones requieren tratamiento quirúrgico. Las complicaciones de la fractura nasal son:

- Formación de hematoma, con obstrucción nasal, riesgo de infección y posible hundimiento de la pirámide nasal cartilaginosa (**nariz en silla de montar**).
- Desviación del tabique por luxación del cartílago septal. Esto puede producir una obstrucción nasal importante.
- Desviación de la nariz, que es estéticamente desagradable.

El síntoma nasal más frecuente en la atención primaria es la rinitis

La rinitis (nariz obstruida, con secreción excesiva e irritada) suele deberse a infección o alergia.

La **rinitis infecciosa** suele ser de origen vírico, por ejemplo, resfriado común, gripe. Tras la necrosis vírica de las células del epitelio superficial se produce una exudación de líquido y moco a partir de la superficie lesionada. A continuación, el edema submucoso produce tumefacción, que puede obstruir parcialmente las estrechas vías aéreas.
En la rinitis alérgica, una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 frente a materiales inhalados como pólenes de flores y gramíneas, produce un exudado mixto seromucoso y un edema submucoso que ocasiona obstrucción nasal. En la rinitis alérgica, si el estimulo antigénico se mantiene durante muchas semanas, el edema submucoso puede persistir y agravarse. Puede desarrollarse una mucosa polipoide, tumefacta e irregular en la que se forman uno o más **pólipos nasales** (*fig. 10.20*), generalmente bilaterales.

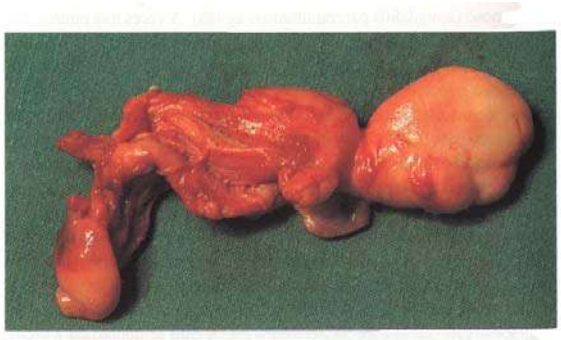


Fig. 10.20 Pólipo nasal extirpado.

Los pólipos nasales típicos son masas ovoides semitranslúcidas, de aspecto cremoso y superficie lisa. Histológicamente se caracterizan por un gran edema y un infiltrado disperso de células inflamatorias crónicas (incluyendo células plasmáticas); en los pólipos alérgicos suelen ser muy numerosos los eosinófilos.

En la rinitis aguda suele haber inflamación asociada del revestimiento de los senos

La **sinusitis maxilar aguda** es el tipo más importante de inflamación sinusal, mucho más que las sinusitis etmoidal y frontal. La inflamación de la mucosa alrededor del orificio de drenaje del seno maxilar puede impedir el paso de las secreciones del seno maxilar a la cavidad nasal, con estasis. La estasis de las secreciones maxilares predispone a la infección bacteriana secundaria, convirtiéndose el líquido maxilar retenido, que es normalmente seromucoso, en francamente purulento. En casos graves la infección puede extenderse hacia los senos etmoidales y frontales, con el riesgo de que la infección llegue a las meninges.

La sinusitis maxilar crónica puede aparecer tras una sinusitis aguda, una lesión crónica por inhalación o una obstrucción nasal

La imposibilidad de drenar el seno inflamado, incluso tras la resolución de la rinitis aguda que inició la inflamación aguda, produce sinusitis maxilar crónica, con engrosamiento e inflamación crónicos de la mucosa y acumulación persistente de líquido (*fig. 10.21*).

La inhalación crónica de material irritante puede deberse a exposiciones industriales, pero generalmente tiene que ver con el tabaco. La rinitis crónica y la sinusitis maxilar comienzan como una reacción tóxica alérgica, pero tienen tendencia a la infección bacteriana secundaria o a la exacerbación durante una infección vírica.

La obstrucción del drenaje del seno maxilar puede deberse a una desviación del tabique nasal o a la presencia de pólipos nasales.

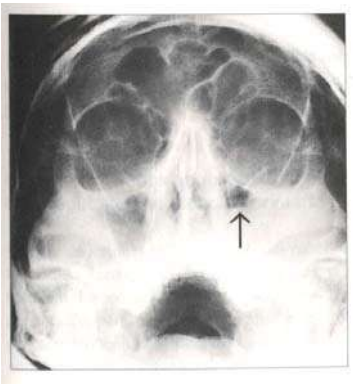


Fig. 10.21 Sinusitis maxilar. Esta radiografía, realizada para visualizar los senos maxilares, muestra un nivel líquido en el seno izquierdo (flecha) provocado por la retención de secreciones.

Las hemorragias nasales (epistaxis) y la pérdida del olfato (anosmia) son síntomas frecuentes

La submucosa nasal es muy vascular y las hemorragias nasales (epistaxis) son muy frecuentes. En la mayoría de los casos la causa es evidente, por ejemplo, traumatismos, sobre todo golpes en la nariz y vigorosos rascados con la uña y rinitis aguda (*fig. 10.22*). La localización más frecuente de las hemorragias es una pequeña zona del tabique anterior. Esta área es especialmente sensible por contener numerosas anastomosis submucosas (área de Little). No obstante, la repetición de hemorragias nasales puede indicar la existencia de alguna enfermedad importante subyacente.

La inflamación granulomatosa de la nariz es un trastorno importante en todo el mundo; la mayoría de los casos se deben a lepra, TB o infecciones micóticas, y se circunscriben prácticamente al tercer mundo. Sin embargo, la sarcoidosis puede afectar a la nariz (véase pág. 503), y una forma especial de vasculitis granulomatosa, la **granulomatosis de Wegener**, con frecuencia presenta lesiones nasales; la granulomatosis de Wegener se trata en detalle en el capítulo 8.

Enfermedad local	Área de Little (especialmente en la rinitis aguda) Traumatismos Neoplasias malignas nasales
Enfermedad sistémica	Telangiectasia hereditaria Hipertensión Diátesis hemorrágica, sobre todo, trombopenia

Fig. 10.22 Causas de epistaxis.

Obstructivas	Rinitis aguda y crónica (alérgica e infecciosa) Sinusitis aguda y crónica Pólipos nasales Tumores intranasales, benignos y malignos
Neurosensoriales	Traumatismos de la lámina cribiforme Traumatismos del lóbulo frontal Tumores del lóbulo frontal Tumores hipofisarios

Fig. 10.23 Causas de anosmia (pérdida del sentido del olfato).

Son raros los tumores benignos verdaderos de nariz y senos paranasales

La lesión que con mayor frecuencia se confunde clínicamente con un tumor maligno aparece en el vestíbulo nasal, justo por dentro del orificio nasal, a partir del epitelio escamoso del vestíbulo. Aunque se etiqueta clínicamente de «papiloma escamoso», su estudio histológico muestra que la inmensa mayoría de estas lesiones son verrugas víricas idénticas a las cutáneas.

Entre los tumores benignos más frecuentes están los **hemangiomas** (llamados **pólipos sangrantes**). Suelen localizarse en el tabique y causan epistaxis de repetición. Algunas son lesiones vasculares inflamatorias crónicas que recuerdan a los granulomas piógenos de la piel.

El **angiofibroma juvenil** es un tumor raro que se da en niños y jóvenes varones. Suele localizarse en la nasofaringe y no en la nariz. Durante la pubertad estas lesiones pueden crecer con rapidez, simulando un tumor maligno por su rápido crecimiento y tendencia a erosionar el hueso. A menudo se ulceran y se manifiestan por hemorragias.

El **carcinoma de células transicionales** y el **papiloma** invertido se dan en adultos. Aunque son benignos, tienden a recidivar y son difíciles de erradicar. Pueden malignizarse, aunque esto es raro.

Los tumores malignos más frecuentes de la nariz y los senos son los carcinomas epidermoides y de células transicionales

La localización más frecuente de tumores malignos en la cavidad nasal es la región anterior, cerca de los orificios nasales; generalmente son carcinomas epidermoides. Más hacia atrás aumenta la proporción de carcinomas de células transicionales (*fig. 10.24*). Los tumores malignos de los senos son más frecuentes en el seno maxilar, aunque algunos aparecen en el etmoidal.

Los principales efectos de los tumores de nariz y senos nasales se deben a invasión local, a menudo con destrucción de los pómulos, el paladar y, con mayor peligro, la órbita.

También puede darse el melanoma maligno, sobre todo en adultos y ancianos; en la nariz suelen ser muy pigmentados.

La nasofaringe es una localización importante de tumores malignos

La nasofaringe es la parte de la faringe situada inmediatamente por detrás de las fosas nasales. Está recubierta por epitelio cilíndrico de tipo respiratorio y existe una cantidad considerable de tejido linfoide en la submucosa, que forma parte del tejido linfoide asociado a las mucosas (TLAM). En los adultos es frecuente la metaplasia escamosa, por lo que gran parte del epitelio se convierte en escamoso. El carcinoma de la nasofaringe es especialmente frecuente en China, donde suele corresponder a un carcinoma epidermoide o indiferenciado. Dado que la nasofaringe es un lugar inaccesible, estos tumores pueden permanecer pequeños y desapercibidos hasta que se extienden a los ganglios linfáticos cervicales (*fig. 10.25*). La inmensa mayoría de los pacientes con carcinoma nasofaríngeo presentan metástasis ganglionares al descubrirse la enfermedad. Una de las características histológicas de los carcinomas epidermoides y anaplásicos es la presencia de abundante tejido linfoide en el estroma.

En la nasofaringe aparecen también linfomas malignos, presumiblemente a partir del tejido linfoide submucoso que forma parte del anillo de Waldeyer.

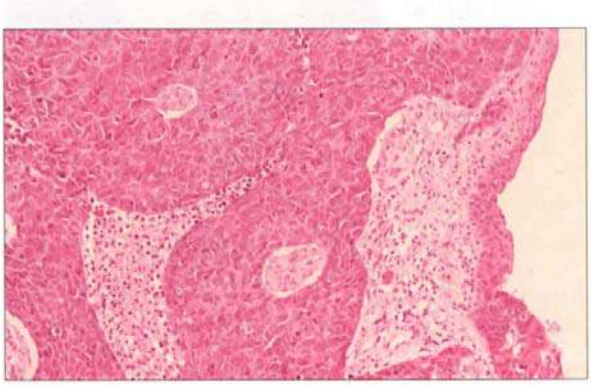


Fig. 10.24 Carcinoma nasal de células transicionales.
El tumor está formado por epitelio respiratorio transicional y produce masas muy invasivas.

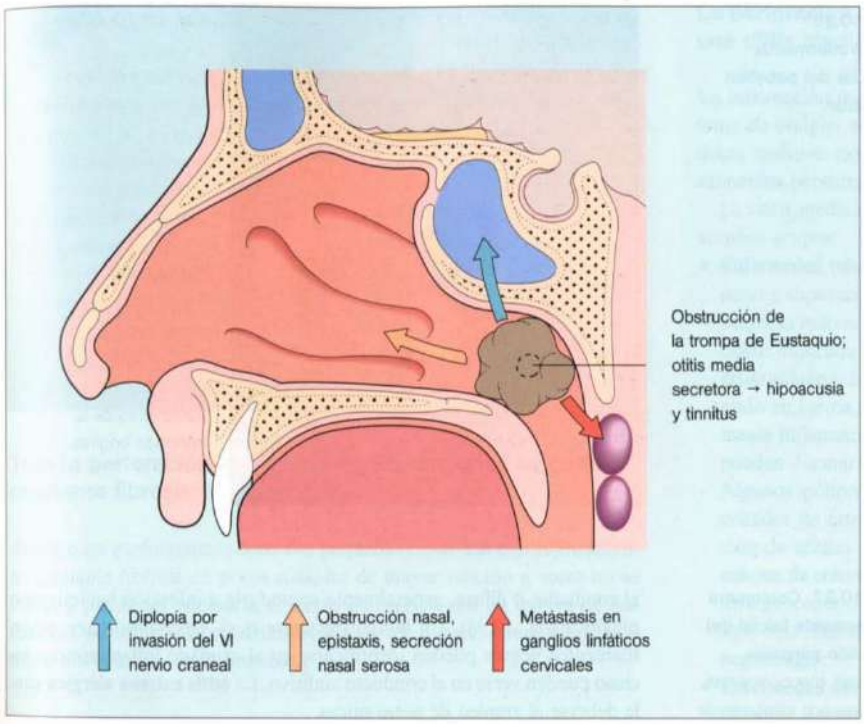


Fig. 10.25 Síntomas clínicos y complicaciones del carcinoma nasofaríngeo.

PATOLOGÍA DEL OÍDO

Las malformaciones congénitas del pabellón auricular son muy frecuentes

Las malformaciones congénitas del pabellón auricular que resultan más frecuentes se tratan en la sección de patología auricular infantil (véase pág. 212).

Las enfermedades adquiridas del pabellón auricular son frecuentes en atención primaria

Una de las lesiones más frecuentes del pabellón auricular es el **queloide,** un nódulo duro que se forma en la dermis, por lo general tras un traumatismo. La localización más habitual es el lóbulo de la oreja, tras una perforación para ponerse pendientes, sobre todo en muchachas de origen afrocaribeño. Los intentos de extirpación quirúrgica de estos feos nódulos suelen ir seguidos de otros aún mayores.

Los **traumatismos del pabellón auricular** suelen deberse a golpes vio lentos recibidos en caso de agresión corporal o de su equivalente social-mente aceptable, el boxeo. La lesión más frecuente es un hematoma tenso y doloroso a la palpación, cuya resolución incompleta produce una distorsión física del pabellón auricular (**oreja en coliflor**).

Las **enfermedades inflamatorias de la piel** afectan sobre todo al dorso y al surco posterior del pabellón. La más frecuente es el eccema atópico, sobre todo en niños con predisposición atópica. La inflamación cutánea alrededor del orificio auricular suele ser un síntoma de una otitis que afecta a todo el conducto externo.

La **condrodermatitis nodalar del hélix** aparece en forma de una úlcera resistente al tratamiento y a menudo dolorosa a la palpación, generalmente en el hélix (*fig. 10.26*). Es más frecuente en ancianos y puede presentarse una degeneración del cartílago del pabellón bajo la zona ulcerada. Su causa es desconocida, pero podría ser isquémica.

Los **tumores y lesiones pretumorales** se dan sobre todo en ancianos. Suelen ser carcinomas epidermoides (*fig. 10.27*) o epiteliomas basocelulares (ambos con tendencia a constituir lesiones únicas) o queratosis solares o actínicas (que pueden ser múltiples). Estas lesiones se estudian en el capitulo 21.

Fig. 10.26 Condrodermatitis nodular del pabellón auricular.

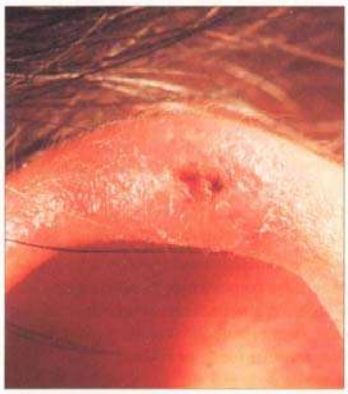


Fig. 10.27 Carcinoma epidermoide inicial del pabellón auricular. En fases precoces estas lesiones son clínicamente muy similares a las de la condrodermatitis nodular, siendo necesaria la biopsia para distinguirlas.

Las alteraciones más frecuentes del conducto auditivo externo son la retención de cera y la inflamación

La retención de cera con hipoacusia de conducción (véase pág. 211) es una molestia que se consulta con frecuencia al médico de cabecera. La situación suele empeorar por los intentos ineficaces de eliminar la cera empleando cuerpos extraños como bastoncillos de algodón.

Hay dos tipos de inflamación del conducto auditivo externo (**otitis externa**). La inflamación puede ser **localizada**, debida a un forúnculo en el conducto, o **difusa**, generalmente secundaria a infección bacteriana o micótica (*fig. 10.28*). Un hongo frecuente es el *Aspergillus Níger*, cuyos filamentos negros pueden identificarse en el exudado inflamatorio e incluso pueden verse en el conducto auditivo. La **otitis externa alérgica** suele deberse al empleo de gotas óticas.

En el conducto auditivo externo pueden aparecer verrugas víricas, epiteliomas basocelulares y carcinomas epidermoides, todos ellos muy infrecuentes.

Fig. 10.28 Otitis externa. El orificio auditivo externo está inflamado y cubierto por un exudado escamoso, que se extiende al pabellón auricular. Algunos de los cambios del pabellón se deben a una otitis alérgica superpuesta, en respuesta a unas gotas antibióticas administradas por el tratamiento de la infección original.

La perforación de la membrana timpánica suele deberse a infecciones del oído medio, aunque a veces es producida por un traumatismo

La membrana timpánica (o tímpano) es una estructura con tres capas: la central, formada por tejido conectivo fibrocolágeno con numerosas fibras elásticas, está recubierta por su cara externa por un epitelio escamoso estratificado que se continúa con el del conducto auditivo externo, y por su cara interna por un epitelio cúbico bajo que se continúa con el que reviste el oído medio.

La **infección** (generalmente una **otitis media aguda**) es la causa más importante de perforación, especialmente en niños. Con menor frecuencia ésta puede deberse a traumatismos, por ejemplo, los producidos al intentar extraer cuerpos extraños. La mayoría de las perforaciones centrales del tímpano (*fig. 10.29*) curan espontáneamente.

Las complicaciones más importantes de una perforación central son: predisposición a infecciones recidivantes del oído medio (otitis media), con disminución de la audición, y falta de cicatrización.

Tras la perforación la mayoría de los tímpanos se curan mediante fibrosis

Aunque las perforaciones centrales pequeñas cicatrizan espontáneamente mediante fibrosis en pocos días, las de mayor tamaño a veces no se curan y puede ser necesario el cierre quirúrgico con un injerto de fascia. Las perforaciones cicatrizadas suelen verse como zonas blanquecinas o adelgazadas en el tímpano.

Fig. 10.29 Imagen otoscópica de una perforación central del tímpano.

La otitis media aguda es una causa importante de otalgia e hipoacusia transitoria en niños

En los niños, las infecciones de las vías respiratorias altas se acompañan con frecuencia de inflamación aguda del revestimiento del oído medio y del revestimiento interno de la membrana timpánica. Puede producirse una infección bacteriana secundaria, con lo que aumenta el riesgo de perforación central de la membrana timpánica. Los niños son especialmente sensibles, probablemente porque la estrecha trompa de Eustaquio puede ser obstruida en su extremo inferior por el tejido linfoide submucoso hiperplásico (adenoides).

Las principales complicaciones de la otitis media aguda son: perforación persistente del tímpano, otitis media supurativa crónica tubotimpánica, **o**titis **m**edía con **d**errame (OMD u «oído de pegamento») y mastoiditis aguda.

Actualmente la mastoiditis aguda es rara

En la era preantibiótica era frecuente la infección bacteriana secundaria a una otitis media vírica, que producía otitis media supurativa aguda con riesgo de diseminación de la infección bacteriana a las celdas aéreas mastoideas; desde esas celdas, la supuración podía extenderse al cerebro y causar meningitis y abscesos cerebrales. Actualmente esto es muy infrecuente.

La perforación permanente del tímpano suele producir una otitis media supurativa crónica

La inflamación crónica recurrente del oído medio es una causa importante de otalgias crónicas, sordera y supuración persistente por el conducto auditivo externo. Suele afectar a personas con una perforación timpánica persistente.

La otitis media supurativa crónica (OMSC) suele subdividirse en dos amplios grupos:

- **Enfermedad tubotimpánica,** con perforación de la parte tensa del tímpano y supuración habitualmente copiosa y mucopurulenta. El revestimiento mucoso del oído medio está crónicamente inflamado con un denso infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, lo que provoca engrosamiento y formación de tejido de granulación inflamatorio, a menudo en forma de **pólipos de granulación inflamatorios cónicos**. Estas masas inflamatorias protruyen a través de la perforación timpánica y pueden formar grandes pólipos en el conducto auditivo externo. Algunos pólipos inflamatorios crónicos contienen gran número de cristales de ésteres de colesterol, a menudo rodeados por una reacción de células gigantes de cuerpo extraño; a esto se denomina **granuloma de colesterol**. El origen del colesterol es desconocido, pero podría proceder de los eritrocitos, ya que los granulomas de colesterol son más llamativos en las otitis medias en las que ha habido hemorragia.
- **Enfermedad aticoantral,** donde la perforación se localiza en la región del ático timpánico y suele asociarse normalmente a la formación de un **colesteatoma**. La enfermedad aticoantral también se asocia a un mayor riesgo de complicaciones importantes, por ejemplo, absceso cerebral y otras infecciones intracraneales.

El colesteatoma es una enfermedad importante del oído medio

El colesteatoma es un tipo de quiste epidermoide. Suele localizarse en el receso epitimpánico (ático) y en el antro mastoideo, extendiéndose con frecuencia hacía la apófisis mastoides. Su patogenia exacta es controvertida, pero suele asociarse a una perforación aticoantral del tímpano. Se trata de una estructura quística recubierta de epitelio escamoso (*fig. 10.30*) que produce constantemente queratina. Esto provoca una expansión de la lesión, con la consiguiente lesión de las pequeñas estructuras de la cavidad.

La zona puede ser colonizada por bacterias saprofitas gramnegativas, que probablemente estimulan aún más la formación de queratina. La masa queratinosa en crecimiento, que se encuentra rodeada de epitelio escamoso estratificado, puede erosionar el hueso y destruir laberinto, celdas aéreas mastoideas y nervio facial. Incluso puede erosionar la base de la fosa craneal media. Aunque no son neoplásicos, los colesteato mas tienen los mismos efectos que un tumor benigno de crecimiento lento.

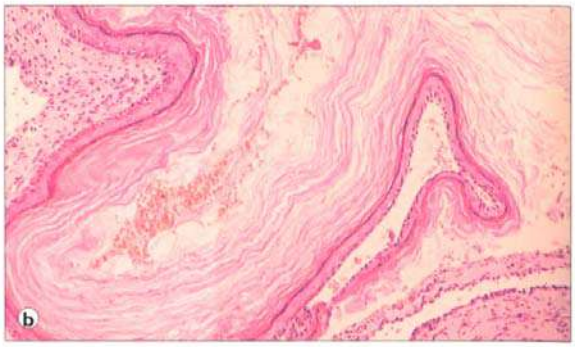


Fig. 10.30 Colesteatoma.
En la imagen otoscópica el colesteatoma (a) se observa cómo una masa blanquecina irregular. La histología (b) muestra una masa quística de queratina, recubierta por epitelio escamoso queratinizante.

La OMD (oído de pegamento) infantil suele asociarse a infecciones de las vías respiratorias

En la otitis media con derrame (OMD), se acumula un líquido mucoide en la cavidad del oído medio por no poder drenar a través de la estrecha trompa de Eustaquio del niño. Esto se asocia posiblemente a una obstrucción de la trompa inferior por hiperplasia reactiva del tejido linfoide adenoideo.

El liquido es estéril y a menudo denso y viscoso, por lo que recuerda a un pegamento liquido pardogrisáceo, de donde procede su denominación habitual de «oído de pegamento». Se asocia a hipoacusia de conducción con otalgia intermitente. Debido a la estasis del liquido dentro del oído medio, existe una predisposición a la otitis media supurativa aguda por infección bacteriana secundaria.

La timpanoesclerosis es una degeneración hialina de la submucosa timpánica. Se manifiesta por una zona blanquecina en media luna o por manchas con aspecto de tiza, y puede afectar a la membrana timpánica en asociación con la OMD. Es más frecuente tras la inserción de un drenaje en diábolo.

PUNTOS CLAVE:
Causas de hemorragia en el oído

- *Traumatismo del oído por un cuerpo extraño y por los intentos realizados para extraerlo.*
- *Rotura de un forúnculo.*
- *Pólipo inflamatorio crónico.*
- *Perforación traumática del tímpano.*
- *Fractura del cráneo del suelo de la fosa craneal media.*

La enfermedad primaria más importante de los huesecillos del oído medio es la otosclerosis

En la otosclerosis el hueso normal de los huesecillos auditivos es sustituido y engrosado por depósito de nuevo hueso esponjoso (véase pág. 476). La enfermedad, generalmente bilateral y que puede acabar en sordera, puede ser hereditaria. Afecta sobre todo a mujeres adultas. Suele comenzar en la cápsula ótica entre la cóclea y el vestíbulo y puede extenderse a la lámina y los brazos del estribo. Es la afección del estribo y la cóclea la que provoca la sordera.

Las dos enfermedades más importantes del oído interno son la enfermedad de Meniére y la hipoacusia neurosensorial

La **enfermedad de Meniére** posee tres componentes:

- **Tinnitus** (zumbido).
- **Vértigo paroxístico**.
- **Hipoacusia unilateral**.

Aunque inicialmente suele ser unilateral, hasta un 50% de los pacientes acaba desarrollando la enfermedad en el otro oído, a veces años más tarde. Su causa es desconocida, pero la alteración más importante es una distensión marcada del conducto coclear por exceso de líquido, por lo que la membrana de Reissner, que separa dos líquidos de composición diferente, se abomba hacía la rampa vestibular (*fig. 10.31*). Esta membrana puede romperse, lo que permite que se mezclen ambos líquidos. El estudio histológico de la enfermedad es difícil por las dificultades para obtener cóclea no traumatizada en el examen *post mortem*.

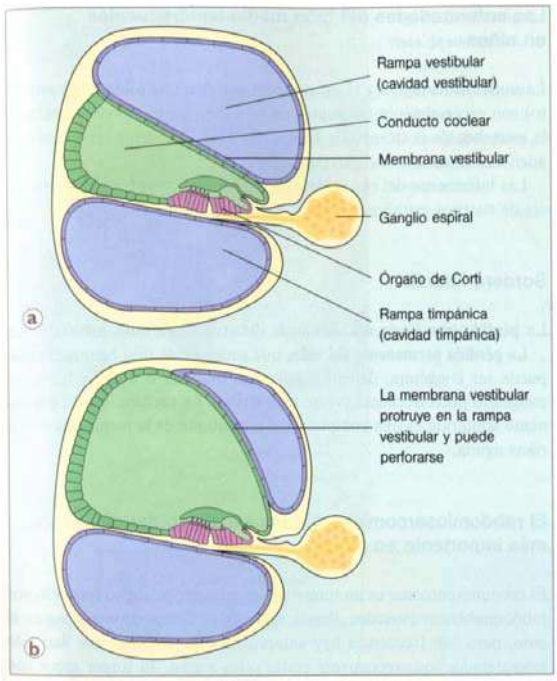


Fig. 10.31 Alteraciones de la enfermedad de Menière.
(a) Cóclea normal.
(b) Cóclea afecta.

Muchas enfermedades del oído se asocian a hipoacusia transitoria o permanente

La hipoacusia puede clasificarse en conductiva (generalmente secundaría a alguna alteración de los oídos externo o medio), neurosensorial (generalmente secundaría a alguna anomalía de oído interno, nervio auditivo o cerebro) o mixta (es decir, con rasgos tanto de hipoacusia conductiva como neurosensorial).

La hipoacusia conductiva se produce cuando las ondas sonoras no pueden transmitirse al oído interno

La hipoacusia conductiva es el tipo más frecuente de hipoacusia transitoria observado en atención primaria. En la mayoría de los casos se debe a la oclusión del conducto auditivo externo por cera y la audición mejora si se elimina aquélla con cuidado. Otras causas frecuentes de hipoacusia conductiva son:

- **Otitis aguda externa,** sobre todo si se acompaña de tumefacción y exudados importantes en orificio y conducto auditivo externo.
- **Otitis media aguda y crónica y sus complicaciones.** La acumulación de liquido en el oído medio en infecciones agudas y la inflamación crónica y formación de tejido de granulación en la otitis media crónica son causas importantes de hipoacusia conductiva. También son responsables de hipoacusia parcial la erosión por colesteatoma como complicación de una otitis media y la acumulación de material mucoide en la otitis media con derrame.
- **Barotrauma,** por ejemplo, tras lesiones por explosiones, puede producir hipoacusia transitoria. Esta hipoacusia puede ser permanente si resultan dañados los huesecillos del oído. La perforación de la membrana timpánica en las lesiones por explosión es potencialmente recuperable.
- **Perforación de la membrana timpánica causada por traumatismo o infección**.
- **Otosclerosis**.

Causas menos frecuentes de hipoacusia conductiva son malformaciones congénitas graves del pabellón auricular y del conducto auditivo externo, por ejemplo, la anotia.

La sordera neurosensorial se debe a lesiones del oído interno o de las vías nerviosas que transmiten los mensajes al cerebro

El tipo más frecuente de pérdida permanente del oído es la **presbiacusia**, un tipo de hipoacusia neurosensorial en ancianos. Se produce una disminución del número de células ciliadas (asociada a atrofia del tejido epitelial de la espira basal de la cóclea), atrofia de la estría vascular y pérdida de neuronas en los ganglios espirales, todo lo cual conduce a una hipoacusia neurosensorial progresiva. Este tipo de hipoacusia se caracteriza por pérdida y distorsión de los tonos agudos.

Las otras causas importantes de hipoacusia neurosensorial adquirida son:

- **Exceso de ruido.** Antes esto se debía a exposición industrial. Sin embargo, actualmente es cada vez más frecuente en jóvenes debido al uso de aparatos personales de estéreo a gran volumen.
- **Fármacos ototóxicos,** sobre todo aspirina y aminoglucósidos.
- **Postinfecciosa,** por ejemplo, hipoacusia congénita no hereditaria tras rubéola (actualmente rara), citomegalovitus y toxoplasmosis maternas. Tras una meningitis puede haber hipoacusia postinfecciosa no congénita, que es la causa más frecuente en niños.
- **El neurinoma acústico y los traumatismos craneoencefálicos** son causas importantes de hipoacusia neurosensorial en adultos.

Existen muchas causas de hipoacusia neurosensorial, de las que algunas corresponden a síndromes congénitos que quedan fuera de los objetivos de este libro.

Los tumores del oído son raros y afectan principalmente al oído externo

Ya nos hemos ocupado de los tumores del pabellón auricular (véase pág. 207). Tanto el **epitelio basocelular** como el **carcinoma epidermoide** pueden surgir en el epitelio del conducto auditivo externo y extenderse al oído medio.

El tumor primario más importante del oído medio es un **paraganglioma**. Se trata de un tumor neuroendocrino derivado del glomus yugular. Predomina en mujeres, sobre todo entre los 40 y 60 años. Son tumores de crecimiento lento que se manifiestan tardíamente con destrucción de los huesecillos y perforación del tímpano.

En niños, el **rabdomiosarcoma** es un tumor importante del oído (véase la sección siguiente).

El **schwannoma del nervio vestibulococlear** es una causa importante de hipoacusia unilateral. Al igual que el paraganglioma, es más frecuente en mujeres que en varones y suele aparecer entre los 30 y los 50 años.

ENFERMEDADES DEL OÍDO EN NIÑOS

Hay muchas malformaciones congénitas del oído

Hay muchas variaciones leves de la estructura del pabellón auricular, como la presencia de un pequeño abultamiento (tubérculo de Darwin) en el hélix, u oídos prominentes orientados hacia delante debido a malformación del antihélix (orejas de murciélago); estos casos requieren tratamiento quirúrgico por razones estéticas, pero no se asocian a morbididad significativa.

En la piel inmediatamente anterior al oído puede aparecer un pequeño nódulo o pólipo sobreelevado, situado delante del trago. Esta frecuente malformación, que se denomina **lóbulo accesorio**, contiene generalmente un pequeño islote de cartílago.

El **seno preauricular** es un hoyuelo persistente y minúsculo situado en la piel inmediatamente por delante del extremo del hélix. A veces contiene un pequeño tapón de queratina, que produce síntomas sobre todo si se infecta, con tumefacción y dolor, a menudo asociado a supuración acuosa o teñida de sangre. El hoyuelo puede ser la única manifestación en la superficie de un sistema ramificado bastante extenso, lo que dificulta la extirpación quirúrgica.

Las malformaciones graves del pabellón auricular (p. ej., ausencia congénita o presencia únicamente de estructuras rudimentarias) suelen aso ciarse a alteraciones del conducto auditivo externo y de estructuras del oído medio, y son consecuencia de un desarrollo alterado de los arcos branquiales primero y segundo. El oído interno suele ser normal.

Las enfermedades del oído medio son frecuentes en niños

La otitis media aguda y la otitis media con derrame (oído de pegamento) son especialmente frecuentes en niños, en parte a consecuencia de la estrechez de la trompa de Eustaquio y del abundante tejido linfoide adenoide en su extremo inferior.

Las infecciones del oído externo en niños suelen deberse a la presencia de cuerpos extraños.

Sordera infantil

La **pérdida transitoria del oído** suele deberse a una otitis media aguda.

La pérdida permanente del oído, que suele ser de tipo neurosensorial, puede ser congénita, debido a infección materna o a algún trastorno congénito poco frecuente (véase más arriba). La sordera infantil permanente adquirida es una complicación importante de la meningitis bacteriana aguda.

El rabdomiosarcoma es el tumor maligno del oído más importante en niños

El rabdomiosarcoma es un tumor pleomorfo muy maligno formado por rabdomioblastos estriados. Puede aparecer en forma de una masa en el oído, pero con frecuencia hay antecedentes de síntomas que han sido interpretados incorrectamente como otitis media. El tumor crece con rapidez y puede infiltrar los tejidos parafaríngeos y las celdas aéreas mastoideas, extendiéndose a veces hacía arriba hasta invadir cráneo y cerebro.

LARINGE Y ESTRUCTURAS RELACIONADAS CON ELLA

La laringe y las estructuras relacionadas con ella se muestran en las *figuras 10.32* y *10.33*.

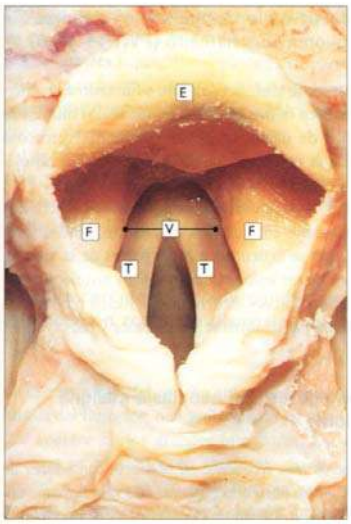


Fig. 10.32 Laringe vista desde arriba.
E = epiglotis
F = cuerdas vocales falsas
T = cuerdas vocales verdaderas
V = ventrículos

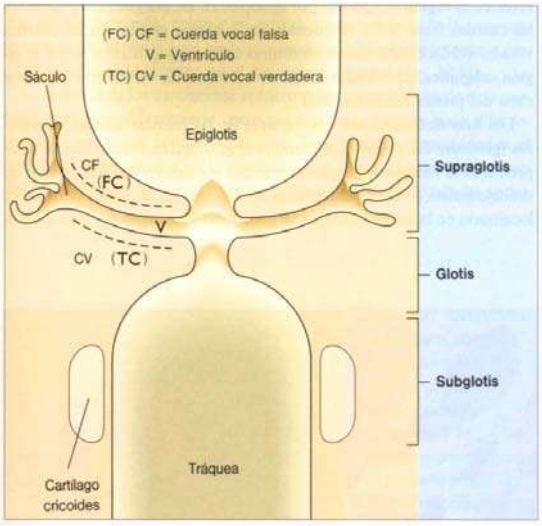


Fig. 10.33 Diagrama de la laringe con las regiones supraglótica, glótica y subglótica.
La supraglotis incluye epiglotis, cuerdas falsas, ventrículos y sáculos. La glotis abarca cuerdas vocales, comisuras anterior y posterior y apófisis vocales de los aritenoides. La subglotis es la zona situada por debajo de las cuerdas vocales verdaderas, hasta el borde inferior del cartílago cricoides.

Las regiones supraglótica y glótica suelen inflamarse con frecuencia en la faringitis aguda

Las infecciones víricas y bacterianas de la faringe afectan con frecuencia a las regiones supraglótica y glótica, produciendo ronquera y pérdida de voz transitoria. La infección suele extenderse a las regiones subglótica y traqueal, y quizás hasta los bronquios, produciendo Los e irritación traqueal. Este complejo sintomático, que se conoce como **infección de vías respiratorias superiores** (**IVRs**) es muy frecuente, aunque generalmente pasajero y trivial. Puede tener consecuencias importantes en niños pequeños y en ancianos o personas debilitadas.

En niños pequeños las vías aéreas pueden ser obstruidas por la inflamación de mucosa y submucosa (croup). La epiglotitis aguda, generalmente secundaria a infección por *Haemophilus influenzae,* puede producir una obstrucción fatal.

En ancianos y personas debilitadas el reflejo de la tos es poco potente y el material infectado no se expulsa del árbol traqueobronquial, por lo que puede pasar a pequeños bronquios y bronquíolos periféricos por influencia de la gravedad y producir **bronconeumonía** (véase pág. 162, cap. 9).

Actualmente son raras otras causas infecciosas de laringitis

La **difteria** es actualmente una causa rara de laringitis. Antes esta enfermedad era con frecuencia letal, debido a la formación de una gruesa membrana fibrinosa a lo largo de las vías aéreas, que provocaba asfixia.

La **tuberculosis** laríngea solía deberse a la expulsión de esputos contaminados a partir de un absceso apical cavitado en adultos con TB pulmonar abierta.

Las alteraciones inflamatorias de la laringe también pueden deberse a lesiones alérgicas y tóxicas

El **edema faringolaríngeo alérgico** puede presentarse en forma de reacción de hipersensibilidad de tipo 1 con compromiso vital, generalmente asociada a hinchazón del rostro (**edema angioneurótico**). También puede producirse broncoespasmo como parte de la misma reacción, lo que aumenta la intensidad de la asfixia.

La **laringitis tóxica aguda** es rara, pero se produce en ocasiones tras la inhalación de humos tóxicos (sobre todo de humos procedentes de materiales con poliestireno) aunque también puede deberse al efecto físico directo del calor. La exposición a humos tóxicos industriales es otra causa importante.

La **laringitis crónica** es frecuente sobre todo en grandes fumadores. En la laringe se presentan infiltrados inflamatorios crónicas, y puede producirse un adelgazamiento o un engrosamiento queratósico de la epidermis. Se considera factor predisponente para la aparición de un carcinoma epidermoide.

Los engrosamientos, nódulos y pólipos benignos de la laringe son una causa frecuente de ronquera

La laringitis crónica puede producir un engrosamiento permanente de la mucosa y submucosa laríngeas, sobre todo si existe una producción excesiva de queratina (queratosis del fumador).

Los llamados **nódulos del cantante** son pequeños nódulos lisos y redondeados situados en el punto nodal, en la unión entre el tercio anterior y los dos tercios posteriores de las cuerdas vocales (*fig. 10.34*). Aparece sobre todo en cantantes y profesionales que usan la voz, y están recubiertos por epitelio liso, con fibrosis en la submucosa.

El **edema inflamatorio difuso** (a veces **polipoide**) se debe a un patrón inhabitual de edema (**edema de Reinke)** con hialinización y hemorragias estromales ocasionales (*fig. 10.35*). Histológicamente se ve una llamativa degeneración fibrinoide del estroma. Las hemorragias pueden provocar la formación de hematomas, sobre todo tras una actividad vocal intensa.

Los **quistes laríngeos** son más frecuentes en los pliegues ariepiglóticos que en las cuerdas vocales verdaderas. Estas estructuras translúcidas, llenas de moco denso, son quistes de retención producidos por la obstrucción de los conductos de las glándulas mucosas.

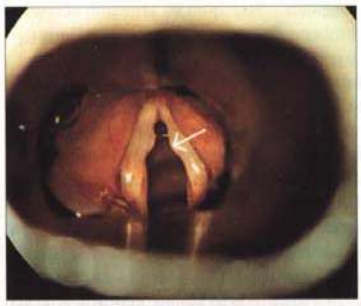


Fig. 10.34 Nódulos de cantante. Los nódulos (flecha) se sitúan en los puntos de contacto entre las cuerdas verdaderas.

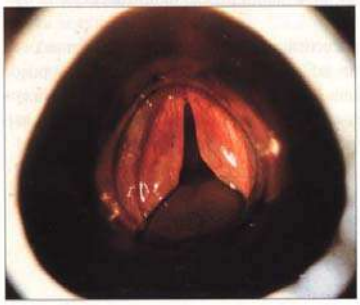


Fig. 10.35 Edema de Reinke. Tumefacción difusa de las cuerdas por edema de Reinke.

Los papilomas verrucosos de la laringe suelen deberse a infección por el papilomavirus humano (PVH 11 y 16)

En adultos el papiloma verrucoso suele ser solitario y limitado a las cuerdas vocales; su naturaleza vírica es menos evidente que en los niños. Clínicamente puede ser difícil de distinguir de un carcinoma verrucoso inicial (véase pág. 215) con el que presenta además similitudes histológicas.

Como su nombre sugiere, la **papilomatosis laringea juvenil** afecta casi exclusivamente a niños. Consiste en múltiples papilomas blandos y rosados en la cuerda vocal, que se extienden a otras partes de la laringe, a veces incluso a la tráquea. Estas lesiones tienen rasgos histológicos de verruga vírica (*fig. 10.36*). Son difíciles de erradicar y suelen requerir escisiones repetidas, ya que son habitualmente persistentes y recidivantes.

El carcinoma de la laringe es una neoplasia maligna importante en fumadores

El carcinoma de la laringe es más frecuente en hombres fumadores de cigarrillos y mayores de 40 años, pero está aumentando rápidamente entre las mujeres que fuman. Es un carcinoma epidermoide y puede aparecer en la **región subglótica**, por ejemplo, en los pliegues ariepiglóticos, las cuerdas falsas y los ventrículos, en la **región glótica**, en las cuerdas vocales verdaderas y en las comisuras anterior y posterior, o en la **región subglótica**, por debajo de las cuerdas vocales verdaderas y por encima del primer anillo traqueal.

Los más frecuentes son los tumores de las cuerdas vocales verdaderas (**glóticos**). Su pronóstico es mejor si se detectan pronto (un síntoma precoz es la ronquera, ya que las cuerdas vocales verdaderas poseen un drenaje linfático escaso, excepto en las comisuras). El tumor permanece localizado en la laringe durante largo tiempo y, excepto en tumores descuidados que han invadido ampliamente los tejidos locales, las metástasis en ganglios linfáticos son raras.

Fig. 10.36 Papilomatosis laríngea juvenil. Histología: engrosamiento verrucoso del epitelio, secundario al virus VPH.

Los **tumores supraglóticos** pueden extirparse sin tocar las cuerdas vocales. Sin embargo, como estas zonas son más ricas en linfáticos, las metástasis ganglionares son más frecuentes que en los tumores glóticos y pueden ser el síntoma inicial.

Los **tumores subglóticos** son los más raros y tienen mal pronóstico debido a su tardía presentación; sólo suelen dar síntomas cuando el crecimiento extenso y la diseminación local provocan estridor y afonía por afectación de las cuerdas vocales.

Algunos carcinomas epidermoides invasivos de la laringe aparecen en zonas de displasia intensa y carcinoma *in situ*

La displasia leve del epitelio laríngeo es un síntoma frecuente de la queratosis del fumador, o engrosamiento laríngeo hiperqueratósico crónico que aparece en los grandes fumadores. Las displasias más amplias e intensas se convierten en **carcinoma *in situ*** (*fig. 10.37*), con posibles pequeños focos sugestivos de microinvasión. Se discute sobre la proporción de carcinomas epidermoides invasivos que surgen en zonas preexistentes de carcinoma *in situ,* pero el sentido común parece sugerir que, al igual que en el colon y en otros lugares, existe en la laringe una secuencia de displasia leve, desplacía moderada, displasia intensa y carcinoma *in situ* que culmina en el carcinoma invasivo (*fig. 10.38*).

La mayoría de los carcinomas epidermoides invasivos son de tipo queratinizante bien diferenciado, pero pueden verse formas poco diferenciadas, a veces con células fusiformes. Una variante importante es el **carcinoma verrucoso** que suele afectar a una o ambas cuerdas vocales verdaderas. Clínicamente se manifiesta como un gran tumor papilar verrucoso, con todos los signos clínicos de malignidad. Sin embargo, histológicamente es muy anodino, y está formado por epitelio escamoso de aspecto benigno con hiperqueratosis. A pesar de esta inocente histología, estos tumores son localmente destructivos y requieren extirpación quirúrgica para prevenir una obstrucción mortal o destrucción laríngea. La metastatización es prácticamente desconocida, pero a veces se da tras intentos de tratamiento radiológico

Es importante que los estudiantes conozcan el diagnóstico diferencial de las tumoraciones cervicales

Un abordaje sencillo para el diagnóstico diferencial es el basado en la localización precisa de la tumoración en el cuello (*fig. 10.39*), junto con su textura (sólida o quística).

Por localización, las tumoraciones sólidas pueden dividirse en:

- **Relacionadas con la glándula tiroides,** por ejemplo, bocio multinodular, nódulo tiroideo solitario, carcinoma del tiroides, etc.
- **Relacionadas con la glándula salival submandibular,** por ejemplo, adenoma salival pleomorfo, sialadenitis crónica.
- **Relacionadas con los grupos de ganglios linfáticos cervicales.** Se presentan sobre todo en la cadena yugular y la región supraclavicular.
- **Relacionadas con la mandíbula,** por ejemplo, quistes mandibulares, abscesos y tumores de origen dental y óseo.
- **Relacionadas con la bifurcación carotídea.** Se trata casi siempre de un tumor neuroendocrino derivado del cuerpo carotídeo, el quemodectoma.

Los tumores o bultos relacionados con la glándula tiroides se estudian en el capitulo 14, los relacionados con la mandíbula en la página 202 y los relacionados con las glándulas salivales ya han sido estudiados en este capitulo.

Fig. 10.37 Carcinoma *in situ* de la laringe. La mucosa de las cuerdas vocales verdaderas está engrosada, y es irregular y granular, con un pequeño pólipo. El estudio histológico muestra displasia intensa del epitelio que la cubre. A simple vista no se observa invasión.

Fig. 10.38 Carcinoma epidermoide invasivo de la laringe. En esta pieza de laringectomía se aprecia una extensa sustitución de la cuerda vocal izquierda por tumor (**T**).

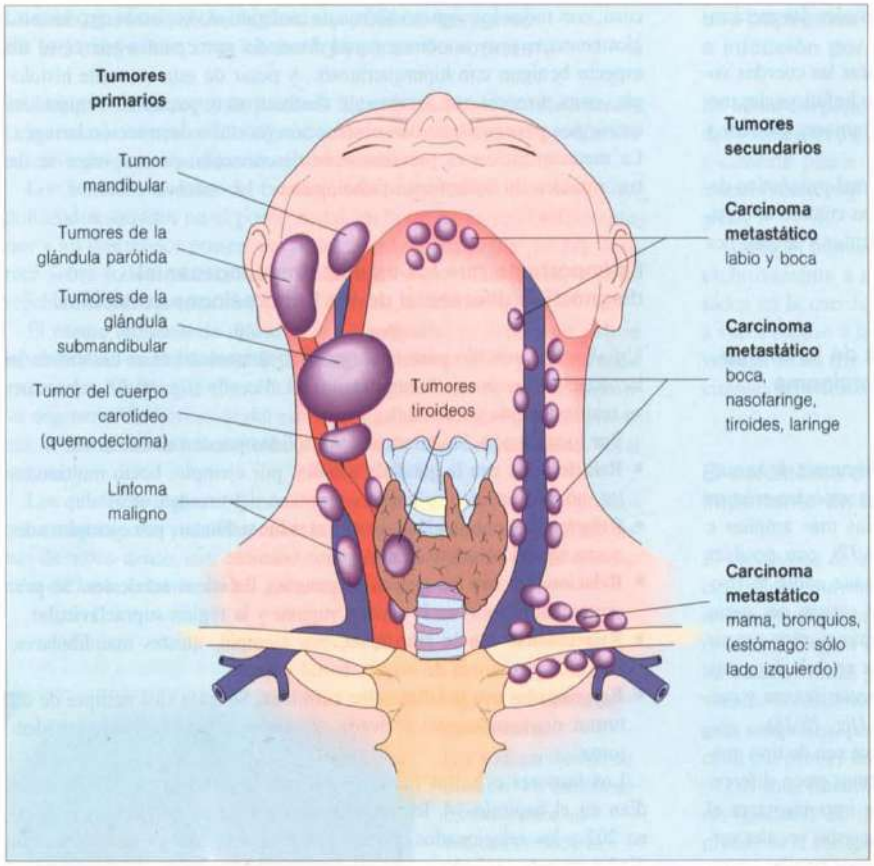


Fig. 10.39 Tumores cervicales.

Los ganglios linfáticos cervicales con frecuencia sufren una hiperplasia benigna como respuesta a infección e inflamación

Los ganglios linfáticos cervicales, especialmente los de la región yugular, responden a inflamaciones e infecciones locales con una hiperplasia reactiva, de patrón folicular o parafolícular (véase pág. 272, cap. 13). Las localizaciones más frecuentes de infección primaria son amígdalas, dientes, faringe, senos y, a veces, el oído. También puede producirse una tumefacción reactiva de los ganglios linfáticos ante una inflamación cutánea localizada, por ejemplo, en cuero cabelludo o detrás del oído. Tres importantes enfermedades pueden comenzar con tumefacción de los ganglios linfáticos cervicales.

La **mononucleosis infecciosa** (**fiebre glandular**) suele asociarse a inflamación intensa de las amígdalas. El diagnóstico de esta afección puede confirmarse buscando en sangre periférica células mononucleares atípicas y mediante la prueba de Paul-Bunnelí, aunque también puede diagnosticarse histológicamente si se extirpa innecesaria y tontamente un ganglio.

En casos de **tuberculosis cervical** los ganglios linfáticos suelen estar inflamados y haber perdido el brillo. Pueden ser ligeramente fluctuantes y en casos descuidados incluso se abren y supuran hacia la superficie («escrófula»). Su aspecto histológico es característico, con necrosis caseificante extensa. Siempre es aconsejable enviar parte de un ganglio tuberculoso extirpado para su cultivo, por si el germen causal fuera una micobacteria atípica o resistente al tratamiento.

La **toxoplasmosis** suele afectar a adultos jóvenes. La linfadenitis toxoplásica se estudia y expone en el capitulo 13 (véase pág. 273). Los pacientes con toxoplasmosis pueden presentar linfocitos atípicos circulantes, al igual que sucede con la mononucleosis infecciosa. En casos totalmente desarrollados la histología de los ganglios linfáticos es muy característica.

Los ganglios linfáticos cervicales son una localización frecuente de metástasis tumorales

Los ganglios yugulares son el punto de drenaje final de muchas de las estructuras mucosas de cabeza y cuello, así como de la piel de la cabeza y el cuero cabelludo. En consecuencia, son una localización frecuente de metástasis de carcinomas de labio, lengua, boca, nasofaringe, orofaringe, laringe, glándulas salivales y tiroides. Las maniobras de extirpación quirúrgica completa de tumores en estos lugares suelen incluir una disección en bloque de los ganglios linfáticos cervicales del lado afecto; pero si el tumor primario ha cruzado la línea media, también se resecan los ganglios del otro lado.

Los ganglios linfáticos supraclaviculares son una localización importante de metástasis de tumores primarios de bronquios, mama y (en el lado izquierdo) estómago (ganglio de Troisier).

La tumefacción de uno o más ganglios linfáticos en el cuello puede ser la primera manifestación de algunos tipos de linfoma maligno

El linfoma maligno, un tumor maligno primitivo de las células del sistema linfoide, se expone en el capítulo 13, por lo que no será considerado en detalle aquí. Un tipo de enfermedad de Hodgkin suele comenzar con linfadenopatía cervical.

Las tumoraciones quísticas o fluctuantes del cuello suelen presentarse en la línea media o a los lados

La lesión quística más frecuente e importante de la línea media es el **quiste del conducto tirogloso** (*fig. 10.40*). Se trata de un resto de la emigración del tiroides desde la parte posterior de la lengua hacia el cuello durante el desarrollo embriológico. Aparece en niños pequeños, a veces en forma de quiste, o bien como una fístula persistente; puede aparecer en adultos jóvenes, pudiendo entonces ser lesiones bastante grandes.

En ocasiones, un nódulo tiroideo es fluctuante y se diagnostica como «quiste tiroideo». Estos «quistes» son casi siempre adenomas benignos que muestran cambios degenerativos centrales.

La lesión quística lateral más frecuente e importante es el **quiste branquial** (*fig. 10.41*). Derivado de restos quísticos de los arcos branquiales, produce un abultamiento fluctuante difuso en la cara lateral del cuello, generalmente por debajo del ángulo de la mandíbula.

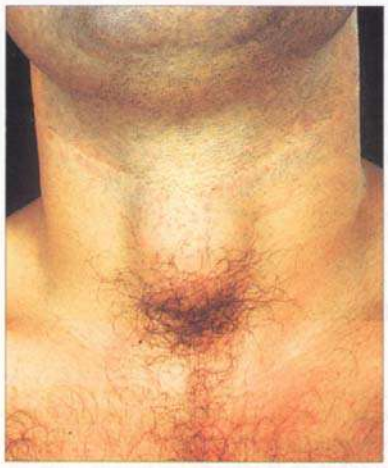


Fig. 10.40 Quiste del conducto tirogloso. Obsérvese su localización en la línea media.

Fig. 10.41 Quiste branquial. Obsérvese su localización lateral.

11

TUBO DIGESTIVO

En este capitulo se presenta la anatomía patológica de esófago, estómago e intestinos delgado y grueso. La anatomía patológica de boca y orofaringe se estudia en el capitulo 10.

ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN GASTRO ESOFÁGICA

Desde su origen en el cartílago cricoides hasta su terminación en la unión esofagogástrica, el esófago está normalmente revestido por un epitelio escamoso estratificado no queratinizante.

La pared esofágica contiene músculo estriado (en la parte superior) y liso (en la inferior). Es fundamental que el esfínter esofágico inferior sea competente para prevenir el reflujo de contenido gástrico al esófago.

La esofagitis por reflujo es la alteración más frecuente del esófago en la atención primaria

El reflujo de ácido gástrico hacia la porción inferior del esófago produce un dolor urente en el centro del tórax inferior o en el hipocondrio, conocido como pirosis.

Los factores predisponentes al reflujo ácido son aquellos que aumentan la presión intraabdominal, por ejemplo, exceso de comida, embarazo y malas posturas; y los que provocan laxitud o incompetencia del esfínter esofágico inferior, como, hernia de hiato (véase pág. 220), tabaco y consumo de alcohol.

El epitelio escamoso normal de la porción inferior del esófago es sensible a los efectos del ácido y, en consecuencia, resulta lesionado con cierta frecuencia. Pueden aparecer varias complicaciones, tales como las siguientes:

- **Esofagitis por reflujo.** La mucosa esofágica se inflama de forma aguda.
- **Ulceración péptica del esófago inferior.** Suelen aparecer pequeñas úlceras, que se hacen crónicas y se fibrosan.
- **Estenosis esofágica inferior.** La ulceración péptica crónica produce un engrosamiento fibroso progresivo de la pared del esófago inferior. La estenosis resultante dificulta la deglución.
- **Esófago de Barret.** El reflujo esofágico persistente produce metaplasia de la mucosa esofágica inferior, con sustitución del epitelio escamoso por un epitelio glandular formado por células cilíndricas altas (*fig. 11.1*). También recibe el nombre de **esófago recubierto de epitelio cilíndrico** (EREC).

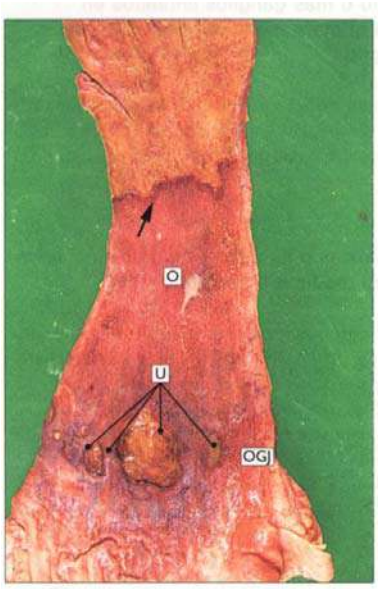


Fig. 11.1 Esófago de Barret. La mucosa del esófago inferior (**O**) ha sido sustituida por un epitelio cilíndrico más oscuro y presenta una zona de ulceración (**U**) en la unión gastroesofágica (UGE). La flecha señala la línea de unión anormalmente alta entre la mucosa cilíndrica y la epidermoide.

El esófago de Barret predispone al desarrollo de un adenocarcinoma

El esófago de Barret puede progresar de epitelio glandular metaplásico a displasia epitelial (con pleomorfismo e hipercromasia nuclear) y posteriormente a adenocarcinoma franco. El epitelio cilíndrico puede presentar rasgos de metaplasia intestinal, con un epitelio similar al del intestino delgado, o parecerse al de la región cardial del estómago proximal.

Los pacientes con esófago de Barret se mantienen bajo vigilancia mediante endoscopias y biopsias repetidas para detectar cambios neoplásicos precoces. Entonces es posible el tratamiento mediante cirugía esofágica antes de que haya invasión.

Es rara la esofagitis por causas distintas al reflujo

La esofagitis aguda puede deberse a agentes infecciosos o físicos. La infección bacteriana es muy rara, pero la infección micótica (principalmente por *Candida albicans)* es una causa importante de esofagitis erosiva grave, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.

Las infecciones víricas del esófago (especialmente por *Herpes simplex* y citomegalovirus) son cada vez más frecuentes en pacientes con SIDA o con un tratamiento inmunosupresor.

La esofagitis aguda también puede deberse a irradiación y a la ingestión de agentes cáusticos. Ciertas enfermedades cutáneas, como pénfigo, epidermolisis bullosa y síndrome de Behcet, pueden provocar ulceración esofágica, con extensa separación ampollosa del epitelio y la submucosa, que luego se erosiona.

Toda obstrucción esofágica produce dificultad para deglutir, la llamada disfagia

Hay cuatro tipos principales de lesiones que producen obstrucción:

- **Lesiones de la luz.** Cuerpos extraños tragados, especialmente en niños.
- **Lesiones de la pared.** Neoplasias o carcinomas esofágicos, fibrosis por inflamación crónica.
- **Lesiones externas a la pared.** Divertículos esofágicos, tumores mediastínicos (p,. ej., invasión por un carcinoma del pulmón).
- **Lesiones funcionales.** Acalasia (véase más adelante), enfermedad de Chagas, enfermedad de la neurona motora (véase pág. 415).

La obstrucción esofágica puede complicarse con reflujo del alimento hacia las vías aéreas, que produce neumonía por aspiración (véase pág. 165) y por malnutrición secundaria a la incapacidad de mantener una ingesta adecuada.

La acalasia esofágica se debe a una inervación anormal

En la acalasia, la falta de contracción muscular coordinada y la relajación del extremo inferior del esófago provocan una retención del bolo alimenticio, debido a los espasmos peristálticos y a la perezosa relajación del esfínter gastroesofágico. Esta enfermedad suele aparecer en la edad adulta. Con el tiempo el esófago se dilata enormemente (megaesófago). Su causa es desconocida, aunque se ha observado una reducción del número de células ganglionares del plexo muscular en casos de larga evolución. Esta enfermedad predispone a desarrollar carcinoma del esófago.

La disfagia es frecuente en medicina primaria

Aunque las causas más importantes de disfagia son estenosis esofágica, acalasia y tumores malignos, no son, sin embargo, las más frecuentes.

En la medicina primaria, las quejas de dificultad para deglutir y de sensación de nudo en la garganta son frecuentes en mujeres jóvenes y de mediana edad. La paciente describe una aparente obstrucción en la región cricoidea del esófago superior y el problema de deglución no se relaciona directamente con la ingesta alimenticia, sino que se experimenta sobre todo al tragar saliva y bebidas. Se denomina **globo faríngeo** y se asocia a espasmo del músculo cricofaringeo, identificable en el estudio con bario. Aunque probablemente es psicosomático en muchos casos, puede ser una manifestación de hernia de hiato, esofagitis por reflujo o ulceración péptica.

En Sudamérica, la infección por *Trypanosoma cruzi* provoca una enfermedad muy similar, con destrucción del plexo mientérico, denominada **enfermedad de Chagas**.

La perforación esofágica suele deberse a intervenciones médicas

La perforación de la pared esofágica es extremadamente grave ya que libera secreciones (incluidos jugos gástricos) al mediastino, produciendo una **mediastinitis**. Los pacientes presentan dolor torácico y desarrollan shock clínico. La radiografía de tórax puede mostrar aire en el mediastino.

La perforación suele producirse tras una instrumentación del esófago, por ejemplo, dilatación de una estenosis o endoscopia. El esófago inferior puede desgarrarse en el caso de vómitos de gran intensidad con el estómago lleno, con perforación y hemorragia de los vasos locales (desgarro de Mallory-Weiss).

Los tumores malignos más frecuentes del esófago son el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma

Hay una gran variabilidad geográfica en la incidencia del carcinoma esofágico, siendo especialmente frecuente en el Extremo Oriente, sobre todo en China y Japón. Estos tumores son más frecuentes en varones a partir de la quinta década, y pueden dividirse en dos tipos histológicos principales:

Los **carcinomas epidermoides** son más frecuentes en el esófago medio e inferior. Aparecen sobre todo en varones que han consumido mucho alcohol o que han fumado mucho, y puede ir precedido de un cambio displásico del epitelio. La enfermedad suele manifestarse tarde, cuando el tumor ya es lo bastante grande para comprometer la luz esofágica y producir disfagia. La diseminación a los ganglios linfáticos regionales es temprana y frecuente.

Los **adenocarcinomas** afectan sobre todo al esófago inferior, y surgen sobre zonas de metaplasia epitelial (esófago de Barret). Algunos adenocarcinomas pueden representar un carcinoma primario del estómago que ha infiltrado el esófago inferior. Estos tumores tienden a metastatizar a través de los linfáticos en fases más precoces que los carcinomas epidermoides.

El pronóstico de ambos tipos de carcinoma es malo, aunque algo mejor para el carcinoma epidermoide que para el adenocarcinoma, por responder mejor a la radioterapia. Menos del 10% de los pacientes sobreviven a los 5 años.

Los carcinomas epidermoides del esófago superior, localizados en la región poscricoidea, son muy raros y generalmente van unidos al síndrome de Plumnier-Vinson, más frecuente en mujeres de mediana edad y en ancianas.

Otros tumores primarios malignos raros del esófago son los melanomas malignos, los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas y los sarcomas.

Los tumores benignos del esófago son infrecuentes

La mayoría de los tumores esofágicos benignos, que son infrecuentes, son leiomiomas derivados del músculo liso de la muscular propia. Menos frecuentes son los tumores derivados de nervios, como schwannomas y neurofibromas. Producen nódulos esféricos lisos que se proyectan hacia la luz y suelen estar cubiertos por mucosa intacta a no ser que se hagan muy grandes, en cuyo caso puede producirse una ulceración de la mucosa distendida.

En la hernia de hiato el estómago se desplaza al tórax

La hernia de hiato, en la cual la parte superior del estómago se desplaza a través del hiato esofágico del diafragma hacia la cavidad torácica, es una entidad frecuente e importante.

Los pacientes suelen presentar síntomas de esofagitis de reflujo y puede haber una ulceración péptica en la parte intratorácica del estómago o en el esófago inferior. En la **hernia de hiato deslizante**, el estómago se hernia a través del hiato diafragmático por donde pasa normalmente el esófago inferior. En la **hernia de hiato paraesofágica**, el estómago protruye a través de un defecto separado y paralelo al esófago (*fig. 11.2*).

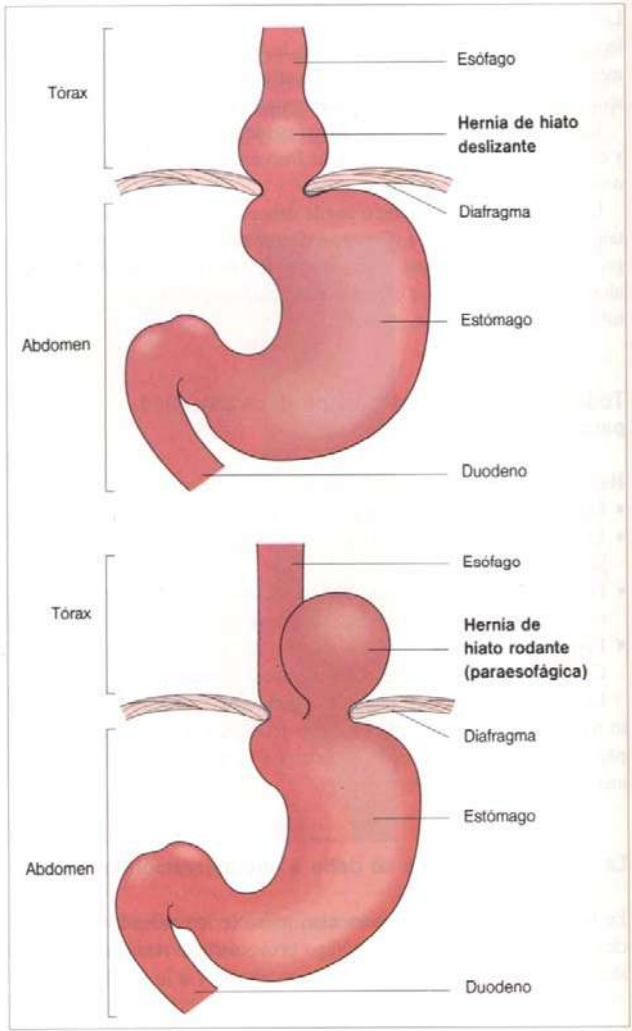


Fig. 11.2 Hernia de hiato.
(a) Hernia de hiato deslizante.
(b) Hernia de hiato paraesofágica.

Las varices esofágicas son una causa importante de vómitos hemáticos

En el extremo inferior del esófago el plexo venoso submucoso drena tanto hacia el sistema venoso sistémico como hacia el portal. Cuando la presión del sistema venoso portal es elevada, por ejemplo, a consecuencia de una hepatopatia difusa intensa de larga evolución, los conductos venosos submucosos del esófago se dilatan enormemente formando varices esofágicas, que pueden protruir ligeramente en la luz. La rotura de las varices o la ulceración de la mucosa que las cubre puede producir una hemorragia copiosa en esófago y estómago, que a menudo provoca vómitos hemáticos (**hematemesis**).

La causa más frecuente de varices esofágicas es la hipertensión portal asociada a la cirrosis hepática (véase cap. 12).

ENFERMEDADES DEL ESTÓMAGO

La mucosa gástrica tiene tres zonas: el **cardias**, que se halla junto a la unión esofagogástrica; el **cuerpo** (fundus), que contiene glándulas tubulares largas que segregan ácido y factor intrínseco, y el **píloro** (antro), que contiene la mayoría de las células secretoras de gastrina. Cada zona sufre distintos tipos de enfermedad.

La gastritis se caracteriza por una inflamación de la mucosa gástrica

Los cambios inflamatorios de la mucosa y la submucosa del estómago se conocen como gastritis, que puede ser aguda o crónica. Puede evaluarse mediante estudio endoscópico de la mucosa y confirmarse por biopsia.

La **gastritis aguda** se caracteriza por una inflamación aguda superficial de la mucosa gástrica. Suele deberse a la ingestión de productos químicos, siendo los más frecuentes alcohol, aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina.

La **gastritis erosiva aguda** se caracteriza por pérdida focal del epitelio gástrico superficial (*fig. 11.3*). Los pacientes presentan dispepsia con vómitos y, en ocasiones, si las erosiones son numerosas, puede haber hematemesis. Este patrón de gastritis aguda es producido por el shock, el estrés asociado a intensas quemaduras o la hipertensión intracraneal, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e ingestión aguda de gran cantidad de alcohol.

La gastritis ulcerosa necrotizante intensa se produce tras ingestión suicida de álcalis o ácidos fuertes.

Fig. 11.3 Gastritis aguda erosiva. En este estómago abierto se observa una gastritis aguda erosiva. La mucosa está hiperémica y los focos de ulceración superficial se reconocen como pequeñas áreas rojizas diseminadas llamadas **erosiones.**

La endoscopia ha demostrado que la **gastritis crónica** es más frecuente de lo que se creía y conlleva un riesgo reconocido de desarrollo de una neoplasia (véase pág. 223).

Hay tres patrones principales de gastritis crónica

1. La **gastritis asociada a *Helicobacter*** es la forma más frecuente a cualquier edad. Se asocia a la presencia de colonias bacterianas de *Helicobacter pylori.* Estos microorganismos colonizan la superficie del epitelio bajo la fina capa de moco. Su presencia se asocia a lesión epitelial y una reacción celular inflamatoria mixta aguda y crónica de la lámina propia y el epitelio superficial. El antro pilórico es la zona más afectada, pero también se observa en el fundus. Con frecuencia hay metaplasia intestinal, en la cual el epitelio gástrico normal es reemplazado por otro similar al del intestino delgado.

   Helicobacter es también muy importante en la aparición de inflamación y ulceración duodenal.

2. La **gastritis crónica autoinmune** se asocia a una enfermedad autoinmune (anemia perniciosa) y suele afectar a ancianos, en los que se produce una atrofia intensa de la mucosa. Los afectados presentan anticuerpos frente a células parietales gástricas (90%) y frente al factor intrínseco (60%). La lesión autoinmune de las células gástricas se asocia a disminución de la producción gástrica de ácido hidroclorhídrico (hipoclorhidria) y falta de absorción de la vitamina B_{12} de la dieta. La deficiencia de vitamina B_{12} interfiere con la eritropoyesis normal en la médula ósea y el paciente desarrolla una anemia macrocítica megaloblástica (anemia perniciosa) (véase cap. 13). Este patrón de gastritis suele afectar sobre todo al cuerpo gástrico.

3. La **gastritis reactiva**, también conocida como gastritis por reflujo, se produce cuando el líquido duodenal alcalino (que contiene bilis) refluye hacia la parte inferior del estómago. Es frecuente en personas con cirugía gástrica previa de la zona pilórica, que presumiblemente causa incompetencia del esfínter pilórico. Sin embargo, en la mayoría de los casos no existen antecedentes quirúrgicos y no se conoce la causa de la incompetencia. Este patrón de gastritis también se da tras la administración prolongada de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, siendo el factor común, probablemente, una lesión tóxica directa de la capa mucosa.

Diagnóstico de infección por *Helicobacter*

El diagnóstico de la infección por *Helicobacter* se establece mediante cuatro métodos principales:

1. **Prueba de urea en el aire espirado.** *Helicobacter* produce la enzima ureasa. Si se administra urea radiomarcada y existe ureasa de *Helicobacter,* puede detectarse CO_2 radiactivo en el aire espirado.
2. **Serología.** Pueden detectarse anticuerpos séricos frente a *H. pylori*.
3. **Histología.** Pueden observarse los microorganismos en el material de biopsia, sobre todo tras tinciones especiales.
4. **Cultivo.** *H. pylori,* que es un germen microaerofílico, puede cultivarse a partir de material de biopsia.

La ulceración péptica y la metaplasia intestinal son complicaciones de la gastritis crónica

En la gastritis crónica se desarrolla con frecuencia una **metaplasia intestinal** (especialmente en la forma autoinmune). El epitelio gástrico normal es sustituido por dos tipos de epitelio metaplásico; un patrón con células caliciformes, similar al del intestino delgado, y otro de células mucosas, similar al del antro pilórico.

La importancia de la metaplasia de intestino delgado reside en su predisposición a la transformación displásica, con posible transformación en carcinoma. Una parte importante de la asistencia médica de la gastritis crónica consiste en la biopsia endoscópica repetida para detectar cambios displásicos antes de que se desarrolle una neoplasia maligna.

La gastritis crónica también puede asociarse al desarrollo de una úlcera péptica.

Las úlceras pépticas pueden ser agudas o crónicas

La úlceras pépticas se deben a una lesión del revestimiento gástrico por las secreciones gástricas, sobre todo por el ácido.

Las úlceras pépticas agudas suelen producirse sobre zonas de gastritis erosiva y son favorecidas por las mismas circunstancias que la gastritis erosiva. Pueden originar hemorragias intensas, curar sin cicatrización o progresar hasta formar una úlcera péptica crónica. Son causa importante de úlceras pépticas agudas el estrés o shock intenso (p. ej. tras traumatismos o quemaduras importantes) con hipotensión la hipoxia aguda del epitelio superficial puede ser un mecanismo patogénico importante.

La histología y algunas de las complicaciones de las úlceras pépticas crónicas han sido expuestas en el capítulo 5.

Las principales localizaciones de la úlcera péptica crónica son el esófago inferior (secundaria a reflujo gástrico), el estómago (*fig. 11.4*), el duodeno y las bocas anastomóticas en la gastroenterostomía.

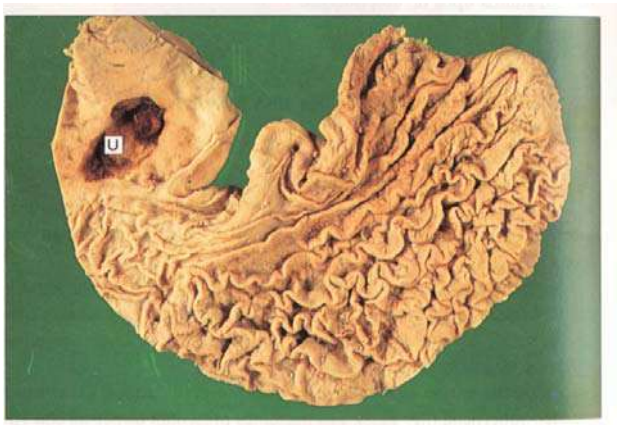


Fig. 11.4 Úlcera péptica crónica del estómago.
Se observa una gran úlcera péptica crónica (**U**) en el píloro. Las úlceras crónicas pueden ser de 1 a 7 cm de diámetro, o incluso mayores. Presentan bordes muy bien definidos sin elevación del epitelio que rodea el cráter ulceroso. El lecho de la úlcera está formado por tejido cicatricial fibroso, cubierto por tejido de granulación, exudado inflamatorio y restos necróticos. El cráter ulceroso suele penetrar en la muscular propia del estómago y la cicatrización completa de la úlcera produce una sustitución fibrosa del músculo, con reepitelización por encina de la cicatriz.

Las complicaciones más importantes de la úlcera péptica crónica son:

- **Hemorragia.**
- **Penetración.** La úlcera atraviesa todo el espesor de la pared gástrica o esofágica y penetra en tejidos subyacentes adheridos, sobre todo páncreas o hígado. La penetración del páncreas suele manifestarse clínicamente por dolor de espalda intenso.
- **Perforación.** Produce peritonitis.
- **Estenosis fibrosa.** Se presenta en la úlcera péptica del esófago; el engrosamiento fibroso producido al cicatrizar la lesión provoca obstrucción de la luz esofágica. En el estómago las úlceras pueden producir estenosis pilórica.
- **Transformación maligna.** Es extremadamente rara.

La ulceración péptica se debe al fracaso de los mecanismos protectores normales de la mucosa

La mucosa gástrica está normalmente protegida por una barrera mucosa que contiene glucoproteínas neutras resistentes al ácido e iones de bicarbonato neutralizantes. La ulceración péptica se produce cuando los mecanismos protectores son deficientes, y persiste a causa del ácido gástrico.

En el **esófago** la causa más importante de ulceración es el reflujo de las secreciones gástricas ácidas hacia la mucosa esofágica desprotegida, mientras que en la ulceración del **duodeno** el factor más importante es la hipersecreción de ácido gástrico. En el estómago los factores predisponentes a las úlceras pépticas son la regurgitación de la bilis por insuficiencia pilórica, la lesión epitelial superficial por infección por *H. pylori* y la lesión epitelial superficial por agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Se cree que otros factores, como gastritis crónica, tabaquismo y predisposición genética, participan en la patogenia, aunque los mecanismos son desconocidos.

El tumor más importante del estómago es el adenocarcinoma

El adenocarcinoma gástrico es más frecuente en hombres que en mujeres y aparece a partir de los 30 años, aunque su incidencia aumenta grandemente a partir de los 50.

Existe una gran variabilidad geográfica en la incidencia del cáncer gástrico; en comparación con Europa occidental y Norteamérica, parece más frecuente en el Lejano Oriente y en ciertas partes de Sudamérica y Escandinavia. Dadas las grandes variaciones en su distribución geográfica se han buscado factores etiológicos dietéticos, pero ninguno ha podido ser demostrado de forma fehaciente. Se ha achacado a la ingestión frecuente de alimentos ahumados y en salazón, sobre todo a la generación de nitrosaminas. Existe asociación con el grupo sanguíneo A.

Los pólipos gástricos deben ser biopsiados

Existen varios tipos de pólipos benignos en el estómago, todos ellos raros en comparación con la incidencia de carcinomas en esta región.

Los pólipos de la mucosa gástrica deben ser siempre estudiados mediante biopsia para descartar la presencia de un carcinoma. Los principales tipos son:

- Pólipos hiperplásicos, formados por la regeneración de la mucosa, generalmente en el borde de una úlcera.
- Pólipos adenomatosos, que son verdaderos tumores benignos del epitelio, de hasta 5 cm de tamaño. Presentan un riesgo del 25 al 70% de transformación maligna, pero son muy raros.
- Pólipos fúndicos, que son lesiones glandulares quísticas que aparecen sobre todo en mujeres.
- Pólipos hamartomatosos, que se dan en el síndrome de Peutz-Jeghers.

Otros tumores benignos del estómago derivan de tejidos mesenquimales. El más frecuente de ellos es el leiomioma, que aparece en forma de nódulos mucosos o intramurales y es habitualmente asintomático.

Las enfermedades que predisponen al desarrollo de carcinoma gástrico son gastritis atrófica crónica y los pólipos adenomatosos gástricos (véase más arriba). Entre los grupos de riesgo están los pacientes con gastritis crónica y metaplasia intestinal, los gastrectomizados con inflamación gástrica persistente y los pertenecientes a familias con tendencia a padecer cáncer gástrico (infrecuente).

La patogenia del carcinoma gástrico en fundus y antro se cree que sigue la secuencia de mucosa normal, gastritis crónica, metaplasia intestinal, displasia, carcinoma intramucoso y, finalmente, carcinoma invasivo.

Los carcinomas del cardias se asocian rara vez a gastritis crónica y pueden tener otra patogenia.

El adenocarcinoma gástrico posee tres patrones principales de crecimiento

El adenocarcinoma gástrico puede crecer de forma polipoide, ulcerativa o infiltrante difusa (*fig. 11.5*).

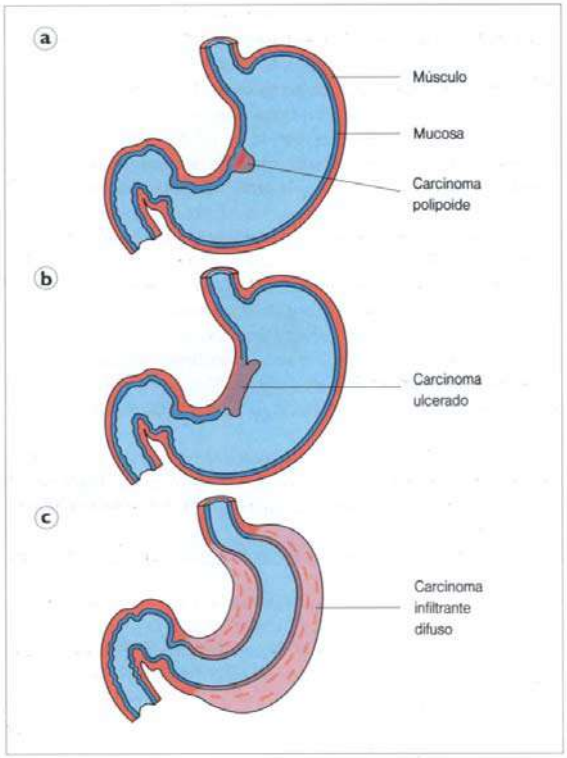


Fig. 11.5 Tipos de carcinoma del estómago.
(a) Polipoide. El tumor protruye hacia la luz gástrica.
(b) Ulcerado. Una placa engrosada y localizada, formada por carcinoma, sufre ulceración central que remeda una úlcera péptica benigna.
(c) Infiltrante difuso. Diseminación extensa del tumor por mucosa y submucosa, sin ulceración extensa. Esta infiltración difusa condiciona un estómago rígido e inexpansible («linitis plástica» o «estómago en bota de cuero».

El **tipo polipoide** tiende a manifestarse precozmente ya que, además de producir molestias gástricas, al hacer protrusión se traumatiza y sangra. De los tres tipos, es el que mejor responde a la extirpación quirúrgica y tiene mejor pronóstico.

El tipo más frecuente es el **carcinoma ulcerativo**. Típicamente la úlcera posee un borde sobreelevado y un fondo necrótico rugoso, y carece de los pliegues radiales que se ven en las úlceras benignas.

El **patrón infiltrante difuso** tiende a manifestarse muy tarde. El principal síntoma es una pérdida de apetito inespecífica, que puede deberse a la pequeña capacidad del estómago y a su imposibilidad de distenderse para llenarse de alimento. Dado que la ulceración superficial no es un rasgo llamativo, la hematemesis no es frecuente hasta los estadios finales. En el momento de presentación clínica generalmente existe ya diseminación metastática a ganglios linfáticos e hígado. De los tres tipos, este patrón de crecimiento es el de peor pronóstico.

Se ha empleado el término de **cáncer gástrico precoz** para describir tumores limitados a mucosa y submucosa. Dado que estas lesiones pueden tener metástasis, el término «precoz» puede ser engañoso. Estos tumores suelen ser de tipo polipoide y tienen mejor pronóstico que las otras formas.

Histológicamente, el adenocarcinoma del estómago se divide en dos tipos principales. El tumor de patrón intestinal está formado por un tejido adenoide y el carcinoma infiltrante difuso del estómago está formado por capas de células anaplásicas, muchas de ellas con una vacuola de mucina que desplaza el núcleo a un lado (células en anillo de sello).

El carcinoma gástrico se disemina a través de cuatro vías principales

El adenocarcinoma gástrico se disemina por vía local, linfática, hematógena y transcelómica.

La invasión directa a través de la pared del estómago produce extensión a las vísceras adyacentes.
La diseminación linfática (principal vía) es hacia los ganglios de las curvaturas gástricas mayor y menor, y después a otros grupos ganglionares. Es muy conocida la afección del grupo supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow, signo de Troisier).
La diseminación hematógena es frecuente a hígado, pulmón y cerebro. La diseminación a ovarios produce los tumores de Krukenberg (véase pág. 381).
La diseminación transcelómica a través del peritoneo provoca ascitis maligna.

El pronóstico del adenocarcinoma gástrico es malo en la mayoría de los casos. La tasa de supervivencia a los 5 años es baja y depende del estadio del tumor. Muchos de ellos están localmente avanzados en el momento del diagnóstico y presentan diseminación a ganglios o metástasis. El pronóstico tras la operación quirúrgica es de una supervivencia a los 10 años del 20% para el cáncer gástrico avanzado, pero del 90% para lesiones limitadas a mucosa y submucosa, como ocurre con los tumores polipoides pequeños.

Linfomas, tumores neuroendocrinos y sarcomas son tumores malignos raros del estómago

El linfoma gástrico representa alrededor del 3% de los tumores gástricos. Es un ejemplo de tumor del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), que será estudiado con otros en el capítulo 13.

Los sarcomas gástricos, que son principalmente leiomiosarcomas, representan menos del 2% de las neoplasias malignas gástricas. Los leiomiomas benignos, tumores más frecuentes, derivan del músculo liso de la pared del estómago y forman masas esféricas lisas recubiertas por mucosa distendida, pero intacta.

Patología molecular del cáncer gástrico

El cáncer gástrico se asocia a diversas anomalías genéticas moleculares relacionadas con oncogenes. Se ha propuesto que la acumulación de anomalías moleculares influye en la evolución del adenocarcinoma del estómago.

En carcinomas gástricos bien diferenciados suelen reconocerse varías anomalías:

- Inactivación del gen supresor tumoral p53.
- Activación de *c-met* un receptor del factor de crecimiento hepatocitario.

En carcinomas mal diferenciados existe:

- Amplificación de *Cerb-b2* una tirosincinasa de tipo receptor.
- Amplificación de *K-sam,* una tirosincinasa de tipo receptor.

El significado de estos hechos en relación con el pronóstico o tratamiento está aún en vías de investigación.

Los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides) del estómago son similares a los del intestino delgado (véase pág. 234).

ENFERMEDADES DEL INTESTINO DELGADO Y GRUESO

En el intestino son frecuentes los trastornos infecciosos

Los trastornos infecciosos intestinales son frecuentes y pueden ser causados por muchas clases de microorganismos.

- **Virus:** los rotavirus provocan el 50% de las diarreas infantiles y algunos casos en adultos. Los virus Norwalk representan el 30% de las gastroenteritis en adultos.
- **Bacterias:** algunas bacterias lesionan directamente el intestino (p. ej., *Salmonella typhi* y *Campylobacter jejuni*), mientras que otras producen enterotoxinas (p. ej., salmonelosis y *E. coli* enteropatógeno). La tuberculosis puede afectar al intestino, especialmente al íleon terminal. La infección por *Yersinia* puede provocar ulceración e ileítis. La infección por *Campylobacter* es la causa más frecuente de diarrea bacteriana y afecta sobre todo al colon.
- **Protozoos:** Giardia infecta al intestino delgado y provoca un síndrome de malabsorción. Criptosporidium y microsporidium pueden ser patógenos, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.
- **Hongos:** infección limitada prácticamente a pacientes inmunosuprimidos.
- **Helmintos:** la parasitación del intestino por helmintos está muy extendida, sobre todo en los trópicos. Muchos de los síntomas clínicos se deben a hipersensibilidad inmunológica que provoca síndromes de hipereosinofilia.

Las infecciones gastrointestinales son frecuentes en pacientes inmunosuprimidos, especialmente en el SIDA. La mayoría de los enfermos de SIDA presentan diarrea crónica que puede deberse a una gran variedad de gérmenes patógenos.

Algunas infecciones bacterianas producen lesiones por invasión

Varias infecciones bacterianas del intestino invaden la mucosa. Muchas producen diarrea con sangre y pus en las heces, lo que se denomina **disentería bacteriana**. Los principales gérmenes causantes de este tipo de infección son:

- ***Campylobacter*** que invade la mucosa de yeyuno, íleon y colon y produce ulceración e inflamación aguda.
- ***Salmonella typhi, S. paratyphi A, B y C,*** que se transmiten por alimentos y aguas contaminadas por las heces o la orina de un portador. En la infección por *S. typhi* los gérmenes proliferan inicialmente en el sistema reticuloendotelial. Se produce una bacteriemia secundaría y se ulceran la placas de Peyer. Los pacientes desarrollan fiebre, diarrea, esplenomegalia (75%) y un exantema cutáneo formado por manchas rosadas (50%).
- **Las infecciones por *Shigella*** afectan sobre todo a niños pequeños. El germen invade la mucosa del colon y del íleon distal y provocan ulceración mucosa, más evidente en colon sigmoide y recto.
- ***E. coli* enteroinvasivo y enterohemorrágico,** que producen una colitis hemorrágica similar a la de *Shigella*.

La mayoría de los casos de **tuberculosis intestinal** se deben a la ingestión de bacterias con los alimentos (habitualmente leche de vacas infectadas) o a la deglución de esputos infectados. La enfermedad afecta especialmente a íleon terminal y ciego, y provoca ulceración de la mucosa intestinal, engrosamiento fibroso de la pared y tumefacción de los ganglios linfáticos regionales, que desarrollan una inflamación granulomatosa caseosa.

La **enfermedad de Whipple** es una infección rara producida por un actinomiceto llamado *Tropheryma whippelii,* por una vía desconocida. Es una enfermedad multisistémica que afecta a hombres de raza blanca en la tercera y cuarta décadas de la vida, con malabsorción secundaria a afección del intestino delgado, linfadenopatia, artritis y síntomas del SNC.

Algunas bacterias producen enterotoxinas y causan enfermedad sin invasión

Las enterotoxinas bacterianas son causa de enfermedad en dos circunstancias. En la primera, la toxina se forma en los alimentos antes de ser consumidos y provoca vómitos y diarrea unas 12 horas después de su ingestión (p. ej., intoxicación alimentaria estafilocócica). En la segunda, las bacterias proliferan en el intestino tras su ingestión y producen toxinas que provocan trastornos intestinales; esta fase adicional de crecimiento hace que la enfermedad tarde unas 24 horas en manifestarse tras el consumo del alimento contaminado.

Salmonella enteritidis, S. typhimurium, S. hadar, S. virchow producen trastornos hidroelectrolíticos inducidos por enterotoxinas. La incubación dura 24-48 horas y originan una enterocolitis con diarrea y vómitos profusos que dura unas 48 horas.

Vibrio cholerae se adquiere a través de aguas contaminadas con heces. Los gérmenes proliferan en el intestino delgado y segregan una toxina que provoca una secreción descontrolada de liquido en el intestino, estimulada por AMPc, lo que ocasiona una diarrea acuosa de gran intensidad.

La enterocolitis pseudomembranosa es producida por una toxina de Clostridium que provoca necrosis mucosa

En la colitis pseudomembranosa, el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* produce una enterotoxina que necrosa la mucosa colónica. Esta enfermedad se asocia casi invariablemente a un tratamiento antibiótico, aunque otras enfermedades del colon que favorecen el sobrecrecimiento de clostridios también predisponen a su aparición (cirugía gastrointestinal, isquemia, shock, quemaduras). Los pacientes presentan fiebre, dolor abdominal y diarrea.

Giardia, Cryptosporidium y Entamoeba son los protozoos que causan infección intestinal con mayor frecuencia

Los protozoos más importantes capaces de producir infección intestinal son:

- ***Giardia lamblia,*** que es un protozoo flagelado adquirido a partir de aguas contaminadas. Infecta duodeno y yeyuno proximal y puede producir diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso o malabsorción.
- ***Cryptosporidiam parvum,*** que se adquiere a partir de aguas contaminadas, causa una enfermedad diarreica autolimitada que puede ser grave en pacientes con SIDA.
- ***Entamoeba histolytica,*** que se adquiere a través de agua o alimentos contaminados por sus quistes, produce colitis amebiana.

SÍNDROMES DE MALABSORCION

El intestino delgado proporciona un medio adecuado para la absorción de los nutrientes alimentarios. En la absorción participan cuatro elementos principales:

- El páncreas segrega a la luz intestinal enzimas digestivas que son necesarias para la degradación de macromoléculas.
- El hígado segrega ácidos biliares necesarios para la solubilización y absorción de las grasas.
- La mucosa está especializada en la absorción: los pliegues transversales de la mucosa y las vellosidades digitiformes proporcionan una gran superficie.
- En la mucosa existen enzimas, localizadas en el borde en cepillo, que hidrolizan moléculas grandes, especialmente azúcares complejos (p. ej., sacarasa y lactasa) para su absorción.

La ausencia de alguno de estos elementos altera la digestión de los alimentos y causa malabsorción. Esto se manifiesta por pérdida de peso, distensión abdominal y heces sueltas y voluminosas. Si no se absorbe la grasa, las heces son pálidas y malolientes, y normalmente flotan en el agua. La anemia es frecuente. Las principales causas de malabsorción se recogen en la *figura 11.6*.

Causas habituales
Insuficiencia pancreática (p. ej., pancreatitis crónica)
Enfermedad celiaca
Resección ileal
Infestación parasitaria intestinal
Causas frecuentes
Resección gástrica
Enfermedad de Crohn
Hepatopatía con taita de secreción de bilis hacía el intestino
Causas infrecuentes
Sobrecrecimiento bacteriano en asas ciegas o divertículos
Malabsorción postinfecciosa (esprúe tropical)
Enfermedad de las cadenas A
Giardíasis
Deficiencia de disacaridasas (p. ej., lactasa)
Abetalipoproteinemia
Linfangiectasia intestinal
Enfermedad de Whipple

Fig. 11.6 Causas de malabsorción.

Si el páncreas no produce o no segrega las enzimas hidrolíticas responsables de la degradación de los alimentos, los nutrientes no se absorben. Las causas más frecuentes son fibrosis quística, pancreatitis crónica, carcinoma del páncreas y cirugía pancreática. La causa más importante de malabsorción dependiente del intestino delgado en los países occidentales es la **enfermedad celiaca**; en el tercer mundo la causa más importante probablemente sea la **infestación masiva por helmintos** y **otros parásitos**.

La pérdida de superficie absortiva intestinal es frecuente y puede ser debida a numerosas enfermedades. La resección extensa de intestino delgado (p. ej., por infarto o enfermedad de Crohn) reduce mucho la superficie absortiva. La enfermedad de Crohn, en casos muy intensos, produce edema submucoso extenso y aplanamiento de la mucosa, lo que disminuye la superficie de absorción. Las enfermedades del íleon terminal impiden la absorción de vitamina B_{12}.

Sise altera la secreción de bilis, no pueden solubilizarse las grasas en el intestino, y se produce una malabsorción grasa, así como de las vitaminas liposolubles, A, D, E y K.

La lesión de los enterocitos intestinales hace que sean sustituidos por células indiferenciadas que no expresan las enzimas del borde en cepillo, como lactasa o sacarasa (deficiencia de disacaridasas). Por ese motivo, los disacáridos de la dieta no pueden degradarse y su presencia en el intestino provoca diarrea y sobrecrecimiento bacteriano. Esto puede ocurrir tras un episodio de diarrea infecciosa.

La ausencia congénita de disacaridasas también se da en lactantes, en ausencia de lesión mucosa, y es una causa de falta de crecimiento y desarrollo.

La enfermedad de Whipple es una causa rara pero importante de malabsorción, en la cual la mucosa está infiltrada por macrófagos repletos de organismos actinomicetales infecciosos.

La enfermedad celiaca se debe a hipersensibilidad frente a un componente del gluten

La enfermedad celiaca provoca atrofia de las microvellosidades intestinales a causa de una sensibilidad anormal al gluten, una proteína de la harina de trigo (**enteropatía por gluten**). La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, y en lactantes y niños es una causa importante de falta de crecimiento y desarrollo.

La enfermedad celiaca se debe a una respuesta inmunitaria frente a una proteína, la gliadina, que es uno de los componentes del gluten. Se presenta con mayor frecuencia en familiares de primer grado de los enfermos y se ha demostrado su asociación con la presencia de ciertos grupos HLA. Por ejemplo, existe una fuerte asociación con la presencia del antígeno HLA-B8, factor ligado también a una enfermedad cutánea ampollosa y pruriginosa, la dermatitis herpetiforme (véase pág. 460), que puede aparecer de forma concomitante con la enfermedad celiaca. En la mayoría de los casos se detecta la presencia de anticuerpos séricos antigliadina.

El diagnóstico se establece mediante biopsia de la mucosa del intestino delgado. Histológicamente, la lesión inmunológica produce un denso infiltrado linfocitario en la lámina propia y un aumento de los linfocitos intraepiteliales. Existe también una pérdida de la arquitectura vellositaria, que varia desde acortamiento (atrofia vellosa parcial) hasta aplanamiento completo (atrofia vellosa total) (*fig. 11.7*) y un aumento de la profundidad de las criptas, que producen más células epiteliales para compensar las pérdidas.

La eliminación total de gliadina de la dieta (dieta sin gluten) permite una recuperación progresiva de la estructura vellosa, que puede ser parcial o completa.

Las complicaciones a largo plazo de la enfermedad celiaca son el desarrollo de un linfoma primario de células T del intestino delgado y, rara vez, de un adenocarcinoma.

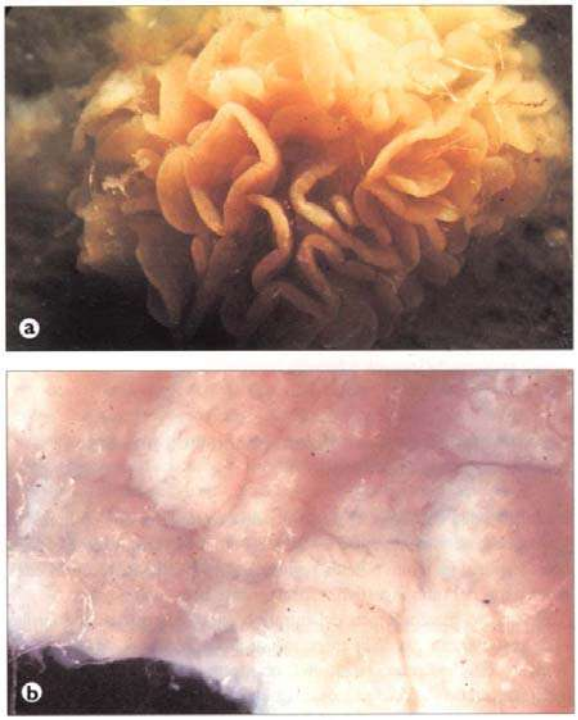


Fig. 11.7 Enfermedad celiaca
En (a) se observa el patrón normal de la superficie de la mucosa yeyunal visto a través de un microscopio de disección, en el que se ve una serie de crestas y proyecciones digitiformes. En la enfermedad celiaca la superficie se aplana, desarrollando un patrón de orificios crípticos en mosaico (b).

La malabsorción postinfecciosa se parece histológicamente a la enfermedad celiaca

Puede aparecer malabsorción durante al menos 2 meses en viajeros que regresan de zonas tropicales y que hayan sufrido un episodio de diarrea infecciosa. Se produce deficiencia de folato y vitamina B_{12}, además de pérdida de peso. La investigación muestra atrofia vellosa con criptas hiperplásicas, similar a la observada en la enfermedad celiaca.

La microbiología muestra colonización de la luz intestinal por enterobacterias. Deben descartarse otras causas tropicales de malabsorción, por ejemplo, parásitos intestinales, enteropatía por VIH y tuberculosis.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA DEL INTESTINO

Las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas idiopáticas muestran una inflamación primaria de la pared intestinal

Las enfermedades intestinales inflamatorias idiopáticas, de las que dos son importantes, no tienen causa conocida. En la **enfermedad de Crohn** existe una inflamación granulomatosa que afecta a todo el espesor de la pared intestinal. Es más frecuente en el íleon terminal, pero puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal de forma discontinua. En la **colitis ulcerosa**, enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa rectal, la inflamación puede extenderse a todo el colon por continuidad. Ambos tipos de enfermedad intestinal inflamatoria se asocian con síntomas generales importantes fuera del intestino.

Para diagnosticar una enfermedad intestinal inflamatoria idiopática, deben descartarse antes otras causas infecciosas. El estudio se realiza mediante técnicas de imagen y biopsia.

La enfermedad de Crohn bien establecida presenta una mucosa en empedrado

La enfermedad de Crohn es más frecuente en mujeres que en hombres y aparece generalmente entre los 20 y los 60 años. Afecta sobre todo al íleon terminal (sinónimo: **ileitis regional**), pero puede aparecer en cualquier parte del tubo digestivo, especialmente boca, colon y ano.

El aspecto macroscópico del intestino en la enfermedad de Crohn varía según el estadio de la enfermedad.

En los estadios precoces el intestino afecto muestra una gran tumefacción de mucosa y submucosa, debida principalmente a edema submucoso intenso, con pérdida del patrón normal de pliegues transversales. También aparecen pequeñas zonas superficiales de ulceración hemorrágica que, con el tiempo, se convierten en fisuras.

En la enfermedad crónica establecida, la mucosa intestinal presenta un **patrón en empedrado** debido a una combinación de edema submucoso y úlceras fisuradas profundas interconectadas (*fig. 11.8*). La pared intestinal está engrosada por edema y fibrosis y, con frecuencia, se forman estenosis. Los ganglios linfáticos regionales suelen estar aumentados de tamaño. La enfermedad no es continua, con posibles áreas de intestino normal entre los segmentos afectos (**lesiones a saltos**). El intestino normal proximal a un segmento de enfermedad de Crohn suele dilatarse a causa de la obstrucción parcial.

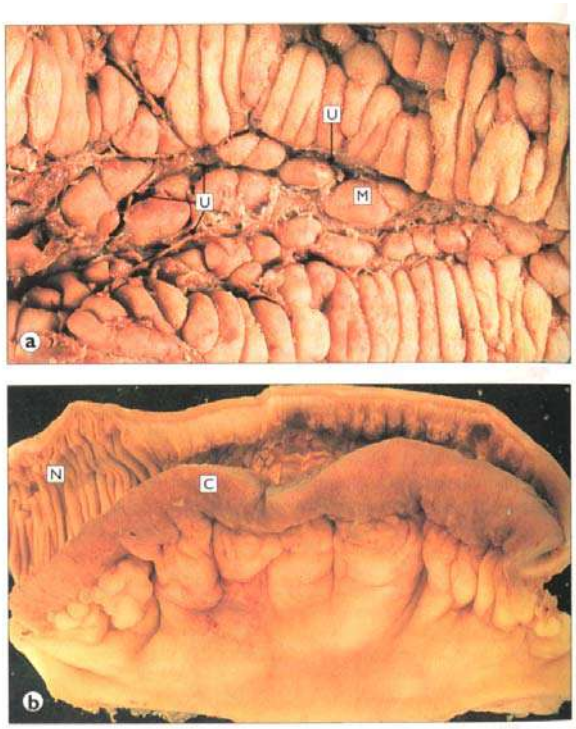


Fig. 11.8 Enfermedad de Crohn.
En la enfermedad de Crohn, la mucosa muestra un patrón en empedrado (a) a causa de las úlceras fisuradas (**U**) entre zonas de mucosa edematosa (**M**). En (b), a diferencia del intestino delgado normal (**N**), el segmento alterado por el Crohn (**C**) muestra una pared engrosada que ha producido una estenosis.

En la enfermedad de Crohn hay inflamación transmural con úlceras fisuradas profundas

La enfermedad de Crohn se caracteriza histológicamente por inflamación de todas las capas, edema submucoso, úlceras que profundizan en la pared intestinal y forman fisuras y cicatrización fibrosa. Puede haber granulomas no caseificantes (*fig. 11.9*).

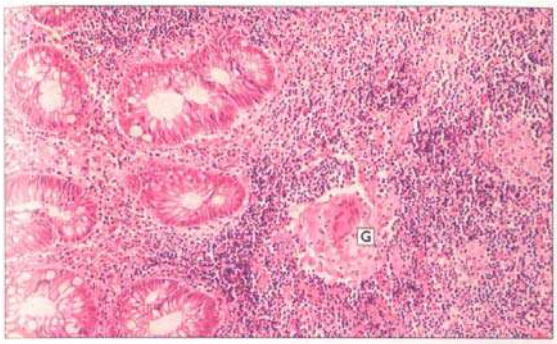


Fig. 11.9 **Histología de la enfermedad de Crohn.**
La inflamación de la pared consiste en células linfoides, macrófagos y células plasmáticas. Pueden observarse pequeños granulomas no caseificantes (**G**) –que aparecen en el 70% de los casos– en cualquier capa del intestino, por ejemplo, en la mucosa.

La inflamación de la enfermedad de Crohn es transmural y la afectación de la serosa provoca adherencia inflamatoria a otras asas intestinales, el peritoneo parietal de la pared abdominal anterior o la vejiga. La penetración profunda de las úlceras fisuradas, que puede afectar a todo el espesor de la pared intestinal y a las vísceras adheridas a ella, origina **fístulas internas** (comunicación entre dos cavidades) y **externas** (comunicación entre una víscera y la superficie exterior). Esto ocurre sobre todo en la región perianal.

Las complicaciones directas de la enfermedad de Crohn son:

- Formación de estenosis que provocan obstrucción intestinal.
- Adherencias fibrosas que provocan obstrucción intestinal.
- Perforación intestinal por las úlceras fisuradas profundas, con formación de abscesos intraabdominales.
- Fístulas, fisuras y abscesos perianales.
- Aumento de la incidencia de carcinoma intestinal al cabo de muchos anos.
- Rara vez pueden producirse hemorragias importantes a partir de zonas ulceradas.

La historia natural de la enfermedad de Crohn consiste en una serie de remisiones y recidivas inflamatorias, salpicadas por complicaciones secundarias a la enfermedad intestinal. A menudo es necesaria la intervención quirúrgica para solucionar obstrucciones intestinales y cerrar fístulas. La enfermedad de Crohn se caracteriza también por complicaciones sistémicas similares a las de la colitis ulcerosa (véase pág. 229).

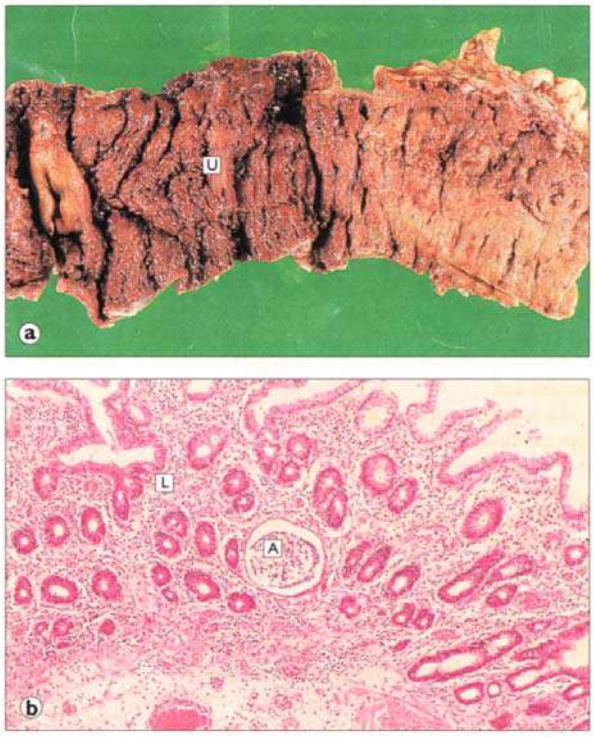


Fig. 11.10 **Colitis ulcerosa activa.**
En la enfermedad activa (a) las zonas ulceradas (**U**) son hemorrágicas y provocan diarrea sanguinolenta. Quedan islotes de mucosa intacta entre las zonas ulceradas (pseudopólipos). La histología de la mucosa intacta (b) muestra edema y aumento del número de células linfoides y plasmáticas en la lámina propia (**L**). Se observan neutrófilos en la lámina propia y en el epitelio glandular. Los neutrófilos emigran a lo largo de las paredes glandulares, donde forman colecciones celulares denominadas **abscesos crípticos** (**A**), en la luz glandular. Se produce una depleción de células caliciformes y de mucina en el epitelio glandular.

La colitis ulcerosa afecta al recto y a porciones variables del colon

La colitis ulcerosa comienza en el recto (proctitis) y puede extenderse más o menos ampliamente a lo largo del colon. En los casos más extensos toda la mucosa colónica está alterada. Los pacientes presentan típicamente diarrea, con heces mezcladas con sangre, moco y pus.

Hay tres patrones clínicos de la enfermedad:

1. En la **enfermedad aguda activa**, la mucosa del recto y del colon afectado presenta zonas confluyentes de ulceración superficial (*fig. 11.10*). A diferencia de la enfermedad de Crohn, la ulceración no atraviesa la capa muscular de la mucosa y la inflamación se limita a mucosa y lámina propia.
2. En la **enfermedad tratada** o **latente crónica**, la ulceración no es llamativa y la mucosa está enrojecida, granulienta y adelgazada. La biopsia muestra una inflamación crónica.

3. En la **enfermedad activa fulminante**, el colon muestra extensas ulceraciones confluentes de la mucosa. El edema y la inflamación se extienden a la capa muscular del colon, que se dilata progresivamente (dilatación tóxica, «megacolon tóxico agudo»).

La colitis ulcerosa se complica con hemorragias y riesgo de desarrollo de una enfermedad fulminante

La colitis ulcerosa produce efectos locales y sistémicos. Las complicaciones locales directas son pérdida de sangre y de líquidos, que pueden ser graves, por la extensa ulceración. La enfermedad aguda puede progresar rápidamente a dilatación tóxica y perforación y, en casos de larga evolución, puede aparecer displasia y transformación neoplásica.

Las complicaciones sistémicas de la colitis ulcerosa se recogen en el cuadro azul.

La historia natural de la colitis ulcerosa puede dividirse en tres grupos principales:

- El 10% de los pacientes desarrolla una enfermedad grave que requiere cirugía precoz.
- El 10% de los pacientes presenta una enfermedad activa persistente a pesar del tratamiento.
- El 80% de los pacientes presenta colitis latente crónica con episodios infrecuentes de recidiva.

Al establecer el diagnóstico, hay que distinguir la colitis ulcerosa de las colitis infecciosas, la enfermedad de Crohn, la colitis isquémica y la proctitis por enfermedades de transmisión sexual.

Complicaciones sistémicas de la colitis ulcerosa

- Eritema nudoso.
- Pioderma gangrenoso.
- Iritis.
- Artropatía de grandes articulaciones.
- Sacroileítis.
- Espondilitis anquilopoyética.
- Hepatopatia crónica (4%).

La colitis ulcerosa de larga evolución predispone al cáncer del colon

En la colitis ulcerosa, las transformaciones regenerativas de la mucosa rectal provocan la aparición de displasia (véase pág. 44) y un mayor riesgo de carcinoma del colon (véase pág. 232), en relación con la extensión de la enfermedad (alto riesgo en la colitis total) y la duración de la enfermedad (alto riesgo a partir de los diez años de enfermedad). Los pacientes con enfermedad limitada al lado izquierdo del colon corren un riesgo pequeño de cáncer.

Se ha recomendado que todos los pacientes mayores de 50 años con colitis total sean sometidos a una colonoscopia regular cada 2 años y a una biopsia rectal cada 6 meses, con el fin de detectar cambios displásicos.

Etiología de la colitis ulcerosa

La etiología de la colitis ulcerosa es en la actualidad desconocida aunque se han lanzado varias hipótesis, ninguna de ellas totalmente comprobada.

- **Causa psicomática.** Se cree que el estrés exacerba la enfermedad de algunos individuos.
- **Causa infecciosa.** Algunos datos sugieren que formas adherentes de *E. Coli* enteropatógeno pueden desencadenar episodios inflamatorios.
- **Causa inmunológica.** En la inflamación participan células linfoides.

En algunos casos se han hallado autoanticuerpos e inmunocomplejos, pero su participación en la enfermedad es incierta. Los esteroides son eficaces en su tratamiento, lo que sugiere que es importante la activación inmunológica.

Una explicación unificadora es que algún tipo de infección desencadena una respuesta autoinmune inadecuada, que destruye la mucosa colónica.

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO Y GRUESO

Son raros los tumores primarios del intestino delgado

El intestino delgado no suele desarrollar tumores primarios, pero entre ellos se encuentran **tumores estromales**, en particular leiomiomas o lipomas. También pueden presentarse tumores malignos del músculo liso (leiomiosarcomas). Una complicación importante de los tumores lipomatosos o del músculo liso de la pared del intestino delgado es la intu-suscepción (véase pág. 240).

Los **tumores carcinoides** (**neuroendocrinos**), derivados de células neu-roendocrinas de las criptas del intestino delgado, son más frecuentes en yeyuno e íleon (véase pág. 234).

Los **linfomas malignos**, derivados del tejido linfoide asociado a la mucosa del intestino delgado, suelen ser linfomas de células B. La enfermedad celiaca es un factor predisponente importante. Los tumores pueden ser multifocales y diseminarse a los ganglios linfáticos.

El **adenocarcinoma primario** del intestino delgado es muy raro. Suele presentarse en forma de lesión estenosante ulcerada, que provoca una obstrucción de la luz intestinal. Una localización frecuente de adenocarcinomas del intestino delgado es la ampolla de Vater, lugar donde las vías de drenaje biliar y pancreático entran en el duodeno.

Los tumores del intestino grueso son extremadamente frecuentes

El colon y el recto son frecuentemente afectados por tumores benignos y malignos.

- Los tumores más importantes y frecuentes son los derivados del epitelio intestinal, que originan **adenomas** y **carcinomas** del colon.
- Los **pólipos hiperplásicos** son pequeñas lesiones planas y pálidas, normalmente de 5 mm de diámetro, que aparecen generalmente en recto y colon sigmoide. Se consideran un fenómeno regenerativo y no son neoplásicos.
- Los **pólipos hamartomatosos** aparecen en niños y adolescentes.
- Los **tumores neuroendocrinos** (tumores carcinoides) del intestino grueso son similares a los del intestino delgado (véase pág. 234).
- En el intestino grueso pueden aparecer **linfomas**, sobre todo en la región ileocecal, pero son raros.
- Pueden aparecer **tumores estromales** derivados de músculo liso, tejido adiposo o células de Schwann, pero son raros.

Los adenomas del intestino grueso aparecen en forma de pólipos

Los adenomas derivados del epitelio glandular del intestino grueso se manifiestan en forma de tres tipos de pólipo (*fig. 11.11*), clasificados como **tubular**, **velloso** y **tubulovelloso**. Estos pólipos son importantes porque con frecuencia degeneran en carcinoma. Hay muchos datos que sugieren que la mayoría de los carcinomas del colon se forman sobre adenomas previos y que la progresión de adenoma a carcinoma es la base de la *secuencia pólipo-cáncer* para el desarrollo del carcinoma del colon. El riesgo de transformación maligna es mayor silos pólipos son de gran tamaño.

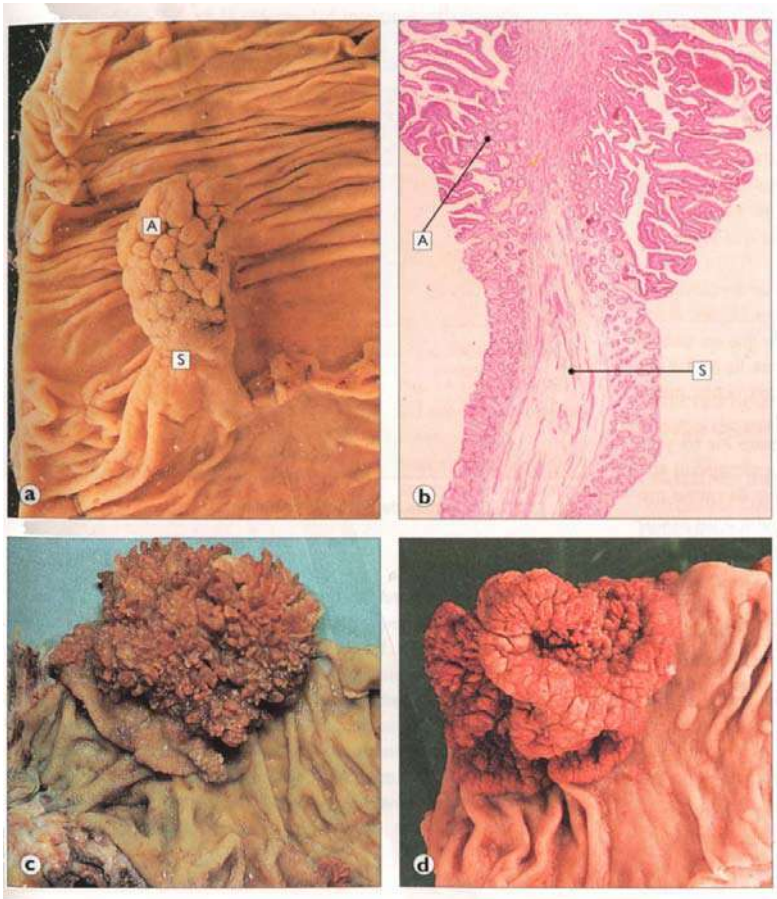


Fig. 11.11 Tipos de adenoma del colon.
(a) y (b) Los adenomas tubulares (**A**) son lesiones redondeadas, de 0,5-2 cm de diámetro. Suelen ser rojos y poseen un tallo (**S**) de mucosa normal, formado por tracción del pólipo hacia la luz intestinal. Histológicamente están formados por glándulas tubulares.
(c) Los adenomas vellosos son lesiones arborescentes, de unos 0,6 cm de espesor, que ocupan una amplia zona de la mucosa, generalmente de 1-5 cm de diámetro. Algunas llegan a ocupar zonas muy grandes que ocupan toda la circunferencia del intestino. Tienen un aspecto aterciopelado y están formadas histológicamente por proyecciones epiteliales digitiformes.
(d) Los adenomas tubulovellosos son lesiones sobreelevadas, generalmente de 1-4 cm de diámetro. Son rojizas y poseen un tallo de mucosa normal. Histológicamente presentan un componente idéntico al de los adenomas tubulares, pero tienen también un patrón velloso superficial que ocupa entre un 25 y un 50% de la lesión. Esta distinción es arbitraria, ya que muchos adenomas tubulares tienen un pequeño componente velloso pero, por convención, se excluyen de este grupo. Del mismo modo, las lesiones vellosas pueden tener un componente tubular significativo, pero se excluyen de este grupo si más del 50% de la lesión es vellosa.

Hay adenomas colónicos esporádicos y hereditarios

La incidencia de adenomas esporádicos aumenta con la edad, hecho que se supone relacionado con agentes ambientales consumidos con la dieta. Pueden manifestarse por cualquiera de 105 tipos de adenoma descritos (fig. *11.11*).

Los adenomas familiares aparecen en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), una entidad autosómica dominante secundaria a la mutación de un gen supresor tumoral denominado «gen APC» (siglas de «adenomatous polyposis coli» o poliposis adenomatosa del colon). Los pacientes desarrollan innumerables adenomas en el intestino grueso a partir de los 25 años, con un riesgo del 100% de desarrollar carcinoma del colon antes de los 45 años (*fig. 11.12*). Otros síndromes de poliposis hereditaria se recogen en la *figura 11.13*.

El adenocarcinoma del colon es frecuente

El carcinoma del colon es la segunda causa más frecuente de muerte por neoplasia. Estos tumores son adenocarcinomas derivados del epitelio glandular de la mucosa del intestino grueso.

La epidemiología del carcinoma del colon muestra una gran variabilidad geográfica, que se ha relacionado más con factores ambientales que genéticos de las poblaciones locales. Aunque se ha estudiado con gran interés el papel de grasas, fibras, azúcares refinados y ácidos biliares, no se ha logrado demostrar de forma concluyente que alguno de ellos tenga importancia en la patogenia del tumor.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de un carcinoma son la presencia de pólipos adenomatosos esporádicos múltiples, colitis ulcerosa y poliposis adenomatosa familiar. El hecho de que los pólipos adenomatosos sean una lesión precursora del carcinoma ha hecho que se organicen programas de detección en heces de sangre oculta procedente de la ulceración de los adenomas.

La incidencia de carcinoma del colon es máxima entre los 60 y los 70 años, y mínima en menores de 40 años. Cuando la enfermedad aparece en individuos jóvenes debe sospecharse la existencia de causas predisponentes, como una enfermedad intestinal inflamatoria o un síndrome de poliposis hereditaria.

El carcinoma colorrectal presenta varios patrones morfológicos

Hay varios tipos morfológicos de carcinoma del colon y el recto bien reconocidos, y que se asocian a diferentes tipos de presentación clínica. Los principales síntomas iniciales pueden atribuirse a obstrucción (dolor abdominal cólico y distensión con vómitos) o a pérdida de sangre (hemorragia aguda o crónica causantes de anemia).

- El 50% de los tumores se producen en recto y sigma.
- El 30% de los tumores se producen en ciego y colon derecho.
- El 20% de los tumores se producen en colon transverso y descendente.

Fig. 11.12 Poliposis del colon. En la poliposis del colon se forma un enorme número de pólipos adenomatosos en el intestino grueso. Oscilan entre unos pocos milímetros y varios centímetros de diámetro.

Nombre	Síntomas clínicos	Riesgo de carcinoma
Poliposis adenomatosa familiar	Adenomas en colon y recto	Alto riesgo de carcinoma
Síndrome de Gardner	Adenomas en colon, recto e intestino delgado Osteomas óseos Tumores de partes blandas	Alto riesgo de carcinoma
Síndrome de Peutz~Jeghers	Hamartomas en intestino delgado, colon y estómago Lesiones pigmentadas alrededor de la boca	Bajo riesgo de carcinoma

Fig. 11.13 Síndromes de poliposis hereditaria.

Dado que las heces son líquidas en el lado derecho del colon, un tumor puede crecer en él hasta adquirir gran tamaño antes de producir obstrucción. Los **carcinomas del lado derecho** suelen ser grandes lesiones exofíticas polipoides que crecen hacia la luz intestinal. Los **carcinomas del lado izquierdo** producen obstrucción precozmente porque las heces son más sólidas. Los tumores del lado izquierdo son de dos tipos principales: carcinomas anulares, pequeños pero que causan estenosis; y tumores ulcerados, que se manifiestan principalmente por hemorragia.

La *figura 11.14* muestra el aspecto macroscópico e histológico del carcinoma colorrectal. Según sus características citológicas y arquitectónicas, estas lesiones pueden clasificarse en bien diferenciadas o poco diferenciadas. Las lesiones poco diferenciadas, al manifestarse en estadios avanzados, se asocian a un peor pronóstico. Las lesiones que estimulan una respuesta inflamatoria linfocitaria intensa en el borde invasivo del tumor parecen tener mejor pronóstico que las lesiones sin ninguna respuesta.

La diseminación del carcinoma del colon sigue tres vías principales: diseminación local, a lo largo de la pared intestinal, donde puede invadir la serosa de otras asas intestinales o de la vejiga; diseminación linfática a los ganglios de drenaje, y diseminación hematógena a hígado y otros lugares, como pulmón.

El carcinoma infiltrante del colon es un tipo infrecuente, compuesto por células en anillo de sello, y es prácticamente idéntico al que aparece en el estómago. A menudo se encuentra este tipo de carcinomas en los tumores relacionados con la enfermedad intestinal inflamatoria.

Fig. 11.14 Morfología del adenocarcinoma del colon. Macroscópicamente los carcinomas son lesiones rojizas sobreelevadas (**L**) con un borde evertido y frecuente ulceración central (a). Las lesiones están formadas por tejido sólido blanquecino y puede observarse invasión de la pared intestinal. Histológicamente (b), la mayoría de las lesiones poseen un patrón glandular formado por células epiteliales neoplásicas pleomorfas.

El pronóstico del carcinoma del colon depende del estadio

El pronóstico del carcinoma del colon depende del estadio de la enfermedad, que se establece según una modificación del sistema de clasificación propuesto inicialmente para el carcinoma del recto por Dukes (*fig. 11.15*). Tras la extirpación quirúrgica es especialmente importante determinar silos bordes de resección están libres de tumor, y especialmente si hay extensión lateral del carcinoma a la pared de la pelvis o a estructuras adyacentes, y que va unida a un peor pronóstico.

Patología molecular de las neoplasias epiteliales del colon

Como en muchos tumores, se ha identificado una secuencia de fenómenos moleculares en oncogenes que parecen tener relación con la progresión de las lesiones de adenomas a carcinomas invasivos. Los adenomas muestran pocas alteraciones moleculares, mientras que los carcinomas avanzados presentan muchas alteraciones oncogénicas:

- Activación de *K-ras* en el cromosoma 12.
- Pérdida del gen APC en el cromosoma 5.
- Pérdida de p53 en el cromosoma 17.
- Pérdida del gen DCC («deleted in colon cancer» o ausente en el cáncer de colon), un gen supresor tumoral, en el cromosoma 18.

El gen APC se pierde en muchos carcinomas esporádicos, aunque es el defecto primario en los casos asociados con adenomatosis familiar del colon (pág. 231).

Tumores neuroendocrinos pueden aparecer en todo el tubo digestivo

Los tumores derivados de las células neuroendocrinas del tubo digestivo (tumores carcinoides) son más frecuentes en apéndice e intestino delgado, pero también se dan en estómago, colon, recto y esófago. El comportamiento biológico de cada tumor parece ser diferente según su localización.

Las lesiones de intestino delgado, colon y estómago son de crecimiento lento y su malignidad es de bajo grado {*fig. 11.16*). Algunas son multicéntricas. Estos tumores forman masas parietales o intramucosas amarillentas y las metástasis suelen producirse por vía portal en el hígado.

Las lesiones de recto y apéndice no metastatizan casi nunca, y están formadas por nódulos tumorales de tejido firme amarillento.

Una pequeña proporción de las lesiones esofágicas aparecen en forma de carcinomas anaplásicos de células pequeñas, histológicamente idénticos al carcinoma de células de avena del pulmón.

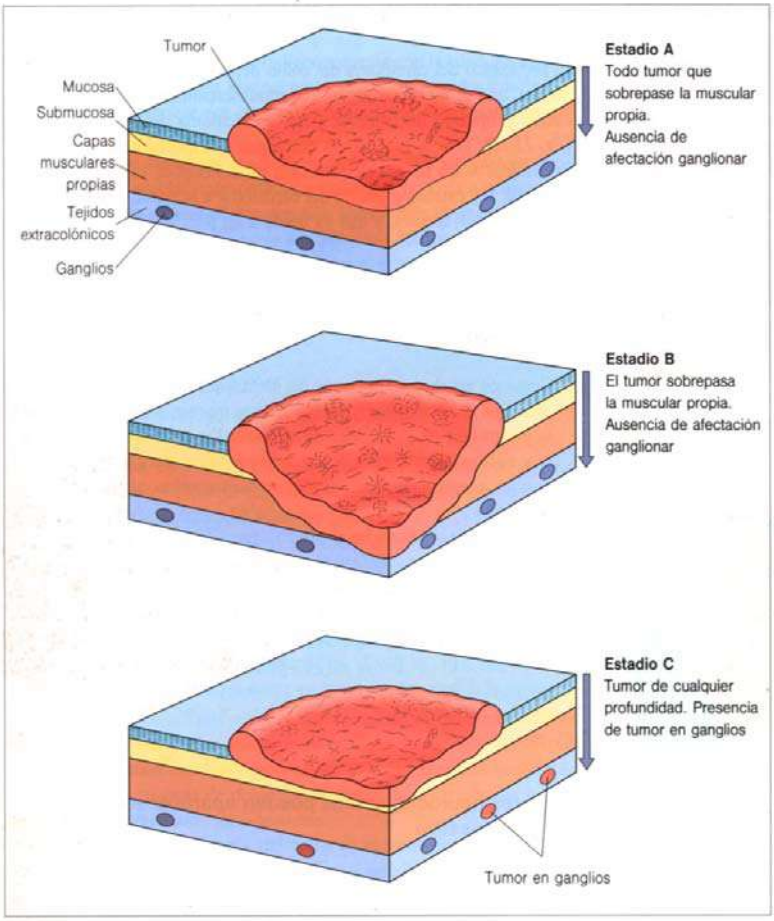


Fig. 11.15 Clasificación por estadios del carcinoma del colon.
Se muestra la clasificación de Dukes en su forma más simple y más usada. Se emplean muchas modificaciones y algunos autores dividen el estadio B en BI (con afectación muscular) y B2 (sobrepasando el músculo); del mismo modo, C1 (limitado a la pared con ganglios) y C2 (transparietal con ganglios). Es importante comprobar la variante de la clasificación de Dukes que se emplea en cada laboratorio para evitar confusiones.

Estadios de Dukes	Diseminación tumoral	Superv. a los 5 años
A	No sobrepasa la muscular propia	>90%
B	Sobrepasa la muscular propia GANGLIOS NO AFECTADOS	70%
C	Cualquier grado de afectación de la pared intestinal AFECTACIÓN GANGLIONAR	30%
D	Metástasis a distancia	5–10%

Fig. 11.16 Tumor neuroendocrino del tubo digestivo.
Este es un tumor carcinoide del íleon. Se trata de un nódulo parietal blanco-amarillento que, en este caso, produjo obstrucción intestinal. Histológicamente son tumores formados por cordones y grupos de células que contienen gránulos neurosecretores, más fáciles de observar con técnicas inmunohistoquímicas y ultraestructurales.

Dependiendo de la naturaleza de las células neuroendocrinas del tumor, los pacientes pueden desarrollar un síndrome producido por secreción hormonal. Algunos de estos tumores segregan 5-hidroxitriptamina (5-HT), y su producto de degradación, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIIA), puede detectarse en la orina en cantidades excesivas. Las metástasis hepáticas pueden producir un síndrome carcinoide, con síntomas secundarios a la secreción excesiva de 5-HT (sobre todo, enrojecimiento facial, broncoespasmo y diarrea). Los tumores secretores de gastrina pueden estimular una secreción excesiva de ácido gástrico y provocar una úlcera péptica (síndrome de Zollinger-Ellison).

ENFERMEDADES VASCULARES DEL INTESTINO

Las enfermedades vasculares del intestino puede afectar al delgado y al grueso

La interrupción del riego sanguíneo del intestino delgado es frecuente, sobre todo en ancianos con aterosclerosis intensa. La oclusión arterial puede deberse a:

- **Embolismo a partir de trombosis intracardiacas.** Trombos murales tras infarto de miocardio, vegetaciones trombóticas en las válvulas mitral o aórtica, o trombosis auricular izquierda. Los émbolos se detienen en la arteria mesentérica superior, que riega todo el intestino delgado, excepto la primera parte del duodeno. La extensión del infarto intestinal depende de si la oclusión afecta a una rama proximal o distal (*fig. 11.17*).
- **Trombosis de una arteria mesentérica con aterosclerosis intensa.** Es menos frecuente que la oclusión embólica pero, cuando se produce, suele localizarse en la parte proximal de la arteria mesentérica superior, poco después de su origen en la aorta; en este caso, el infarto del intestino delgado es extenso y habitualmente letal.
- **Infarto venoso secundario a estrangulamiento.** El infarto venoso se debe a la oclusión de las venas de pared fina que drenan la sangre del intestino delgado y suele deberse a presión extrínseca. El intestino se llena de sangre venosa que no puede drenarse; esto, a su vez, impide la entrada de sangre arterial oxigenada, por lo que se produce una necrosis isquémica de la pared intestinal. En el intestino delgado este tipo de infarto venoso se debe al estrangulamiento de un asa intestinal en un **saco herniario** estrecho (*fig. 11.18*), a **intususcepción** o, en ocasiones, a un **vólvulo**. En el vólvulo, un asa intestinal gira sobre sí misma, generalmente en relación con adherencias peritoneales fibrosas que, a su vez, son consecuencia de cirugía abdominal previa.

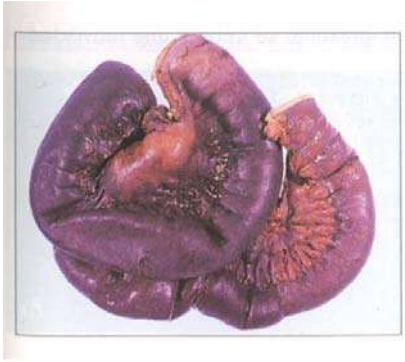


Fig. 11.17 Infarto del intestino delgado. Este segmento de intestino delgado fue resecado quirúrgicamente tras un infarto producido por un émbolo procedente de un trombo mural en el corazón. El intestino infartado está dilatado y casi negro.

- La **enterocolitis neonatal necrotizante** se estudia en la página 240.

En el colon, la isquemia aguda suele deberse a un vólvulo, sobre todo en el sigma, donde hay una gran asa sigmoide que gira sobre si misma y produce torsión del mesenterio; el vólvulo del ciego suele ser secundario a hipermovilidad de este segmento intestinal (*fig. 11.19*).

Fig. 11.18 Necrosis de la pared intestinal en una hernia. Un segmento de intestino delgado ha quedado atrapado en un saco herniario. Luego se ha estrangulado, lo que ha producido coloración isquémica y necrosis incipiente.

Fig. 11.19 Vólvulo de sigma. Este paciente murió a causa de un vólvulo de sigma que produjo congestión venosa y necrosis. El sigma afectado está muy dilatado y presenta color ciruela oscuro a consecuencia del infarto venoso.

La isquemia crónica del intestino grueso es más frecuente en ancianos, pero afecta en ocasiones a jóvenes. La pérdida de la mucosa por isquemia produce ulceración en la fase aguda y la cicatrización provoca fibrosis submucosa y rotura de las fibras de la capa muscular de la mucosa. Generalmente existe un infiltrado inflamatorio crónico en la submucosa, en el que son frecuentes los macrófagos cargados con hemosiderina. Estos rasgos forman la entidad conocida como **colitis isquémica**. La fibrosis en la zona isquémica puede producir estenosis. La localización más frecuente es alrededor del ángulo esplénico, donde se superponen varios territorios vasculares.

En el **síndrome del prolapso mucoso** o **síndrome de la ulcera solitaria** puede producirse una isquemia localizada de la mucosa rectal. El prolapso de la mucosa a través del esfínter anal es el que provoca la lesión ísquémica de la mucosa.

La angiodisplasia es una causa de gran hemorragia intestinal

La angiodisplasia es una enfermedad en la que aparecen conductos vasculares anormales en la submucosa del intestino grueso. Se observa en ancianos y es una causa de hemorragia intestinal oculta o masiva.

El diagnóstico clínico se basa en la sospecha y se confirma mediante la angiografía. Para su curación es necesario resecar quirúrgicamente el segmento intestinal afecto y para el diagnóstico anatomopatológico sirve de ayuda el estudio radiológico de las muestras tras perfusión de los vasos con un contraste.

ENFERMEDADES POR MOVILIDAD INTESTINAL ANORMAL

En la enfermedad diverticular se producen divertículos de la mucosa en el colon distal

La enfermedad diverticular provoca herniación de la mucosa del colon a través de la muscular propia, produciendo divertículos de la luz intestinal. La muscular propia está engrosada (*fig. 11.20*).

Las complicaciones se producen al estancarse el contenido de los divertículos, con inflamación secundaria. Pueden producirse hemorragias o romperse el divertículo y provocar una peritonitis o un absceso paracólico.

Puede producirse una inflamación crónica, con tabicamiento de una zona de inflamación por tejido fibroso. La cicatriz resultante y los cambios inflamatorios forman una **masa diverticular** que puede obstruir el intestino grueso y simular el aspecto de un carcinoma del colon en las pruebas de imagen.

La patogenia de la enfermedad diverticular se ha relacionado con una presión intraluminal anormalmente elevada en el colon, secundaria a contractilidad anormal de la muscular propia. La contractilidad anormal es la responsable de la hipertrofia muscular. La mucosa se hernia en las zonas por donde los vasos sanguíneos que irrigan el colon atraviesan la muscular propia, a lo largo de las líneas que hay entre las tenias del colon (capas musculares longitudinales).

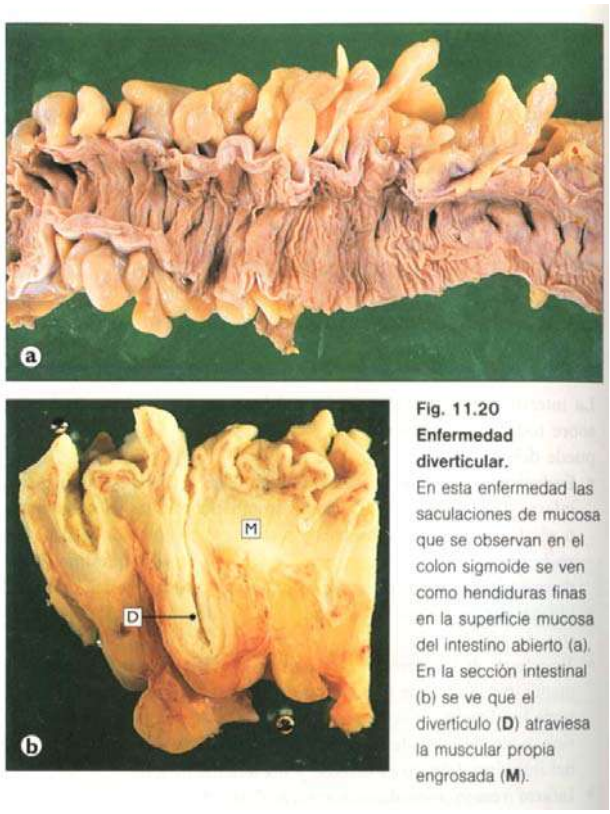


Fig. 11.20 Enfermedad diverticular. En esta enfermedad las saculaciones de mucosa que se observan en el colon sigmoide se ven como hendiduras finas en la superficie mucosa del intestino abierto (a). En la sección intestinal (b) se ve que el diverticulo (**D**) atraviesa la muscular propia engrosada (**M**).

La pseudoobstrucción intestinal se debe a una movilidad intestinal defectuosa

La pseudoobstrucción intestinal se manifiesta por dolor y distensión abdominal, y se debe a una movilidad anormal del intestino más que a una lesión obstructiva orgánica.

- Las causas primarias, que son raras, se deben a anomalías del músculo liso o de los plexos nerviosos del intestino.
- Las causas secundarias son frecuentes: conectivopatías, especialmente la esclerodermia, neuropatía diabética y amiloidosis intestinal.

La melanosis coli se asocia al uso crónico de laxantes

Los pacientes que toman laxantes contra el estreñimiento desarrollan a veces una coloración negruzca de la mucosa del intestino grueso, denominada «melanosis coli». Histológicamente consiste en una acumulación de macrófagos cargados de pigmento en la lámina propia del colon (*fig. 11.21*).

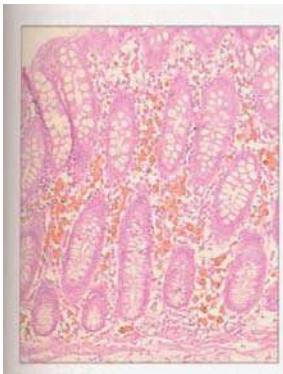


Fig. 11.21 Melanosis coli.
En la melanosis coli la mucosa intestinal aparece macroscópicamente negra. Histológicamente se observa una acumulación de pigmento pardo en los macrófagos de la lámina propia. El pigmento no es melanina, sino un tipo de lipofuscina.

PUNTOS CLAVE:
Estenosis del colon

- *Las principales causas de estenosis del colon son:*
- *Carcinoma de colon.*
- *Enfermedad diverticular.*
- *Fibrosis isquémica secundaria a colitis isquémica.*

PATOLOGÍA DEL APÉNDICE

La apendicitis aguda produce una inflamación aguda grave del apéndice

La apendicitis aguda es una causa frecuente de dolor abdominal. Un factor predisponente es la obstrucción de la luz del órgano, a veces por un fecalito, pero dicha obstrucción no se encuentra en todos los casos. En la *figura 11.22* se muestran las fases de la apendicitis aguda.

Fig. 11.22 Apendicitis aguda.
En la apendicitis aguda precoz (a) existe una inflamación aguda de la mucosa del apéndice, que se ulcera (**U**). Puede haber pus (**P**) en la luz. En esta fase el paciente presenta un dolor abdominal mal definido. Macroscópicamente (b) el apéndice suele estar inflamado y tener los vasos serosos dilatados.

Al desarrollarse la inflamación aguda (c), se extiende a todo el grosor de la pared del apéndice (**W**) hasta llegar a la serosa (**S**). Esto produce una peritonitis aguda localizada, que se manifiesta por dolor agudo, localizado en fosa ilíaca derecha. Macroscópicamente el apéndice muestra vasos serosos dilatados y un exudado fibrinoso rugoso y amarillento en superficie.

Si la apendicitis progresa (d), se produce necrosis de la pared (**W**) del apéndice (**apendicitis gangrenosa**). La capa muscular es sustituida por un infiltrado inflamatorio agudo y músculo necrótico. La debilidad resultante provoca la perforación del apéndice, con liberación de contenido intestinal en la cavidad peritoneal. Esto produce una peritonitis generalizada y provoca un deterioro grave del estado clínico. Macroscópicamente el apéndice es típicamente de color ciruela o negro, y puede verse la zona perforada.

Las complicaciones de la apendicitis aguda son:

- Necrosis de la pared del apéndice (apendicitis gangrenosa), que provoca una perforación, con la consiguiente peritonitis generalizada.
- Afectación de las asas intestinales adyacentes, que provoca perforación del intestino delgado.
- El epiplón puede adherirse, restringiendo la peritonitis a la fosa iliaca derecha. La fibrosis y la inflamación persistente producen una masa en fosa iliaca derecha (**masa apendicial**). Esto puede resolverse mediante cicatrización, por formación de un absceso que drene hacia la superficie o por perforación con generalización de la peritonitis.
- La diseminación de la infección por las ramas de la vena porta puede propagarla al hígado; antes, ésta era una causa importante de abscesos piémicos portales en el hígado.

Una masa apendicular puede ser causada por diversos procesos patológicos

Una masa en la región de la fosa ilíaca derecha que afecte a íleon, ciego y apéndice puede ser causada por diversos procesos pato lógicos.

Masa inflamatoria

- Apendicitis aguda.
- Infección por *Yersinia*.
- Infección ileocecal por *Actinomyces.*
- Tuberculosis ileocecal.

Masa tumoral

- Carcinoma del ciego.
- Linfoma.
- Tumor carcinoide.

El mucocele del apéndice se debe a la obstrucción de su luz

Un mucocele del apéndice es una dilatación quística de la luz del órgano, que contiene moco claro. Se produce una fibrosis de la pared y su revestimiento es sustituido por una capa de células caliciformes secreto ras de mucina. Esto se debe al bloqueo del extremo proximal del apéndice, generalmente a causa de un episodio previo de apendicitis aguda.

Los tumores del apéndice son infrecuentes

El adenocarcinoma del apéndice es raro. Sin embargo, no es infrecuente que un adenocarcinoma del ciego se extienda hacía la porción proximal del apéndice, lo que puede causar apendicitis aguda en ancianos.

Los tumores carcinoides pueden aparecer en el vértice del apéndice y tienen un pronóstico excelente, sin dar metástasis casi nunca, sobre todo gracias a su detección precoz.

ENFERMEDADES DEL CONDUCTO ANAL

El conducto anal, revestido por mucosa epidermoide, suele estar implicado en varios tipos de enfermedad, en muchos casos por extensión desde el recto.

Las **fisuras anales** (roturas de la mucosa con inflamación crónica) y **las fístulas** (perforaciones que se extienden desde el ano o el recto) suelen asociarse a enfermedad de Crohn, pero también pueden aparecer de forma espontánea.

Las infecciones del conducto anal pueden ser resultado de enfermedades de transmisión sexual, sobre todo chancros sifilíticos, gonorrea e infecciones amebianas en homosexuales. La infección por el papilomavirus humano puede producir condilomas en la piel perianal.

Los tumores del conducto anal son generalmente carcinomas epidermoides. Con menor frecuencia aparecen adenocarcinomas y carcinomas de células pequeñas, que se parecen a los carcinomas de células de avena.

Las hemorroides, que consisten en dilataciones varicosas de las venas rectales, son muy frecuentes.

PATOLOGÍA DEL PERITONEO

La peritonitis puede ser aguda o crónica

La inflamación de la cavidad peritoneal (peritonitis) puede ser aguda o crónica. La peritonitis aguda suele deberse a la extensión de procesos inflamatorios a la cavidad abdominal, sobre todo tras perforación del tubo digestivo. Con menor frecuencia, la peritonitis puede ser una infección primaria, sobre todo en pacientes con síndrome nefrótico o cirrosis.

Histológicamente se observa una inflamación aguda del peritoneo, con exudación fibrinosa y purulenta. La inflamación de la serosa del intestino delgado paraliza el tubo digestivo y provoca su dilatación, lo que se denomina **íleo**. La peritonitis puede quedar localizada por adherencias de asas intestinales entre si y el epiplón. La organización de la adherencia fibrinosa por el tejido de granulación provoca **adherencias** de tejido fibroso. La localización de la infección en la cavidad peritoneal puede formar abscesos locales, especialmente en los surcos paracólicos y bajo el diafragma (absceso subfrénico).

La peritonitis crónica puede deberse a una infección tuberculosa. La inflamación granulomatosa provoca organización y fibrosis, con adherencias entre asas intestinales (peritonitis plástica). En pacientes tratados con diálisis peritoneal ambulatoria, puede producirse una peritonitis crónica de bajo grado causada por una flora mixta de gérmenes.

Los tumores peritoneales suelen ser el resultado de una diseminación metastática

La cavidad peritoneal suele afectarse por tumores metastásicos diseminados a partir de alguno de los órganos abdominales, sobre todo estómago, ovario, útero y colon. Las metástasis se manifiestan como pequeños nódulos diseminados por el peritoneo, que a menudo provocan engrosamiento del epiplón. En casos de carcinoma diseminado secretor de mucina, la cavidad peritoneal puede llenarse de un material mucinoso (pseudomixoma peritoneal). El tumor puede crecer hasta formar nódulos de mayor tamaño y producir adherencias entre las asas intestinales, lo que provoca una obstrucción intestinal. La infiltración del tumor en el peritoneo puede producir también acumulación de liquido en la cavidad peritoneal en forma de ascitis.

Los mesoteliomas malignos pueden desarrollarse como tumores malignos primarios del peritoneo. Al igual que en los tumores pleurales (véase pág. 189), un factor predisponente es la exposición al amianto. El tumor causa un engrosamiento masivo del peritoneo, lo que lleva a obstrucción intestinal y ascitis.

La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal se denomina ascitis

Las principales causas de ascitis son inflamaciones que provocan peritonitis, neoplasias de la cavidad peritoneal y aumento de trasudación de líquido a partir de los vasos secundario a hiperten5ión del sistema venoso portal. Las principales causas de esta hipertensión son la cirrosis hepática (véase pág. 260), la trombosis venosa portal y la trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiarí).

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES EN LA INFANCIA

Anomalías del desarrollo intestinal

Las malformaciones congénitas más frecuentes del tracto alimentario son:

- **Atresia esofágica con fístula traqueoesofágica.** El tipo más frecuente es aquel en el que el extremo superior del esófago está intacto pero termina en un fondo de saco (véase *fig. 6.7*). Existe una zona central de atresia completa y el esófago distal es normal en la unión gastroesofágica, pero se estrecha hacía arriba y se comunica con la tráquea.
- **Onfalocele.** Es el resultado de la falta de retorno del intestino a la cavidad abdominal durante la rotación normal del intestino medio. El desarrollo completo de todo el intestino fuera de la cavidad abdominal se denomina «eventración».
- **Gastrosquisis.** Secundaria a un defecto de la pared abdominal anterior que causa protrusión de las vísceras en la cavidad amniótica.
- La **falta de rotación del intestino** tras volver al abdomen, provoca varios tipos de malformación. En ausencia de rotación, el intestino delgado se sitúa a la derecha del abdomen y el colon a la izquierda. Otras alteraciones de la rotación provocan obstrucción intestinal por retorcimiento del intestino sobre si mismo (vólvulo).
- **Atresia intestinal.** Es más frecuente en el íleon, pero también se produce en zonas más proximales como el duodeno. Provoca obstrucción intestinal.
- **Divertículo de Meckel.** Se debe a una anomalía del saco vitelino (*fig. 11.23*). Otras alteraciones son la fijación del íleon al ombligo por una banda fibrosa, la formación de un quiste en esa banda fibrosa o bien la persistencia de una comunicación entre el íleon y el ombligo.
- **Duplicaciones intestinales.** Se deben a alteraciones de la tunelización del intestino. Existen dos tipos de duplicación intestinal: duplicaciones quisticas cerradas (más frecuente) y duplicaciones tubulares comunicantes (muy infrecuente).
- **Ano imperforado.** Es más frecuente en niños que en niñas y suele asociarse a otras anomalías. El conducto anal puede terminar en un fondo de saco o, más a menudo, abrirse a la uretra o a la vagina. Una forma más frecuente es la agenesia anorrectal, en la cual el recto termina en un fondo de saco por encima del conducto anal, comunicándose a través de una fistula con la vagina o la uretra. Estos defectos se deben a una separación defectuosa de la cloaca por el tabique urorrectal.

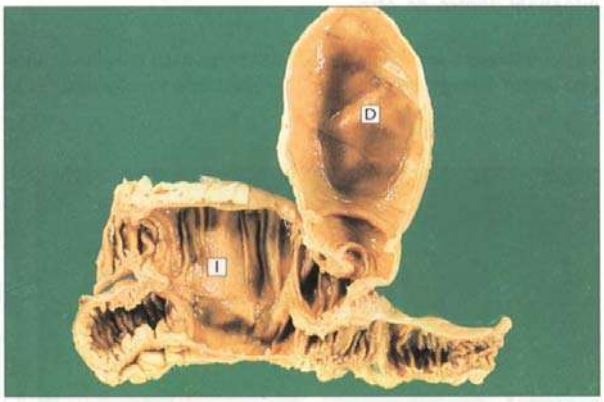


Fig. 11.23 Divertículo de Meckel.
Este divertículo (**D**) del íleon (**I**), que existe en un 2-4% de la población, se debe a la persistencia de parte del saco vitelino. Tiene 2-4 cm de longitud y se sitúa en el borde antimesentérico del intestino, a 45 cm de la válvula ileocecal. Posee una pared muscular y suele estar recubierto por epitelio de intestino delgado, pero puede presentar epitelio gástrico acidosecretor o tejido pancreático heterotópico. Si está unido al ombligo por un cordón fibroso, puede dar problemas al actuar como el eje de un vólvulo. También puede sufrir inflamación similar a la de la apendicitis aguda. En otros casos puede desarrollar una úlcera péptica si contiene epitelio acidosecretor.

En niños la estenosis pilórica congénita es un trastorno importante y frecuente del estómago

En la estenosis pilórica, niños recién nacidos, generalmente varones, comienzan con vómitos en escopetazo, a consecuencia de un estrechamiento del píloro secundario a hipertrofia de su esfínter muscular. Afecta a 1 de cada 300 nacidos vivos y se soluciona con la transección quirúrgica de parte del esfínter pilórico hipertrofiado.

La enterocolitis necrotizante neonatal es un tipo importante de enfermedad intestinal isquémica

La enterocolitis necrotizante afecta a neonatos y es rápidamente letal si no se trata. Los niños afectados presentan diarrea sanguinolenta y distensión abdominal, a menudo con vómitos. La pared intestinal está engrosada por una congestión intensa y existe ulceración mucosa superficial extensa. Su patogenia se cree relacionada con una mala perfusión de la mucosa intestinal, seguida de infección.

Los factores predisponentes son prematuridad, SDRA (véase pág. 174), enfermedad de Hirschsprung (véase pág. 241) y fibrosis quística con íleo meconial.

La intususcepción se produce al invaginarse un segmento intestinal dentro de otro

La intususcepción se produce cuando una porción del intestino se invagina dentro del segmento siguiente. La localización más frecuente es la válvula ileocecal, con invaginación del íleon dentro del ciego. Este tipo es más frecuente en niños. En los raros casos en adultos casi invariablemente existe una anomalía estructural de la pared del intestino delgado que precipita la invaginación. Son factores predisponentes importantes tumores benignos como leiomioma o lipoma.

La zona con lesión estructural es empujada por el peristaltismo hacia el intestino adyacente y se produce su invaginación. Esto provoca una congestión venosa de la porción invaginada, con hemorragia mucosa, además de obstrucción intestinal. Si el intestino permanece invaginado acaba por formarse un infarto de la zona (*fig. 11.24*).

Íleo meconial y prolapso rectal son manifestaciones de fibrosis quística

Una de las manifestaciones más frecuentes de la fibrosis quística (véase pág. 191) es el íleo meconial, que se da en el 10-20% de los casos. Se debe a que el moco anormalmente viscoso forma una masa en la luz intestinal imposible de expulsar (*fig. 11.25*).

La obstrucción intestinal también puede producirse después del periodo neonatal, principalmente debido a obstrucción por moco denso de la válvula ileocecal.

Otra manifestación habitual de la fibrosis quística es el prolapso rectal, que se considera consecuencia de las heces voluminosas producidas por la malabsorción. Otras manifestaciones gastrointestinales de la fibrosis quística se deben a la alteración pancreática, que impide la producción de enzimas digestivas, y dan lugar a malabsorción.

Fig. 11.24 Intususcepción.
Este segmento intestinal se ha invaginado en sí mismo. Externamente el segmento afectado está inflamado y es muy congestivo. En la superficie de corte se observa la invaginación (**I**) del intestino desde el extremo proximal (**P**). La porción invaginada ha sufrido infarto venoso y está muy congestionada.

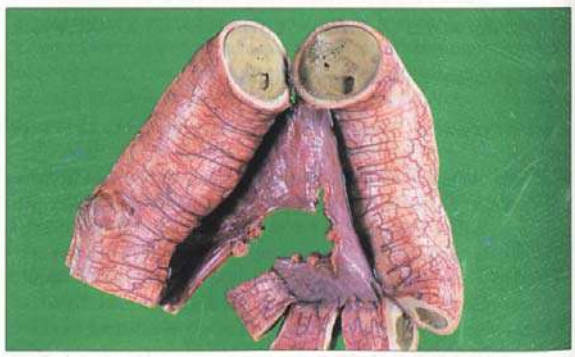


Fig. 11.25 Íleo meconial.
Macroscópicamente el intestino afectado está dilatado y en la superficie de corte aparece lleno de un material mucoide verdoso, gelatinoso y denso. Otras complicaciones asociadas son microcolon y atresia intestinal.

La enfermedad de Hirschsprung se debe a la ausencia del plexo mientérico normal en la pared intestinal

En la enfermedad de Hirschsprung la movilidad intestinal está alterada debido a la ausencia del plexo mientérico normal.

El defecto afecta siempre al recto y puede extenderse a lo largo de un trecho variable del intestino. Algunos casos afectan sólo a un pequeño segmento del recto, otros al segmento rectosigmoide y, en casos raros, puede haber una aganglionosis intestinal colónica o total. Macroscópicamente el segmento intestinal con inervación anormal está estrechado, mientras que el intestino proximal está dilatado y muestra hipertrofia de las capas musculares.

Esta enfermedad suele manifestarse en la primera infancia en forma de falta de expulsión de meconio o, más adelante, de estreñimiento persistente. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de la mucosa rectal (*fig. 11.26*).

Una forma de la enfermedad es causada por mutaciones en el oncogén RET del cromosoma 10. Otra está ligada a mutaciones en el gen de la endotelina-receptor B del cromosoma 13.

Los raros casos de movilidad intestinal anormal en la infancia se deben a anomalías primarias del músculo liso visceral (miopatías viscerales) o de los axones viscerales (neuropatías viscerales).

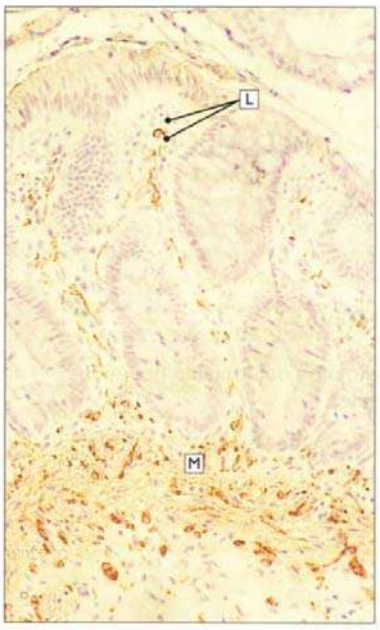


Fig. 11.26 Enfermedad de Hirschsprung (tinción histoquímica para la acetilcolinesterasa). En la enfermedad de Hirschsprung están ausentes las células ganglionares de los plexos submucoso y mientérico normales. Las fibras nerviosas de la submucosa y la muscular de la mucosa (**M**) están hipertrofiadas y los axones anormales se extienden hasta la lámina propia (**L**), y se vuelven visibles al teñirse de color marrón con un producto histoquímico para acetilcolinesterasa.

12

HÍGADO, VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

ENFERMEDADES DEL HÍGADO

Entre los distintos hepatocitos del lobulillo hepático hay diferencias funcionales

No todos los hepatocitos son iguales. Según la parte del lobulillo hepático en que se encuentran poseen diferentes propiedades metabólicas, y son vulnerables a diferentes procesos patológicos.

PUNTOS CLAVE:
Principales funciones del hígado

- ***Metabolismo de los carbohidratos.*** *El hígado es un lugar de almacenamiento de glucógeno y una fuente importante de glucosa plasmática.*
- ***Metabolismo graso.*** *El hígado es fundamental para la conversión de las grasas dietéticas en lipoproteínas, que pasan a la sangre y se metabolizan en la periferia.*
- ***Metabolismo proteico.*** *El hígado es un lugar importante de síntesis proteica, especialmente de proteínas plasmáticas. Las más importantes son albúmina, factores de la coagulación, proteínas transportadoras de hierro y cobre, y ciertas proteínas de fase aguda. El hígado es un lugar importante de catabolismo proteico con generación de urea. Varios de los signos y síntomas de la hepatopatía crónica reflejan una sin tesis insuficiente de estas proteínas séricas vitales.*
- ***Síntesis de bilis.*** *El hígado segrega bilis, que contiene bilirrubina, colesterol, electrólitos y sales biliares. En diversas enfermedades, el metabolismo anormal de la bilis produce ictericia. Depósito. En el hígado se almacena glucógeno, hierro, cobre y vitaminas liposolubles, formando depósitos que pueden ser excesivos en algunas enfermedades.*
- ***Destoxificación.*** *El hígado destoxifica muchos metabolitos, especialmente compuestos nitrogenados, hormonas y fármacos*.

Los hepatocitos del centro del lobulillo (zona 3 del acino) son irrigados por sangre relativamente pobre en oxígeno y son más vulnerables a lesiones por hipoxia o hipoperfusión. Los hepatocitos de esta zona central también presentan niveles bajos de enzimas oxidativas, pero niveles altos de esterasas que generan sustancias intermediarias del metabolismo. Estas son vulnerables a ciertas toxinas, como, por ejemplo, el paracetamol.

Por el contrario, los hepatocitos de la periferia del lobulillo (zona 1 del acino) están bien irrigados y resisten la lesión producida por hipoperfusión. Además, estos hepatocitos no son dañados por ciertos agentes, ya que carecen de las enzimas que convierten a aquellos en intermediarios tóxicos.

Las hepatopatías se presentan según cuatro entidades clínicas principales

Las principales causas de hepatopatía son toxinas (alcohol y fármacos), infecciones (virus, bacterias, parásitos), trastornos vasculares y de la excreción biliar, y tumores (primarios o metastásicos).

La enfermedad resultante se manifiesta en forma de cuatro entidades clínicas principales.

La **hepatitis aguda** se produce en procesos que causan necrosis de los hepatocitos, con inflamación asociada, y la hepatitis crónica se produce cuando la inflamación de los hepatocitos es continua, lo que puede deberse a muchas causas y a menudo provoca fibrosis.

La lesión de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos produce **colestasis**.

Un resultado final común de la destrucción hepatocitaria prolongada por cualquier causa es la aparición de una **cirrosis**, en la cual el hígado desarrolla fibrosis extensa asociada a nódulos de hepatocitos regenerados. El desarrollo de esta respuesta distorsiona la arquitectura hepática y aumenta la presión retrógrada en los vasos portales (hipertensión portal) (véase pág. 248).

Las enfermedades del hígado suelen alterar sus principales funciones, con ictericia y pérdida de su función de síntesis y de destoxificación.

La insuficiencia hepática aguda produce ictericia, coma y diátesis hemorrágica

La insuficiencia hepática aguda, que se produce cuando se han lesionado la mayoría de los hepatocitos de modo que la función hepática está gravemente afectada, aparece en tres situaciones clínicas principales (*fig. 12.1*):

- Tras lesión hepatocitaria grave, por ejemplo, a consecuencia de necrosis extensa o lesión metabólica de los hepatocitos.
- Tras un shock sistémico intenso como parte de un fallo multiorgánico, junto con SDRA e insuficiencia renal aguda.
- Como agudización de una hepatopatía crónica, generalmente por hepatitis crónica (véase pág. 254) o cirrosis (véase pág. 259).

La insuficiencia hepática aguda es una enfermedad potencialmente le-tal, de la que mueren un 80% de los pacientes. Las características de la insuficiencia hepática aguda se muestran en la *figura 12.2*.

PUNTOS CLAVE:
Metabolismo de la bilirrubina

- *La bilirrubina se forma a partir de la degradación de la hemoglobina, tras pasar sangre del bazo al hígado directamente a través de la vena esplénica y la vena porta.*
- *La bilirrubina no conjugada está unida a la albúmina (no puede ser excretada por la orina) y circula hasta el hígado, donde normalmente es incorporada y conjugada con ácido glucurónico.*
- *La bilirrubina conjugada (hidrosoluble) es excretada con la bilis al intestino. En el intestino distal hay bacterias que rompen los conjugados y producen urobilinógeno, del cual la mayoría se elimina con las heces. No obstante, un 20% se reabsorbe a la sangre y el hígado vuelve a excretarlo (recirculación enterohepática).*
- *Una cantidad muy pequeña del urobilinógeno reabsorbido es excretada con la orina.*
- *La bilirrubina no conjugada es liposoluble. Por tanto es peligrosa si sus niveles san guineos son elevados, ya que puede entrar en el cerebro de los lactantes y dañarlo (kernicterus).*

ICTERICIA

La ictericia se debe a anomalías del metabolismo y la excreción de la bilirrubina

El metabolismo normal de la bilirrubina se expone en el cuadro de Puntos clave de la derecha. Las anomalías del metabolismo o excreción de la bilis dan lugar a ictericia. La ictericia bioquímica puede definirse como un aumento del nivel plasmático de bilirrubina por encima de las cifras normales de 10-24 µmol/l (1,2 mg/dl). La ictericia clínica es evidente cuando los niveles son superiores a 50 µmol/l (2,5 mg/dl) y se manifiesta por una coloración amarillenta de piel y escleras. Diferentes laboratorios pueden tener diferentes sistemas de referencia.

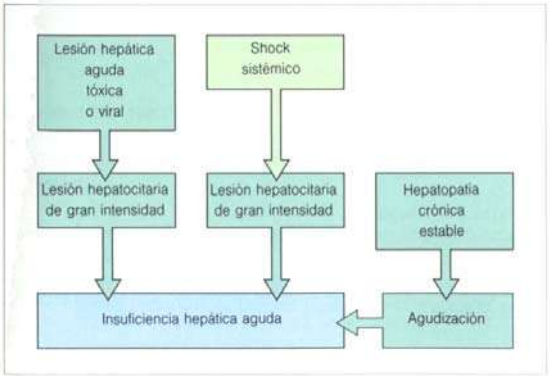


Fig. 12.1 Las principales circunstancias de insuficiencia hepática aguda.

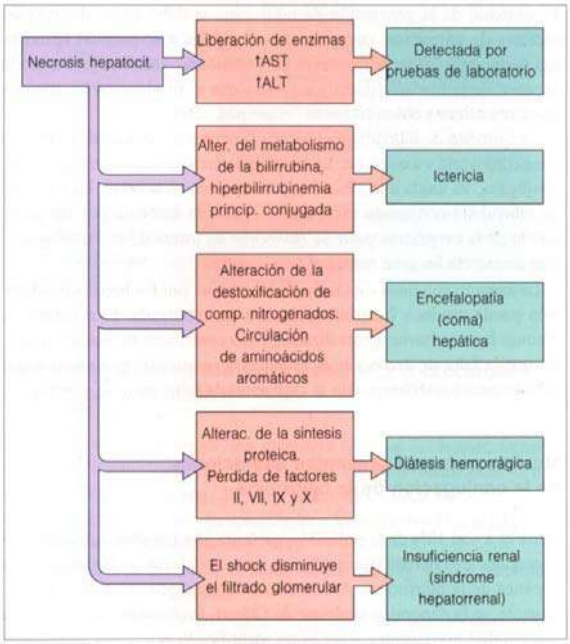


Fig. 12.2 Síntomas de la insuficiencia hepática aguda.

La ictericia se divide bioquímicamente en conjugada y no conjugada

La ictericia puede deberse a una alteración del metabolismo de la bilirrubina a distintos niveles. Puede dividirse en dos tipos bioquímicos principales.

En la **hiperbilirrubinemia no conjugada** existe un exceso de bilirrubina no conjugada en la sangre. Los trastornos que producen este tipo de enfermedad son principalmente la generación excesiva de bilirrubina o un metabolismo hepatocitario anormal. En ella, los niveles sanguíneos raramente superan los 100 µmol/l.

Muchos trastornos originan el tipo de ictericia conocido como **hiperbilirrubinemia conjugada**, en el que existe un exceso de bilirrubina conjugada en la sangre. La causa más frecuente es la obstrucción de la secreción biliar. Las enfermedades que causan una lesión generalizada de los hepatocitos producen una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, ya que el principal paso restrictivo del metabolismo de la bilirrubina es la excreción por los canalículos más que la conjugación. Los niveles suelen superar los 100 µmol/l.

La generación excesiva de bilirrubina es la causa más importante de hiperbilirrubinemia no conjugada

El aumento de la generación de bilirrubina se debe a una destrucción excesiva de eritrocitos, cuyas causas principales son: anemias hemolíticas (véase pág. 288); reabsorción de hematomas grandes, y formación anormal de eritrocitos (diseritropoyesis), que se produce en las anemias megaloblásticas y sideroblásticas (véase pág. 288).

La cantidad de bilirrubina generada supera a la capacidad del hígado para conjugaría y excretaría. La bilirrubina circulante en la sangre es no conjugada, va unida a la albúmina y **no aparece en la orina**. La cantidad de bilirrubina conjugada excretada al intestino aumenta por un incremento de la carga; una parte se reabsorbe en forma de urobilinógeno y éste se excreta en gran cantidad con la orina.

La disminución de la captación de bilirrubina por los hepatocitos también puede producir hiperbilirrubinemia no conjugada. Esto ocurre en lesiones hepatocitarias generalizadas, pero contribuye menos a la ictericia que la falta de excreción de bilirrubina conjugada. Fármacos como la rifampicina interfieren con la captación de bilirrubina.

Muchas personas presentan alteraciones de la conjugación de la bilirrubina

Entre el 5 y el 10% de la población presenta una hiperbilirrubinemia no conjugada leve hereditaria producida por un defecto de la conjugación hepática de la bilirrubina. A una de sus formas, que es autosómica dominante, se la denomina síndrome de Gilbert. Probablemente se trata de una entidad heterogénea y no se ha identificado el defecto metabólico concreto. Los niveles de bilirrubina pueden aumentar en presencia de enfermedades intercurrentes, pero el hígado es estructuralmente normal.

Las alteraciones de la conjugación de la bilirrubina son también frecuentes en neonatos, ya que la actividad de la enzima glucuroniltransferasa es baja en las dos primeras semanas de la vida (ictericia neonatal) (véase pág. 265). Una ausencia hereditaria de actividad de la glucuroniltransferasa existe en el síndrome de Crigler-Najjar.

La disminución del transporte de bilirrubina conjugada produce hiperbilirrubinemia conjugada y se debe principalmente a obstrucción biliar

La secreción o excreción anormal de bilirrubina conjugada provoca una acumulación de bilirrubina conjugada en la sangre. Los principales síntomas clínicos, cuya combinación se conoce también como **ictericia colestática** u **obstructiva**, son:

- Ictericia.
- Ausencia de bilis en las heces, que son por tanto claras.
- Alteración de la absorción de las grasas (con aparición de esteatorrea) y, como consecuencia, alteración de la absorción de vitamina K.
- Prurito por depósito de sales biliares.
- La orina contiene bilirrubina (orina oscura), ya que la bilirrubina conjugada es soluble en agua y puede excretarse.

Existen dos tipos principales de causas de hiperbilirrubinemia conjugada, como se indica en la *figura 12.3*.

Causes intrahepáticas
Defectos enzimáticos hereditarios (síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor)
Fármacos que provocan colostasis intrahepática
Colestasis asociada al embarazo
Lesión hepatocelular
Obstrucción extrahepática de las vías bitares
Cálculos biliares (véase pág. 265)
Estenosis secundarias a inflamación o fibrosis
Carcinoma del páncreas (véase pág. 270)
Compresión de las vías biliares por masas extrínsecas, como ganglios linfáticos engrosados

Fig. 12.3 causas de hiperbilirrubinemia conjugada.

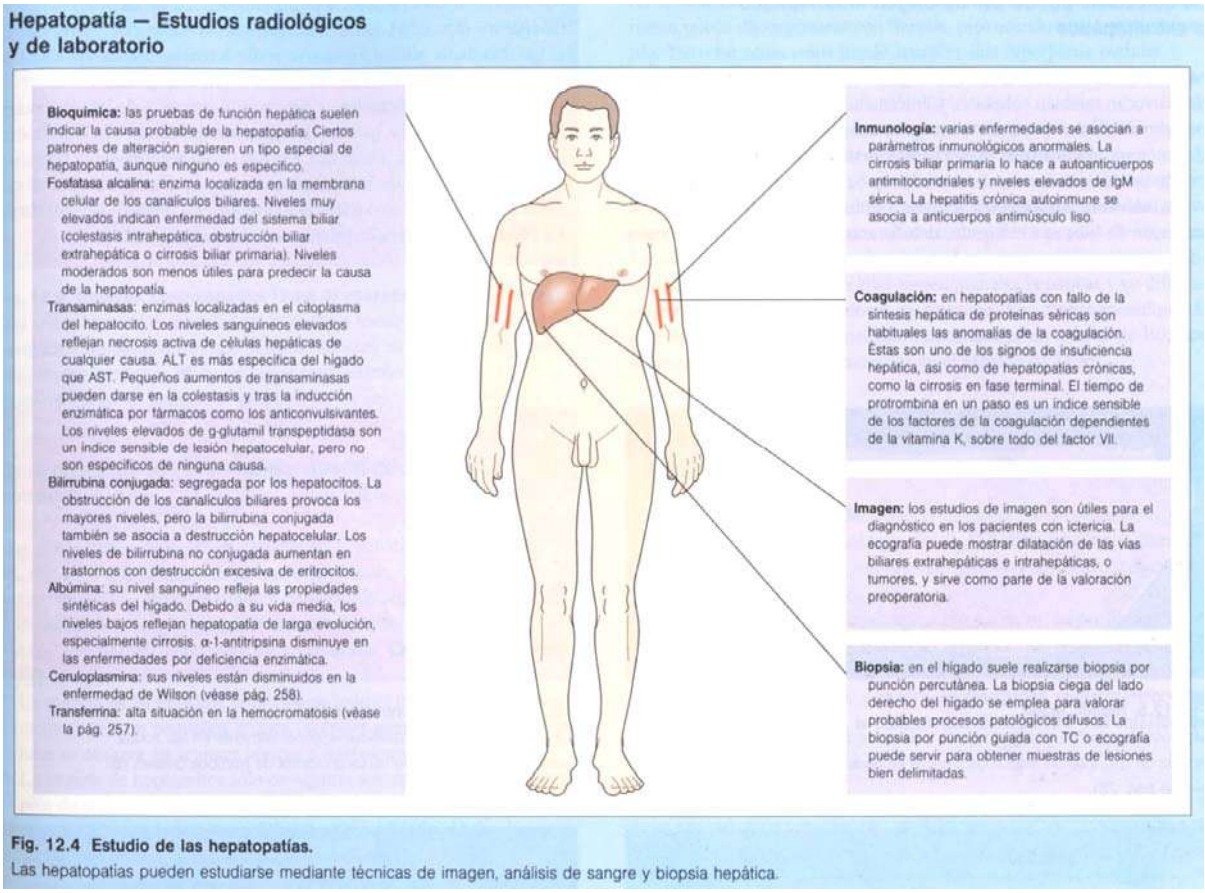


Fig. 12.4 Estudio de las hepatopatías.
Las hepatopatías pueden estudiarse mediante técnicas de imagen, análisis de sangre y biopsia hepática.

EL HÍGADO ENFERMO

El hígado tiene un número limitado de respuestas en caso de lesión

Tras una lesión hepática pueden identificarse varios tipos de alteraciones histológicas, que son el resultado de un número limitado de respuestas patológicas ante dicha lesión. Puede haber transformación grasa, colestasis, necrosis hepatocitaria, fibrosis o depósitos de materiales anormales.

El diagnóstico histológico de las hepatopatías exige valorar estas alteraciones y correlacionarías con los datos clínicos y las pruebas bioquímicas (*fig. 12.4*).

La transformación grasa suele deberse a sobrecargas metabólicas y al alcohol

La transformación grasa es una respuesta habitual del hígado frente a diversos estímulos lesivos (*fig. 12.5*). (Los trastornos metabólicos ya han sido estudiados, véase pág. 28.) Las principales causas son:

- Estrés metabólico, por ejemplo, hipoxia, kwashiorkor (véase pág. 120) y diabetes mellitus (véase pág. 504).
- Toxinas (la más frecuente es el alcohol, véase pág. 256) y reacciones farmacológicas infrecuentes.
- Síndrome de Reye (véase pág. 265), que produce transformación grasa microvesicular extensa.
- Hígado graso del embarazo.

La colestasis puede ser de origen intrahepático o extrahepático

Muchas de las enfermedades que originan hiperbirrubinemia conjugada provocan también colestasis. Clínicamente ésta se caracteriza por hiperbilirrubinemia conjugada y un gran aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, una enzima localizada normalmente en las membranas celulares de los canalículos biliares. Se han observado dos grupos.

La **colestasis intrahepática** se debe a enfermedades que afectan a la secreción de bilis por el hígado, debido a anomalías de los hepatocitos o de los canalículos biliares, o a una enfermedad de las vías biliares intrahepáticas (*fig. 12.6*). Dado que suelen ser tratadas por internistas, estas enfermedades suelen agruparse como **ictericia médica**. En este tipo se reconocen alteraciones en la biopsia hepática (*fig. 12.7*).

La **colestasis extrahepática** se debe a la obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, por lo que la estudiaremos junto con las enfermedades de las vías biliares. Dado que muchas de las enfermedades responsables son subsidiarias de tratamiento quirúrgico, este tipo de problemas suelen considerarse como **ictericia quirúrgica**. La obstrucción extrahepática produce alteraciones evidentes en el hígado (*fig. 12.8*).

Fig. 12.5 Hígado graso.
Macroscópicamente, el hígado graso está aumentado de tamaño y es pálido en vez de rojo intenso. Histológicamente se observa grasa en los hepatocitos (véase pág. 28).

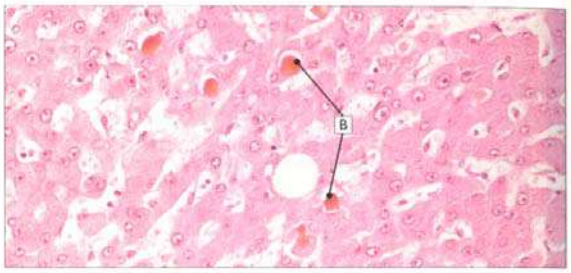


Fig. 12.7 Colestasis intrahepática.
La bilis que dilata los canalículos, especialmente en las zonas centrolobulillares, puede verse en forma de trombos biliares (**B**).

Intraacinar
Hepatitis viral
Fármacos (p. ej., clorpromacina y estrógenos)
Hepatopatía alcohólica
Colestasis del embarazo
Septicemia
Extraacinar
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante
Hepatopatía poliquística
Tumores intrahepáticos

Fig. 12.6 Colestasis intrahepática.

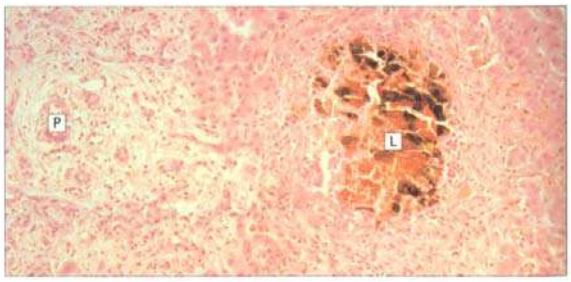


Fig. 12.8 Colestasis extrahepática.
Además del taponamiento de los canalículos por bilis, un rasgo característico de esta colestasis es el edema de los espacios porta (**P**) que aparecen expandidos. En casos de larga evolución se produce una proliferación de pequeños conductos biliares en la periferia de los espacios porta. Puede escapar bilis de los canalículos, lo que se asocia a degeneración hidrópica de los hepatocitos, con formación de los llamados infartos o lagos biliares (**L**).

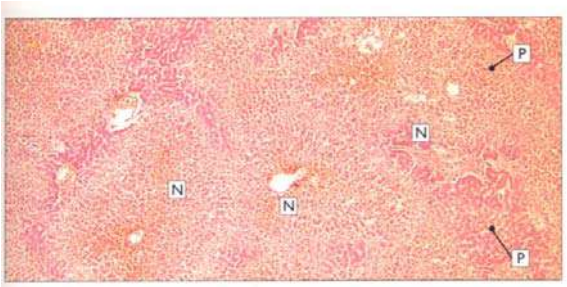


Fig. 12.9 Necrosis centrolobulillar (zona 3) causada por paracetamol. Tras una sobredosis de paracetamol se generan metabolitos tóxicos en los hepatocitos centrolobulillares que provocan necrosis de esta parte del lobulillo. Hay necrosis confluente (**N**) de las zonas centrolobulillares (zona 3), con supervivencia de los hepatocitos alrededor de los espacios porta (**P**) (zona 1).

La necrosis de los hepatocitos puede adoptar varios patrones

Hay seis patrones principales de necrosis hepatocitaria, que pueden ser relacionados con la causa de la lesión hepática.

1. En varias enfermedades mueren hepatocitos aislados por un proceso de apoptosis. Los hepatocitos muertos forman estructuras retraídas muy eosinófilas conocidas como **cuerpos de Councilman** (véase *fig. 12.16*).
2. La muerte de hepatocitos dispersos en todo el lobulillo, tanto aisladamente como en pequeños grupos (**necrosis punteada**) de unas 25 células se observa en lesiones tóxicas e infecciones virales.
3. La muerte de hepatocitos sólo en algunas zonas (**necrosis zonal**) es típica de algunas enfermedades. Por ejemplo, la intoxicación por paracetamol afecta a la zona cetrolobulillar (zona 3) (*fig. 12.9*) y la intoxicación por fósforo a la zona periportal (zona 1).
4. La **necrosis progresiva** se refiere a la muerte de hepatocitos dispersos adyacentes al tejido conectivo del tracto portal. Este patrón es característico de la hepatitis crónica activa.
5. Los patrones de necrosis extensa que forman puentes entre las venas centrales o entre los espacios porta y las venas centrales se denomina **necrosis en puente**.
6. La **necrosis masiva** describe una necrosis de la mayoría de los hepatocitos. Se produce en lesiones hepáticas fulminantes y en algunos casos de lesión viral o tóxica.

Tras la necrosis hepatocitaria se produce una regeneración de células hepáticas

Normalmente, el índice de proliferación celular en el hígado es muy bajo. Tras una lesión hepática, incluida la hepatectomía parcial, se produce una regeneración de hepatocitos de modo ordenado para restaurar la función hepática. En casos de lesión crónica repetida, la regeneración puede distorsionarse con fibrosis, provocando una cirrosis (véase pág. 259). En otros casos puede aparecer una hiperplasia nodular.

Las células de Ito son las precursoras de las células secretoras de colágeno en la fibrosis hepática

El desarrollo de fibrosis es una complicación importante de varias hepatopatías y uno de los rasgos característicos de la cirrosis. Se cree que factores de crecimiento, producidos por respuestas inflamatorias, estimulan la proliferación de células mesenquimales hepáticas y su diferenciación a fibroblastos secretores de colágeno. Las células mesenquimales implicadas son las normalmente poco llamativas células de Ito, que acumulan grasa y están localizadas en el espacio de Disse.

El hígado puede estar implicado en varias enfermedades de depósito

El hígado almacena varias sustancias que pueden convertirse en patológicas en algunas enfermedades. En la hemocromatosis y la hemosiderosis existe un depósito excesivo de hierro, y en la enfermedad de Wilson, un exceso de cobre.

Se puede observar un almacenamiento excesivo de productos metabólicos en el hígado en algunos de los errores congénitos del metabolismo. En algunas de las enfermedades de depósito de glucógeno se deposita glucógeno (*fig. 12.10*), y lípidos en trastornos multisistémicos del metabolismo, por ejemplo, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick.

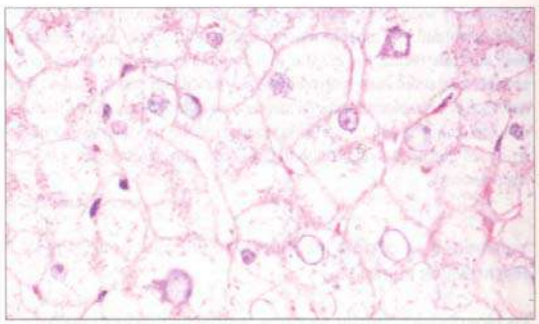


Fig. 12.10 Glucogenosis hepática. En las glucogenosis de tipo IV, III, II y I se acumula glucógeno en exceso en los hepatocitos. Estos hepatocitos con glucogenosis de tipo III (deficiencia de enzima desramificante) muestran una llamativa vacuolización del citoplasma y los núcleos secundaria a la acumulación de glucógeno.

12. HÍGADO, VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

ENFERMEDADES VASCULARES DEL HÍGADO

El hígado recibe sangre a través de la circulación arterial (arteria hepática) y la circulación venosa portal. La sangre sale del hígado tras pasar por los sinusoides a través de las venas centrales y hepáticas, que drenan en la vena cava inferior. Como cualquier componente vascular del hígado puede sufrir enfermedades, pueden presentarse varios síndromes clínicos y patológicos distintos.

El infarto hepático verdadero es raro

El infarto hepático verdadero es raro debido a su doble riego sanguíneo y a las ricas anastomosis del flujo sanguíneo a través de los sinusoides.

Pueden aparecer infartos verdaderos en cuatro situaciones:

- Traumatismo quirúrgico o ligadura accidental de la arteria hepática.
- Embolización arterial terapéutica del hígado o ligadura terapéutica de la arteria hepática (realizadas como tratamiento de masas neoplásicas aisladas).
- Endocarditis bacteriana.
- Eclampsia.
- Poliarteritis nodosa.

Las zonas de infarto aparecen como áreas de bordes geográficos de tejido necrótico amarillento.

La insuficiencia cardiaca derecha produce congestión venosa pasiva del hígado

La insuficiencia cardiaca derecha aumenta la presión retrógrada en el sistema venoso sistémico, que se transmite por la vena hepática a las venas centrales y produce un ligero aumento del tamaño del hígado. Esto ocurre sobre todo en la insuficiencia valvular tricúspide, en la que el hígado es pulsátil. Su aspecto macroscópico se describe como **hígado de nuez moscada** (véase *fig. 8.33*) y se denomina **congestión venosa pasiva crónica**. Los sinusoides centrolobulillares se dilatan por la sangre y los hepatocitos centrolobulillares se atrofian. Si la insuficiencia cardiaca derecha se complica con hipotensión arterial, puede producirse una necrosis de los hepatocitos centrolobulillares, con elevación de las transaminasas séricas.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal se debe a obstrucción del flujo sanguíneo en el sistema portal

La hipertensión portal es una elevación mantenida de la presión venosa portal. Produce hipertensión retrógrada en el lecho vascular portal, con esplenomegalia y ascitis. Se abren nuevos canales entre el sistema portal y el sistema venoso sistémico, en forma de canales venosos varicosos. Las principales localizaciones son el esófago distal, donde aparecen varices esofágicas que pueden ser causa de hemorragias (véase pág. 221); el ombligo, donde los conductos forman una «cabeza de medusa»; y el ano, donde se conocen como hemorroides.

La mejor forma de clasificar las causas de la hipertensión portal es la anatómica, según el punto de obstrucción al flujo (*fig. 12.11*).

- Presinusoidal: bloqueo de los vasos antes de los sinusoides hepáticos.
- Sinusoidal: bloqueo en los sinusoides.
- Postsinusoidal: bloqueo en las venas centrales, hepáticas o vena cava.

Las causas más frecuentes de hipertensión portal son las hepatopatías (sinusoidal)

La hepatopatía es la causa más frecuente de hipertensión portal.

- La cirrosis produce distorsión y destrucción de la arquitectura vascular hepática.
- La fibrosis de los espacios porta producida por la esquistosomiasis es una causa importante en áreas endémicas.
- Se habla de hipertensión portal idiopática cuando no se logra encontrar una causa física de la obstrucción.
- Enfermedad poliquística del hígado.

La hipertensión portal presinusoidal suele deberse a trombosis de la vena porta

La oclusión del sistema venoso portal en cualquier punto por delante de los espacios porta suele deberse a trombosis de la vena porta. Los factores predisponentes son sepsis local, policitemia (véase pág. 291) e hipertensión portal sinusoidal preexistente secundaria a cirrosis. La obstrucción de las ramas intrahepáticas produce zonas de infarto venoso, que se observan como zonas congestionadas en forma de cuña. Dichas áreas se denominan también **infartos rojos** o **infartos de Zahn**.

En circunstancias especiales, el aumento del flujo sanguíneo por el sistema venoso portal sobrepasa la capacidad del sistema sinusoidal hepático y produce hipertensión portal. Esto ocurre en algunos casos de esplenomegalia y en algunas malformaciones arteriovenosas de bazo o intestino.

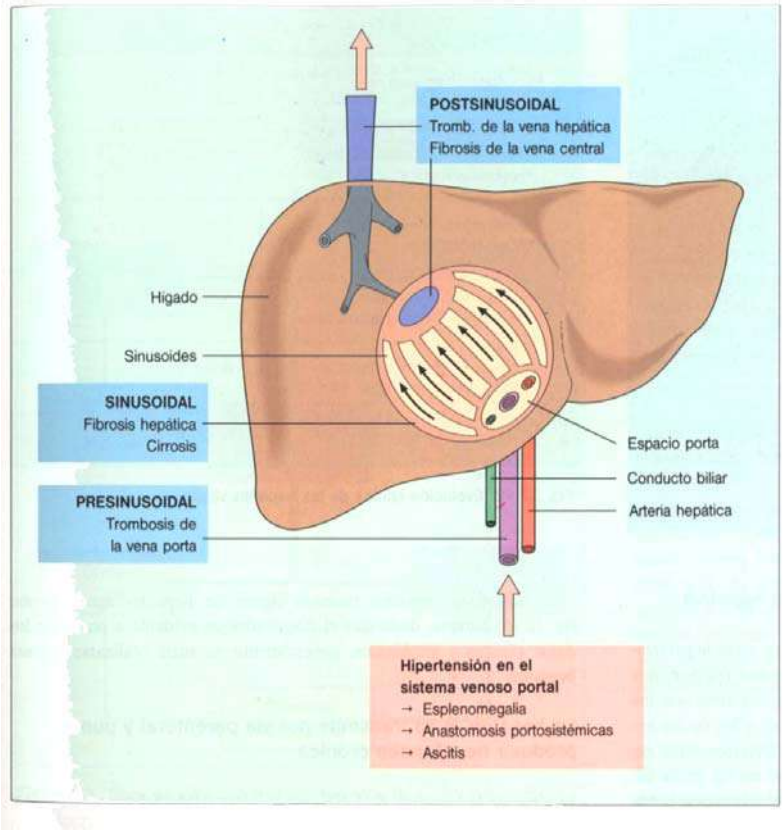


Fig. 12.11 Clasificación morfológica de la hipertensión portal.
Los tres grupos etiológicos principales de la hipertensión portal son:
- Presinusoidal.
- Sinusoidal.
- Postsinusoidal.

Los efectos que se muestran en el cuadro rosa son causados por el aumento de la presión venosa portal.

La hipertensión portal postsinusoidal se debe a enfermedades de las venas hepáticas y sus ramas

La hipertensión portal postsinusoidal se debe a enfermedades que obstruyen las venas centrales y las ramas de las venas hepáticas.

La obstrucción de las venas centrales del hígado se da en varias enfermedades y provoca el desarrollo gradual de hipertensión portal. Por ejemplo, el abuso de alcohol puede provocar obstrucción venosa central con fibrosis, y algunos fármacos citotóxicos pueden producir fibrosis centrolobulillar y obstrucción de las venas centrales.

La enfermedad venooclusiva del hígado se debe a la ingestión de plantas que contienen alcaloides tóxicos. Éstos inicialmente producen fibrosis alrededor de las venas centrales, seguida de obliteración de esas venas por la fibrosis. Este problema se da en Jamaica y en ciertas zonas de África, en personas que beben ciertas infusiones de hierbas. La irradiación hepática también puede producir fibrosis de las venas centrales y favorecer el desarrollo de hipertensión portal.

La oclusión de la vena hepática principal produce el síndrome de **Budd-Chiari**. Predisponen a la trombosis la compresión local de la vena hepática, el carcinoma hepatocelular, la policitemia, el embarazo y el tratamiento anticonceptivo oral con estrógenos. En muchos casos no se halla ningún factor predisponente. Los pacientes desarrollan una enfermedad aguda y grave, con congestión vascular masiva del hígado que causa hipertensión portal aguda e ictericia. Se produce una tumefacción dolorosa del hígado, con rápida formación de ascitis. Sí no se realiza quirúrgicamente una anastomosis vascular portosistémica, el paciente muere.

HEPATITIS

Las enfermedades inflamatorias del hígado se denominan hepatitis

La hepatitis, que puede ser aguda o crónica, puede deberse a varias causas, como infecciones virales, trastornos autoinmunes, reacciones farmacológicas y alcohol.

Sea cual sea la causa que produce la hepatitis aguda, las características clínicas y el aspecto histológico de la biopsia hepática son siempre similares.

Características clínicas y bioquímicas de la hepatitis aguda

Síntomas: náuseas, anorexia, pirexia leve y malestar general.
Signos: puede palparse un hígado aumentado y doloroso. Ictericia una semana después del comienzo de los síntomas, siendo máxima a los 10 días.

Los signos y síntomas suelen ceder en un período de 3-8 semanas.
Pruebas bioquímicas: la bilirrubina, en su mayor parte conjugada, está muy aumentada; los niveles de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) están muy elevados durante la enfermedad, lo que refleja necrosis de células hepáticas, pero disminuyen con la recuperación clínica; la albúmina sérica suele permanecer normal.

La fosfatasa alcalina sérica puede aumentar ligeramente.
Pruebas de coagulación: pueden alterarse; el tiempo de protrombina en una fase es un indicador sensible de la gravedad de la hepatopatía.

La infección viral es una causa frecuente de hepatitis

Los principales «virus de la hepatitis» son un grupo de virus **hepatotropos**. Aunque todos producen hepatitis primaria, no están relacionados entre sí y pertenecen a diferentes clases. Los principales virus son los de las hepatitis A y E (transmitidos por vía fecal-oral) y los de las hepatitis B, C y D (transmitidos por vía parenteral). Diversos virus no hepatotropos pueden producir también hepatitis.

La infección por un virus de la hepatitis no siempre provoca la enfermedad, aunque produce una serie de síntomas clínicos. Tras la infección inicial los pacientes pueden seguir una de las evoluciones indicadas en la *figura 12.12*.

La hepatitis A se transmite por vía fecal-oral y no produce hepatopatía crónica

El virus de la hepatitis A es un enterovirus de ARN del grupo picronavirus. La enfermedad se transmite por vía fecal-oral y puede producir pequeñas epidemias en guarderías o instituciones. También se puede contraer durante actividades recreativas en aguas contaminadas por aguas residuales o al comer moluscos contaminados. Tras un período de incubación de unas 4 semanas, aparece fiebre, malestar general y anorexia. La ictericia aparece típicamente una semana más tarde y dura unas 2 semanas. Los pacientes se recuperan totalmente, con normalización de las pruebas de función hepática alteradas. Pueden detectarse virus en las heces. Esta enfermedad no produce nunca hepatopatía crónica y confiere inmunidad posterior.

Tipo clínico	Virus
Asintomático (frecuente en la hepatitis A)	A, B, C, D y E
Hepatitis aguda sin ictericia (hepatitis anictérica)	A, B, C, D y E
Hepatitis aguda con ictericia (hepatitis ictérica)	A, B, C, D y E
Necrosis hepática masiva con insuficiencia hepática aguda (raro)	A, B, C, D y E
Una de las formas de la hepatitis crónica (véase pág. 254)	B, C y D
Estado de portador crónico	B, C y D

Fig. 12.12 Evolución clínica de las hepatitis virales.

La histología hepática muestra signos de hepatitis aguda (véase *fig. 12.16*) aunque, dado que el diagnóstico es evidente a partir de los datos clínicos y virológicos, generalmente no suele realizarse biopsia hepática.

La hepatitis B se transmite por vía parenteral y puede producir hepatopatía crónica

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN del grupo hepadna. Este virus es transmitido por sangre, semen y saliva durante el contacto físico intimo, inoculándose a través de defectos de la piel o de las membranas mucosas. Por tanto, la hepatitis B puede ser una enfermedad de transmisión sexual. El contagio a través de transfusiones de sangre es actualmente raro, debido a la selección de las donaciones, pero la diseminación de la enfermedad entre adictos a drogas i.v. al compartir agujas contaminadas es una forma importante de transmisión. También se observa transmisión vertical de madre a hijo.

Existen cinco patrones clínicos de infección (*fig. 12.13*).

1. **Hepatitis aguda autolimitada.** Es frecuente. Los pacientes se recuperan tras sufrir ictericia, malestar general y anorexia, y presentan inmunidad de por vida.
2. **Hepatitis aguda fulminante.** Es muy rara y produce necrosis masiva de los hepatocitos.
3. **Hepatitis crónica.** Ocurre en un 5-10% de los casos. Puede progresar a cirrosis o curarse (véase *fig. 12.13*).
4. **Estado de portador asintomático.** (Puede desarrollar más adelante una hepatitis crónica.)
5. **Infección asintomática clínicamente inadvertida.** Es una forma subclínica de infección, pero puede progresar a hepatitis crónica o convertir al paciente en portador.

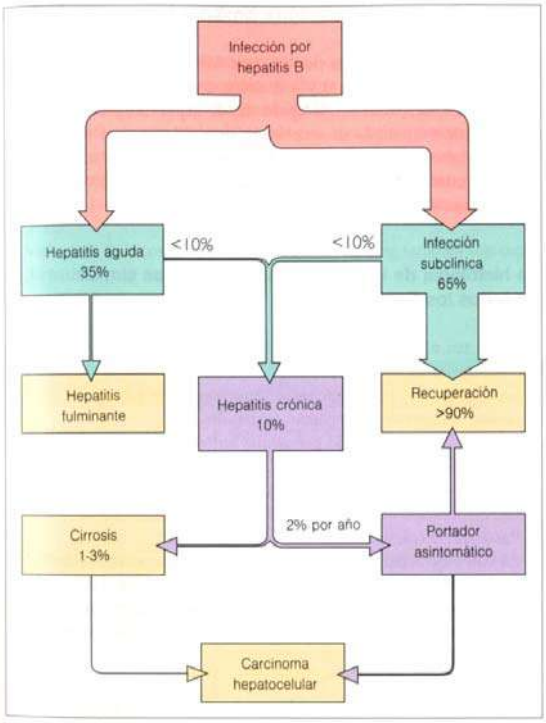


Fig. 12.13 Tipos de infección tras una hepatitis B.
El diafragma de flujo ilustra la probabilidad de diversas evoluciones clínicas tras una infección por hepatitis B. La anchura de las líneas indica los porcentajes respectivos. No se muestran las escalas temporales; algunas fases pueden durar muchos años y otras sólo unas semanas.

La importancia de los portadores crónicos es que son pacientes con riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular. Los portadores de hepatitis B muestran variaciones geográficas (0,3% en Europa occidental y EE.UU.; 20% en el sudeste asiático). Menos del 10% de los pacientes adultos se convierten en portadores crónicos, pero prácticamente todos los recién nacidos infectados por VHB a partir de la madre serán portadores crónicos, probablemente debido a la inmadurez de la respuesta inmunitaria.

Muchas pruebas diagnósticas se basan en la identificación de subunidades virales (*fig. 12.14*).

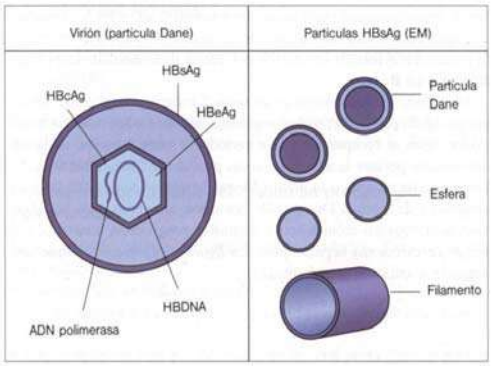


Fig. 12.14 Virus de la hepatitis B: subunidades de importancia diagnóstica.
El virus de la hepatitis B intacto se conoce también como partícula Dane. La cápsida viral contiene antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el núcleo contiene antígeno de núcleo (core) HBcAg y antígeno e (HBeAg), así como ADN viral (HBDNA) y ADN polimerasa. La detección en la sangre de antígeno e, ADN viral o ADN polimerasa indica presencia de partículas víricas intactas circulantes y alto grado de infectividad. Con el microscopio electrónico pueden observarse partículas esféricas y ligamentosas, así como partículas con cápsida viral, denominadas «partículas Dane».

El virus de la hepatitis D sólo produce infección en presencia de VHB

El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus ARN hepatotrófico. Es un virus defectivo, que requiere la presencia de infección por VHB para su ensamblaje. En consecuencia, sólo puede producir enfermedad en presencia de infección por hepatitis B. Su forma de transmisión es igual que la de la hepatitis B y afecta principalmente a drogadictos y pacientes en diálisis. El VHD es importante porque aumenta la gravedad de la hepatitis crónica y puede predisponer al desarrollo de una hepatitis fulminante.

La infección puede adquirirse simultáneamente con la infección por VHB o posteriormente como sobreinfección. Se detecta por la presencia de anticuerpos frente a VHD en la sangre.

La hepatitis C es clínicamente similar a la hepatitis B

El virus de la hepatitis C es un virus ARN parecido a los flavivirus. Su forma de transmisión es la misma que la de la hepatitis B y es una causa importante de hepatitis postransfusional. Aunque produce muchos casos de hepatitis aguda esporádica, con frecuencia no se logra identificar el origen de la infección. El virus de la hepatitis C es el responsable de la inmensa mayoría de las infecciones que se denominaban antes **hepatitis no A-no B**.

El período de incubación es de unos 2 meses, y va seguido de hepatitis aguda con fiebre, malestar general, anorexia e ictericia. La mitad de los casos se recuperan tras un período de unos 2 meses; en la mitad restante persiste la alteración de las pruebas de función hepática durante más de un año, y se desarrolla una hepatitis crónica con fases de remisión y de rebrote. De estos últimos casos, alrededor de la mitad desarrollará hepatitis crónica activa y muchos progresarán a cirrosis, con riesgo de carcinoma hepatocelular. La *figura 12.15* muestra esquemáticamente el curso de la enfermedad.

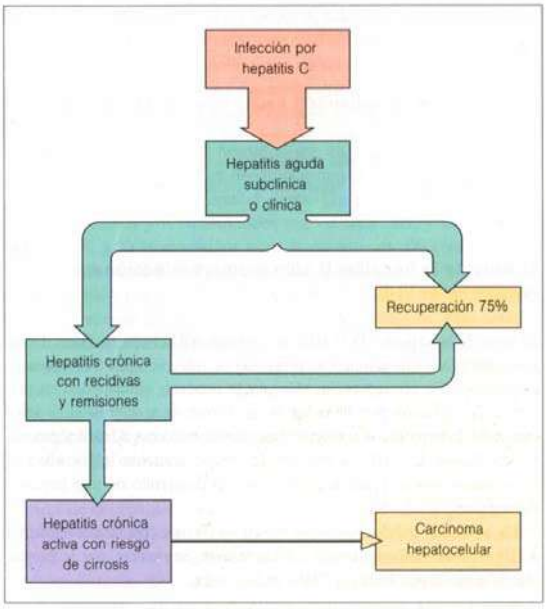


Fig. 12.15 Infección por hepatitis C.
El diagrama de flujo muestra la probabilidad de diferentes evoluciones clínicas tras una infección por hepatitis C. La anchura de las líneas indica los porcentajes respectivos. No se muestran las escalas temporales.

La hepatitis E es clínicamente similar a la hepatitis A

La hepatitis E es producida por un virus ARN similar a los calicivirus. Es de transmisión fecal-oral y contamina con frecuencia los abastecimientos de agua, produciendo epidemias de hepatitis aguda autolimitada. Presenta un período de incubación de alrededor de 1 mes y habitualmente provoca una infección leve con ictericia. La infección en mujeres gestantes puede causar hepatitis fulminante. No progresa a hepatitis crónica.

La histología de la hepatitis vírica aguda es similar en todos los tipos

Sea cual sea el virus causante, los signos histológicos de hepatitis viral aguda son similares (*fig. 12.16*):

- Los hepatocitos están hinchados y pueden morir por apoptosis, formando cuerpos de Councilman eosinófilos.
- Infiltrado focal del hígado por células linfoides, asociado a la necrosis hepatocitaria.
- Aumento del número de células linfoides en los espacios porta.
- La regeneración hepatocelular produce desestructuración del lobulillo.
- Puede verse colestasis leve.

En casos de hepatitis aguda de gran intensidad aparecen puentes de necrosis entre las venas centrales. La clínica suele ser de enfermedad grave pero, si el paciente sobrevive, los hepatocitos se regeneran. En la necrosis masiva fulminante la mayoría de las células hepáticas se necrosan.

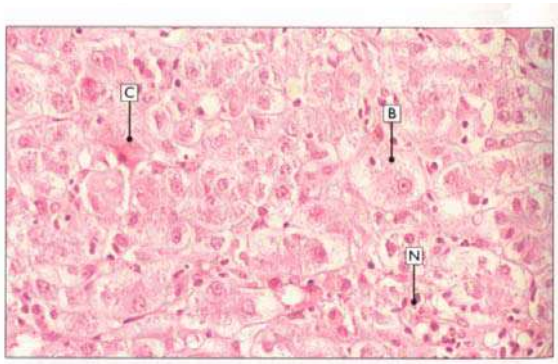


Fig. 12.16 Histología de la hepatitis aguda.
Ésta es una biopsia hepática de un paciente con hepatitis viral aguda. Muchos hepatocitos están hinchados y vacuolados («degeneración en globo») (**B**). Hay necrosis focal de hepatocitos (**N**) que afecta más a las zonas centrolobulillares (zona 3). Las células muertas por apoptosis forman los cuerpos de Councilman, de aspecto retraído y eosinófilo (**C**).

La hepatitis puede ser producida por otros virus

Además de los virus hepatotropos específicos, otros virus también pueden causar hepatitis. Por ejemplo, la fiebre amarilla es producida por un arbovirus del grupo B, que es endémico en ciertas partes de África y Centroamérica, y se transmite por la picadura de un mosquito. Su histología es similar a la de la hepatitis aguda. También pueden producir hepatitis aguda el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. El virus de la rubéola y el del herpes simple pueden causar hepatitis grave en la infancia.

Virus más exóticos como Lassa, Ebola y Marburg también son causa de hepatitis.

Protozoos	
Amebiasis *Entamoeba histolytica*	Los abscesos amebianos contienen material necrótico que recuerda a la pasta de anchoas. Puede abrirse en el abdomen o perforar el diafragma y producir lesiones torácicas.
Paludismo	Produce hepatomegalia. Las células de Kupffer están hiperplásicas y contienen pigmento del paludismo.
Leishmaniasis visceral	Hay hepatomegalia. Las células de Kupffer contienen *Leishmania*, que aparece en forma de cuerpos de Donovan.
Helmintiasis	
Ascaridiasis *Ascaris lumbricoides*	Los huevos de los gusanos producen colangitis en las vías biliares.
Schistosoma	Los huevos de los gusanos producen fibrosis de las vías biliares.
Duela hepática *Clonorchis sinensis*	Las duelas colonizan el árbol biliar y producen inflamación crónica, así como obstrucción biliar. Predisponen a la aparición de carcinoma de vías biliares.
Hidatidosis *Echinococcus granulosus*	Se forman quistes hepáticos que contienen escólices de gusanos en desarrollo.

Fig. 12.11 Enfermedades parasitarias que afectan al hígado.

INFECCIONES NO VIRALES

En el hígado pueden asentar varias enfermedades parasitarias

La infestación parasitaria del hígado es un problema importante a nivel mundial. Las principales enfermedades se muestran en la *figura 12.17*.

La infección bacteriana del hígado se produce por tres vías principales

La infección bacteriana del hígado puede producirse a través de tres vías principales:

- Diseminación ascendente a partir de una colonización bacteriana de las vías biliares. Casi siempre existe como predisponente una obstrucción biliar.
- Infección ascendente por las ramas de la vena porta (piemia portal) a partir de un foco séptico abdominal, por ejemplo, absceso por apendicitis complicada (véase pág. 237).
- Diseminación sanguínea sistémica durante una septicemia. Puede producir insuficiencia hepática aguda grave.

Una complicación importante de la infección bacteriana del hígado es el desarrollo de un **absceso hepático** (*fig. 12.18*). Sin tratamiento constituye una enfermedad muy grave, con elevada mortalidad.

La infección hepática por *Leptospira* produce la **enfermedad de Weil**. Provoca fiebre, exantema purpúrico e insuficiencia renal. El hígado presenta necrosis focal de hepatocitos y colestasis.

La sífilis puede afectar al hígado en infecciones congénitas, con formación de una fibrosis parenquimatosa difusa. En la sífilis terciaria puede presentarse una necrosis gomosa (véase pág. 31), que deja cicatrices profundas (*hepar lobatum*).

La infección tuberculosa del hígado se produce en casos de tuberculosis miliar (véase pág. 79).

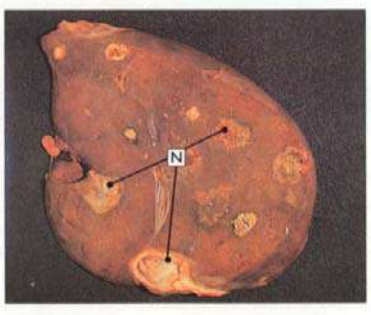


Fig. 12.18 Absceso hepático. Los abscesos aparecen en forma de áreas de necrosis (**N**) que contienen material necrótico purulento. Se forman tras la llegada de bacterias al hígado por las tres vías principales.

HEPATOPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

La hepatopatía destructiva crónica puede ser causada por muchos gérmenes diferentes

Varias enfermedades hepáticas que se caracterizan por lesión hepática progresiva a lo largo de muchos meses o años han sido agrupadas como **hepatopatías destructivas crónicas**. La consecuencia más importante a largo plazo de estas enfermedades es un proceso que incluye pérdida progresiva de hepatocitos, fibrosis (que distorsiona la arquitectura lobullilar normal) y regeneración de hepatocitos.

Cuando este proceso es difuso y progresivo, puede abocar a la cirrosis (véase pág. 259). Las hepatopatías destructivas crónicas pueden dividirse en tres grupos principales (*fig. 12.19*).

HEPATITIS CRÓNICAS

La hepatitis crónica se define como una inflamación del hígado que se prolonga durante más de 6 meses

La hepatitis crónica no es una única enfermedad, sino un síndrome con numerosas causas. Clínicamente se define por la persistencia de pruebas de función hepática anormales y típicas de hepatitis durante 6 meses. Suele diagnosticarse hepatitis crónica principalmente en tres situaciones:

Entidades producidas por infección vinal
Hepatitis B o C crónica
Entidades asociadas a enfermedades autoinmunes
Hepatitis crónica autoinmune
Cirrosis biliar primaria véase pág. 261)
Entidades producidas por lesión tóxica/metabólica de los hepatocitos
Alcoholismo
Lesión hepatocitaria inducida por fármacos
Enfermedad de Wilson
Hemocromatosis
Deficiencia de α1/antitripsina
Fibrosis quística
Glucogenosis de tipo IV

Fig. 12.19 Entidades asociadas a hepatopatía crónica.

- Paciente bajo seguimiento médico (sometido a pruebas de función hepática y serología repetidas) tras un episodio de hepatitis aguda. En vez de normalizarse, las pruebas de función hepática muestran elevación continua de los niveles de transaminasas séricas durante más de 6 meses.
- Paciente que comienza con síntomas inespecíficos como anorexia, malestar general y pérdida de peso, y en el que se descubren alteraciones en las pruebas de función hepática sugestivas de hepatitis, con elevación de las cifras de transaminasas. Los estudios descubren una causa de hepatopatía (viral, autoinmune o tóxica/metabólica) y, cuando la enfermedad se prolonga durante más de 6 meses, se realiza una biopsia hepática para establecer el tipo de inflamación crónica del hígado.
- Muchos pacientes están totalmente asintomáticos y reciben atención médica sólo por habérseles detectado VHB o VRC en estudios de rutina, por ejemplo, al donar sangre. Es necesaria la biopsia hepática para determinar el tipo de hepatitis crónica que padecen.

Hay tres tipos histológicos de hepatitis crónica

Hay tres tipos principales de hepatitis crónica, con diferente riesgo de desarrollar cirrosis.

En la **hepatitis crónica activa** (HCA), que también se conoce como «hepatitis crónica agresiva», las alteraciones inflamatorias se asocian a necrosis continua de hepatocitos (*fig. 12.20*). La principal complicación de este tipo de hepatitis crónica es el desarrollo de cirrosis. En algunos casos, la necrosis se extiende entre espacios porta contiguos (necrosis en puente) al comienzo de la enfermedad, lo que indica alto riesgo de progresión rápida a cirrosis.

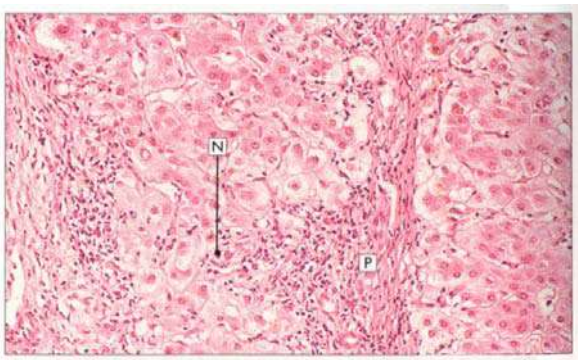


Fig. 12.20 Hepatitis crónica activa.
Histológicamente hay un infiltrado inflamatorio linfocitario en los espacios porta (**P**), que rebosa hacia el parénquima adyacente. Se observa necrosis en sacabocados de hepatocitos (**N**) en la línea de contacto con el tejido conectivo del espacio porta. Con el tiempo, esta necrosis se extiende, en forma de estrella, a partir de los espacios porta y, en fases tardías, llega a formar puentes de necrosis entre espacios porta adyacentes.

En la **hepatitis crónica persistente** (HCP), la inflamación se limita a los espacios porta y no se observa necrosis de hepatocitos (*fig. 12.21*). Generalmente, este tipo de hepatitis crónica no se asocia al desarrollo de fibrosis progresiva o cirrosis. No obstante, algunos pacientes que presentan este tipo de inflamación y son HBeAg positivos (lo que índica replicación viral activa) progresan a hepatitis crónica activa, con seroconversión a positividad de anti-HBeAg y desarrollo de cirrosis. En los pacientes con HCP secundaria a infección por VHC, la enfermedad también puede ser progresiva y acabar en cirrosis.

En la **hepatitis crónica lobulillar** (HCL) existe inflamación de los espacios porta, con inflamación parenquimatosa en punteado, pero sin necrosis en sacabocados. Este tipo de hepatitis crónica suele asociarse a etiología viral. Los casos debidos a infección por hepatitis B y positivos para HBeAg pueden desarrollar más tarde hepatitis crónica activa. Otros casos generalmente no progresan a cirrosis.

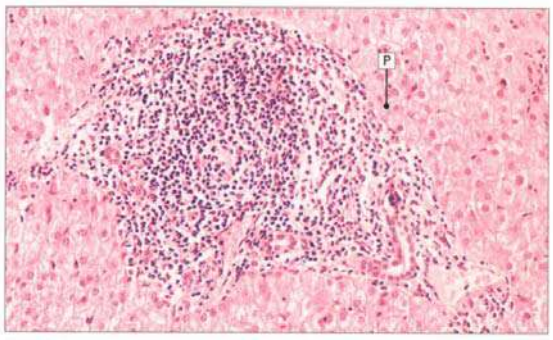


Fig. 12.21 Hepatitis crónica persistente.
En la hepatitis crónica prersistente hay un infiltrado linfocitario en los espacios porta. Sin embargo, a diferencia de la hepatitis crónica activa, no hay necrosis hepatocitaria en la lámina limitante (**P**).

Hepatitis crónica - Medicina de laboratorio

Las pruebas de función hepática permanecen alteradas en la hepatitis crónica, pero con diferencias características según el tipo. Para poder efectuar el diagnóstico de un nuevo caso hay que realizar pruebas para enfermedad de Wilson, deficiencia de α1-antitripsina, autoanticuerpos (HCA autoinmune y cirrosis biliar primaria, véase pág. 261) y hepatitis vírica.

	(CPH) HCP	(CLH) HCL	(CAH) HCA
Fosfatasa alcalina	Normal	Normal o ligeram. ↑	Normal o ligeram. ↑
AST y ALT	2-5 veces ↑	520 veces ↑	5-30 veces ↑
Bilirrubina	Normal	Ligera o moderad. ↑	Ligera o moderad. ↑
Albúmina	Normal	Normal	Normal o moderad. ↓
Tiempo de protrombina	Normal	Puede estar liger. ↑	A menudo ↑

La hepatitis crónica secundaria a infección viral puede progresar a cirrosis

Tras una infección por los virus de la hepatitis B o C, una parte de los pacientes desarrolla infección viral persistente y hepatitis crónica. Esto ocurre en menos del 10% de los pacientes con hepatitis B y en un 50% de los que padecen hepatitis C. Las pruebas de función hepática no se normalizan en un período de 6 meses y la biopsia hepática muestra uno de los patrones de hepatitis crónica.

En la **infección por hepatitis B**, los hepatocitos presentan un aspecto típico en «vidrio esmerilado» (*fig. 12.22*). En estos casos puede emplearse la valoración de HBeAg y anti-HBeAg para predecir el riesgo de cirrosis. Los pacientes HBeAg positivos pueden sufrir conversión de hepatitis crónica persistente o lobulillar a hepatitis crónica activa, y en ellos está justificado un tratamiento antiviral con interferón. Los pacientes con hepatitis crónica activa presentan riesgo de cirrosis. Una complicación importante de la infección crónica por hepatitis B y C es el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

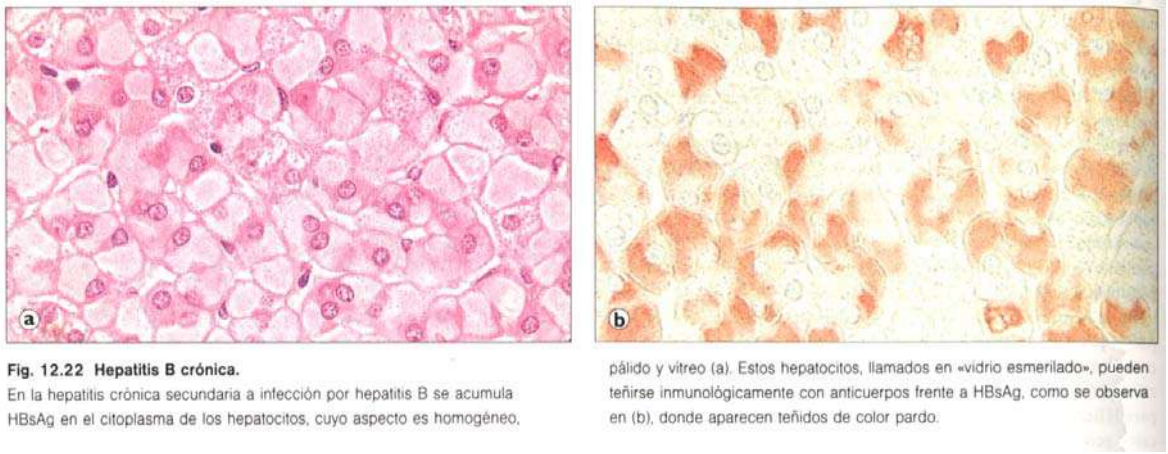


Fig. 12.22 Hepatitis B crónica.
En la hepatitis crónica secundaria a infección por hepatitis B se acumula HBsAg en el citoplasma de los hepatocitos, cuyo aspecto es homogéneo, pálido y vítreo (a). Estos hepatocitos, llamados en «vidrio esmerilado», pueden teñirse inmunológicamente con anticuerpos frente a HBsAg, como se observa en (b), donde aparecen teñidos de color pardo.

Algunos pacientes presentan hepatopatía crónica avanzada sin antecedentes de hepatitis aguda, pero puede demostrarse la infección viral mediante serología y biopsia hepática. En estos casos se supone que ha habido una infección aguda subclínica.

La hepatitis crónica autoinmune se asocia a anticuerpos anti-Sm y antinucleares

La hepatitis crónica autoinmune, también llamada hepatitis lúpica, afecta típicamente a mujeres de 20 a 40 años. Se asocia a hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos séricos y otros trastornos autoinmunes como tiroiditis, artritis y síndrome de Sjögren.

Su etiología es desconocida y, a pesar de su nombre, no se ha demostrado ningún mecanismo autoinmune. Aunque se detectan anticuerpos antimúsculo liso (60% de los casos) y autoanticuerpos antinucleares (40-60% de los casos) en el suero, se cree que no son los responsables de la lesión hepática. Podría jugar algún papel la citotoxicidad mediada por células T dirigida frente a autoantígenos situados sobre los hepatocitos.

Clínicamente aparece anorexia, malestar general y fatiga de forma insidiosa, y los estudios muestran aumento de bilirrubina, moderada elevación de las cifras de transaminasas y ligera elevación de la fosfatasa alcalina. La VSG está aumentada con frecuencia y en algunos casos se observa anemia normocrómica.

La enfermedad puede evolucionar con remisiones y recurrencias o progresar inexorablemente hacía la cirrosis.

Para establecer el diagnóstico de hepatitis crónica autoinmune deben excluirse otras causas (p. ej., infección viral, hepatopatía alcohólica y cirrosis biliar primaria).

La hepatitis crónica asociada a fármacos debe descartarse a través de la historia clínica

Ciertos fármacos pueden producir hepatitis crónica, siendo los más frecuentes metildopa, nitrofurantoína y oxifenisatina. Con menor frecuencia lo hacen sulfonamidas, halotano, isoniazida, paracetamol, dantroleno y etretinato. Se han implicado, aunque raramente, muchos otros fármacos, por lo que es importante considerar que cualquier medicamento puede ser causa de una hepatitis crónica.

El mecanismo es desconocido, aunque se han sugerido hepatotoxicidad directa y respuestas autoinmunes inducidas.

La ingestión de fármacos también puede causar otros tipos de hepatopatía (véanse pág. 257 y *fig. 12.24*), entre ellos la necrosis hepatocitaria aguda (véase pág. 247).

HEPATOPATIAS TÓXICAS

El alcohol es la causa más frecuente de hepatopatía crónica

El abuso del alcohol es la causa más frecuente de hepatopatía en los países occidentales y las mujeres tienen mayor tendencia a padecerla que los hombres.

El alcohol es una hepatotoxina y el daño hepático se relaciona con su consumo diario. No existe un límite inferior de seguridad para la ingesta etílica, aunque se han definido cantidades máximas diarias recomendadas, por debajo de las cuales el riesgo de lesión hepática es reducido (50-60 g por día en hombres; 3040 g por día en mujeres).

La toxicidad del etanol se debe probablemente a la generación de su producto de degradación metabólica, el acetaldehído.

El alcohol produce hígado graso, hepatitis aguda y cirrosis

La agresión alcohólica del hígado puede provocar un **hígado graso**, en el cual el depósito de grasa en los hepatocitos es reversible con la abstinencia.

En la hepatitis alcohólica aguda, la ingestión de gran cantidad de alcohol provoca una verdadera hepatitis, con necrosis focal de hepatocitos. La enfermedad recuerda a una hepatitis viral aguda y las pruebas de función hepática muestran cifras elevadas de transaminasas y de γ-glutamil transpeptidasa (*fig. 12.23*).

Si un paciente con hepatitis alcohólica deja de beber, la inflamación desaparece sin secuelas. Si continúa la ingesta de alcohol, aparece fibrosis alrededor de las venas centrales en respuesta a la necrosis hepatocitaria persistente. El resultado final es una fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis.

La **cirrosis alcohólica** afecta a menos del 10% de los alcohólicos crónicos. Aparece tras varios episodios de hepatitis aguda alcohólica o de forma insidiosa, manifestándose sólo como una hepatopatía terminal (*fig. 12.27*).

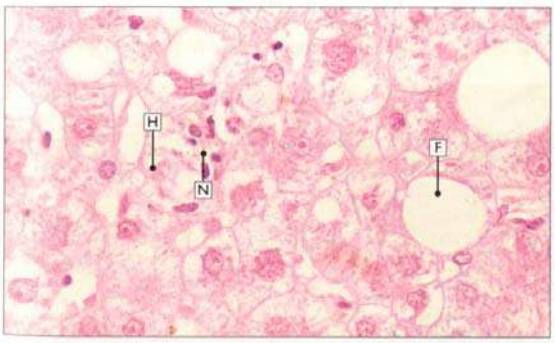


Fig. 12.23 **Hepatitis alcohólica.**
La biopsia hepática muestra transformación grasa (**F**) y necrosis focal de hepatocitos, junto con infiltrado neutrófilo junto a las células muertas (**N**). En una pequeña parte de los hepatocitos se acumula hialina de Mallory (**H**). Formada por filamentos intermediarios de citoqueratina, ubicuitina y α β cristalina, aparece en forma de glóbulos muy eosinófilos en el citoplasma de los hepatocitos. Aunque frecuente en la hepatitis alcohólica, también puede aparecer asociada a otras formas de lesión hepática.

Los fármacos son causa importante y frecuente de hepatopatía

Los fármacos son una causa muy frecuente de hepatopatía, por lo que una anamnesis farmacológica cuidadosa es parte fundamental de la valoración de todo paciente con función hepática alterada. Los fármacos hepatotóxicos pueden dividirse en dos grupos principales: hepatotoxinas intrínsecas, que dependen de la dosis y son predecibles y responsables de una elevada incidencia de toxicidad hepática; y las hepatotoxinas idiosincráticas, que producen hepatopatía en un pequeño porcentaje de los individuos expuestos, por hipersensibilidad o por metabolismo anormal del fármaco.

Todos los tipos de enfermedad hepática pueden ser producidos por fármacos, especialmente las formas recogidas en la *figura 12.24*. En vista de que casi cualquier fármaco puede causar hepatopatía, es aconsejable consultar un texto especializado si se relacionan los antecedentes farmacológicos con el daño hepático.

HEPATOPATÍAS METABÓLICAS

La hemocromatosis se debe a un depósito excesivo de hierro en los tejidos

En la hemocromatosis los hepatocitos son dañados por una excesiva acumulación de hierro. Se distinguen dos tipos.

hepatopatía	Fármacos que producen et daño
Transformación grasa	Metotrexato, tetraciclinas, valproato sódico
Granulomas hepáticos	Sulfonamidas, alopurinol
Hepatitis aguda	Isoniazida, halotano
Hepatitis crónica	Isoniazida, metildopa
Colestasis	Esteroides, clorpromazina
Oclusión de la vena central	Fármacos citotóxicos
Tumores	Anticonceptivos orales (adenomas) Esteroides anabolizantes (carcinomas)
Necrosis aguda	Paracetamol

Fig. 12.24 Lesión hepática inducida por fármacos.

La **hemocromatosis primaria** se hereda de forma autosómica dominante y provoca una absorción excesiva de hierro a partir del intestino. El gen se localiza en el cromosoma 6, asociado al locus HLA. El hierro se acumula en forma de hemosiderina en muchos tejidos, entre ellos hígado (*fig. 12.25*), páncreas, hipófisis, corazón y piel. El depósito hepático de hierro produce la muerte de hepatocitos (posiblemente a través de la generación de radicales libres> y conduce a la cirrosis. Su depósito en los islotes pancreáticos provoca diabetes mellitus, y en el músculo cardíaco da lugar a una miocardiopatia con insuficiencia cardiaca.

Macroscópicamente, el hígado y otros tejidos afectados adquieren un tono parduzco debido a la hemosiderina presente en las células (hepatocitos, células de Kupffer y epitelio biliar en el caso del hígado).

El diagnóstico puede establecerse por la saturación extremadamente elevada de transferrina en sangre y la presencia de elevados niveles séricos de hierro y ferritina, y generalmente se confirma mediante biopsia hepática.

La **hemocromatosis secundaria** (también denominada **hemosiderosis**) es el resultado de una acumulación excesiva de hierro secundaria a otras enfermedades primarias (p. ej., alcoholismo) y a transfusiones de sangre repetidas por enfermedades con alteración de la formación de los glóbulos rojos, especialmente talasemias (véase pág. 289).

La enfermedad de Wilson es una alteración hereditaria del metabolismo del cobre

La enfermedad de Wilson es una causa rara, pero susceptible de tratamiento, de hepatopatía crónica destructiva. Se trata de una alteración autosómica recesiva del metabolismo del cobre que provoca un depósito excesivo de cobre en hígado y cerebro. El defecto consiste en una mutación del gen de una ATPasa transportadora del cobre.

El exceso de cobre en el hígado produce inicialmente un cuadro clínico de hepatitis crónica, con progresión anatomopatológica a cirrosis. El depósito de cobre en el cerebro produce trastornos psiquiátricos, movimientos oculares anormales y trastornos cirróticos similares a los de la enfermedad de Parkinson.

El diagnóstico puede establecerse por el hallazgo de un nivel bajo de ceruloplasmina, la proteína transportadora de cobre en el suero (ya que no es liberada por el hígado). En la biopsia hepática puede demostrarse el exceso de cobre hepático mediante una tinción especial.

Acumulación de cobre en la enfermedad de Wilson

En condiciones normales, el cobre de la dieta es transportada al hígado, donde forma un complejo con la ceruloplasmina y es segregado al plasma. La ceruloplasmina circulante es reutilizada por el hígado en el sistema de endosomas-lisosomas, con nueva excresión de cobre libre a la bilis. En la enfermedad de Wilson el hígado no puede segregar el complejo cobre-ceruloplasmina al plasma, por lo que se acumula en el citoplasma hepatocitario. El cobre libre rebosa a la sangre y se deposita en el cerebro y la córnea (anillos de Kayser-Fleischer).

La deficiencia de α1-antitripsina produce hepatopatía crónica y cirrosis

La deficiencia de α1-antitripsina (*fig. 12.26*) es una causa hereditaria importante de hepatopatía crónica, y también provoca enfisema panacinar (véase pág. 170). Los individuos afectos no pueden producir α1-antitripsina, que es el inhibidor extracelular normal de proteasas.

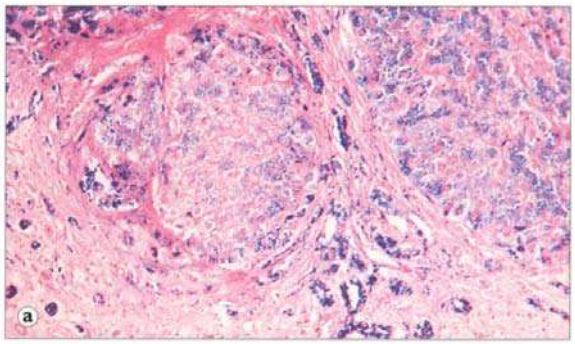
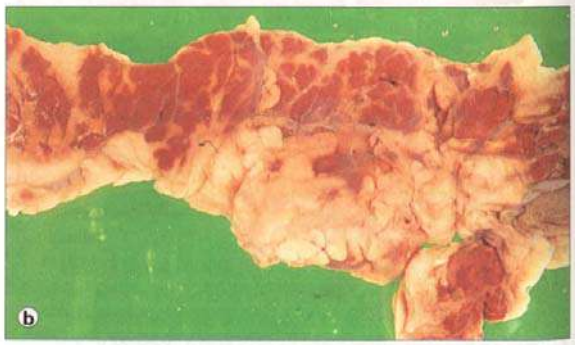


Fig. 12.25 Hemocromatosis.
La tinción de Perls tiñe de azul los depósitos de hierro en los tejidos. En (a) se observa hierro en los hepatocitos y en el epitelio biliar.



Macroscópicamente, los tejidos afectados adquieren un tono parduzco, como muestra el páncreas de (b), procedente de un enfermo con hemocromatosis primaria.

Se conocen muchos alelos de este gen inhibidor de proteasas (**Pi**), y a cada uno de ellos se le ha asignado una letra. El fenotipo normal se conoce como **PiMM**. El alelo anormal más importante se denomina **Z**. Los heterozigotos (PiZM) presentan un mayor riesgo de lesión pulmonar si fuman, con formación de enfisema. Los homozigotos (PiZZ) desarrollan enfisema y hepatopatía.

La enfermedad puede manifestarse en neonatos en forma de hepatitis neonatal (véase pág. 264), aunque ésta no es una consecuencia inevitable del genotipo PiZZ. En los adultos, la enfermedad puede descubrirse al investigar la causa de alteraciones de las pruebas de función hepática. Esta investigación puede revelar una hepatitis crónica o una cirrosis (véase *fig. 12.27*).

CIRROSIS HEPÁTICA

En la cirrosis, el hígado es sustituido difusamente por nódulos de hepatocitos separados por fibrosis

En la cirrosis, la arquitectura hepática normal está sustituida difusamente por nódulos de hepatocitos regenerados, separados por bandas de fibrosis colágena (*fig. 12.27*). La cirrosis es una forma irreversible de hepatopatía crónica, y constituye la fase final de muchos procesos. Sus tres características principales son: destrucción hepatocitaria de larga evolución, inflamación crónica secundaria a aquélla, que estimula la fibrosis, y regeneración de hepatocitos con formación de nódulos.

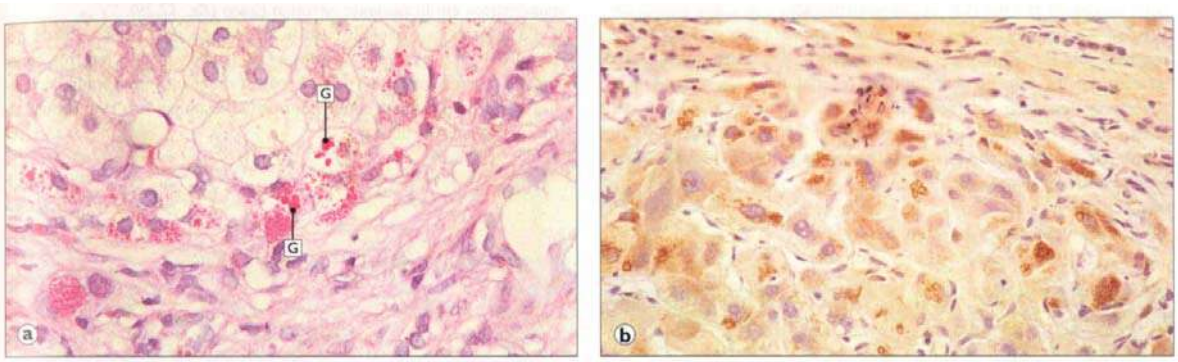


Fig. 12.26 Deficiencia de α1-antitripsina.
La biopsia hepática muestra depósitos globulares de α1-antitripsina en los hepatocitos (**G**), que se tiñen con PAS (a) y también específicamente con métodos de inmunoperoxidasa que emplean anticuerpos frente a α1-antitripsina (b).

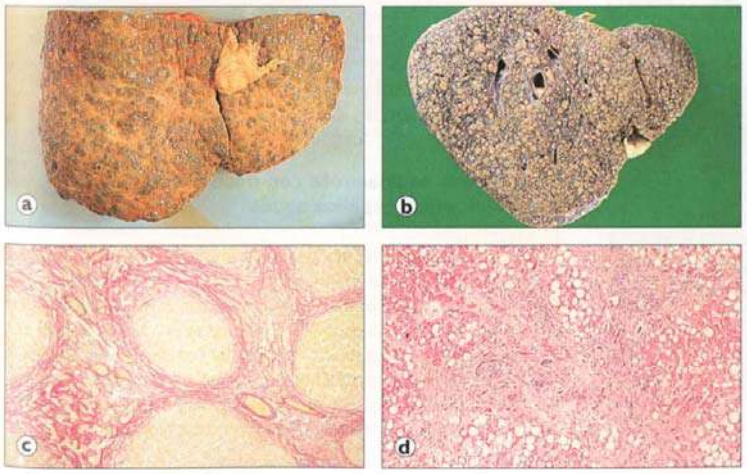


Fig. 12.27 Cirrosis.
Macroscópicamente (a), la superficie externa del hígado cirrótico tiene un aspecto abollonado. En la superficie de corte (b), el parénquima está sustituido por nódulos de hepatocitos regenerados, separados por una fina fibrosis. Histológicamente (c), los nódulos de hepatocitos (teñidos de amarillo en esta preparación) están separados por bandas de tejido colágeno (teñido de rojo). Las vías biliares y las ramas de la porta discurren por los tabiques fibrosos. Algunos nódulos contienen una vena central, otros no. Esta distorsión de la arquitectura vascular provoca hipertensión portal. En algunos casos la causa de la cirrosis puede determinarse a través de la biopsia hepática, por ejemplo, la cirrosis alcohólica se caracteriza con frecuencia por transformación grasa de los hepatocitos, como se muestra en (d).

La fibrosis se debe a factores de crecimiento liberados por las células inflamatorias, las células de Kupffer y los hepatocitos. Las células inflamatorias pueden formar parte del proceso patológico (p. ej., en la hepatitis) o reclutarse en respuesta a la necrosis hepatocitaria. Las células de tipo miofibroblástico derivadas de las células de Ito, en las que normalmente se almacena la grasa (véase pág. 247), son las responsables de la síntesis de colágeno.

La cirrosis se clasifica mejor según la causa de la lesión hepática

La mejor forma de clasificar las cirrosis es por su etiología. Las principales causas de cirrosis (*fig. 12.28*) son entidades conocidas por su capacidad para producir necrosis hepatocitaria crónica, con fibrosis y regeneración. En las primeras clasificaciones se describían dos tipos de cirrosis, según el tamaño de los nódulos regenerativos; los nódulos de la cirrosis **micronodular** son pequeños, de hasta 3 mm; los nódulos de la cirrosis **macronodular** son mayores de 3 mm, y llegan hasta los 2 cm.

Esta clasificación tiene poco significado clínico, aunque existe cierta asociación inconstante con la etiología.

Frecuentes
hepatopatía alcohólica
Criptogenética (no se encuentra ninguna causa pese a los análisis realizados)
Hepatitis crónica por virus de las hepatitis B y C
Infrecuentes
Hepatitis crónica autoinmune y CBP
Obstrucción biliar primaria (cirrosis biliar)
Fibrosis quística
Susceptibles de tratamiento aunque infrecuentes
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Infrecuentes
Deficiencia de α1-antitripsina
Galactosemia
Glucogenosis de tipo IV
Tirosinemia

Fig. 12.28 Causas de cirrosis.

La cirrosis produce insuficiencia hepática e hipertensión portal

Las principales consecuencias de la cirrosis son:

- Reducción de la función hepatocitaria (disminución de la síntesis de proteínas, disminución de la destoxificación).
- Alteración del flujo sanguíneo a través del hígado, lo que conduce a hipertensión portal con todas sus complicaciones (véase pág. 248).
- Disminución de la competencia inmunológica y aumento de la susceptibilidad a la infección.
- Aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular.
- Aumento del riesgo de desarrollo de trombosis de la vena porta.

Estas consecuencias se manifiestan por una serie de rasgos clínicos característicos en un paciente cirrótico típico *fig. 12.29*).

En la práctica clínica la cirrosis aparece de dos formas. Puede desarrollarse en pacientes sometidos a observación médica por una hepatopatía crónica conocida (p. ej., hepatitis crónica o hepatopatía alcohólica) o puede comenzar como enfermedad terminal, tras evolucionar de forma totalmente subclínica.

Patogenia de la ascitis en la trombosis

La ascitis es una acumulación de líquido en la cavidad peritoneal (véase pág. 239). La causa más importante de la ascitis asociada a hipertensión portal es la cirrosis. En ella intervienen tres mecanismos:

1. Aumento de trasudación de líquido por aumento de la presión hidrostática en las ramas de la vena porta.
2. Aumento de trasudación de líquido por disminución de la presión oncótica del plasma (asociada a hipoalbuminemia secundaria a disminución de la síntesis de albúmina por los hepatocitos dañados).
3. Retención de sodio y agua secundaria al estímulo de una retención renal anormal por mecanismos desconocidos.

En la cirrosis se desarrolla con frecuencia una insuficiencia hepática aguda

En la cirrosis se observan los signos de insuficiencia hepática crónica (véase *fig. 12.29*), lo que constituye un cuadro clínico bastante estable. Pero es importante saber que los pacientes con insuficiencia hepática crónica pueden sufrir un deterioro brusco de su estado que origine una insuficiencia hepática aguda. Los principales factores de esta evolución son ingesta alcohólica importante, infecciones intercurrentes, hemorragia gastrointestinal (p. ej., por varices esofágicas), trombosis venosa portal y desarrollo de un carcinoma hepático (véase pág. 263).

La cirrosis puede ser consecuencia de una obstrucción biliar

La cirrosis biliar es la consecuencia de una obstrucción de larga duración de las vías biliares, que provoca ictericia obstructiva, necrosis hepatocitaria y fibrosis con nódulos regenerativos.

Las principales causas son la **cirrosis biliar primaria**, la obstrucción no resuelta de las principales vías biliares extrahepáticas, también denominada **cirrosis biliar secundaria**, y la colangitis esclerosante (véase pág. 262).

Al comenzar la obstrucción biliar se produce edema y expansión de los espacios porta intrahepáticos, con fibrosis de éstos. La bilis se acumula en los canalículos biliares, que pueden romperse y provocar la muerte de los hepatocitos adyacentes (los denominados infartos biliares). Tras un largo periodo de tiempo, la muerte celular, la regeneración y la fibrosis dan lugar a una cirrosis.

La cirrosis biliar primaria se asocia a anticuerpos antimitocondriales

La cirrosis biliar primaria (CBP) se caracteriza por destrucción crónica de las vías biliares intrahepáticas. Su incidencia es diez veces mayor en mujeres que en hombres y es una causa importante de hepatopatía crónica y cirrosis en mujeres mayores de 50 años.

Clínicamente, en las fases iniciales de la enfermedad los pacientes presentan prurito e hiperbilirrubinemia leve, secundaria a la destrucción inflamatoria de las vías biliares intrahepáticas (véase el cuadro azul de la página 262). Los pacientes no desarrollan cirrosis verdadera, con fibrosis y nódulos regenerativos hepatocitarios, hasta muchos años después. Durante la mayor parte de la enfermedad los pacientes no presentan cambios histológicos típicos de cirrosis.

Aunque están implicados fenómenos inmunológicos, no se conoce la etiología de la cirrosis biliar primaria. Para evaluar el estadio de la enfermedad se hace una biopsia hepática; en estadios precoces hay obliteración de los conductos biliares de los espacios porta, asociada a pequeños granulomas. Los espacios porta están infiltrados por células linfoides, con destrucción de los hepatocitos adyacentes, de forma similar a la de la necrosis en sacabocados. Al progresar la enfermedad se produce fibrosis y proliferación de los pequeños conductos biliares en la periferia de los espacios porta. En estadios avanzados se desarrolla una cirrosis.

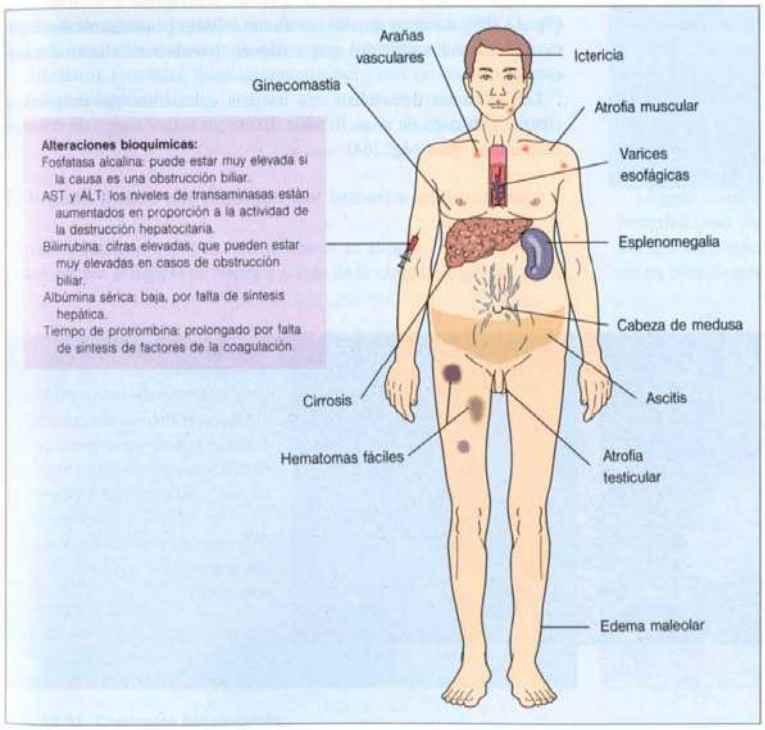


Fig. 12.29 Signos clínicos de la cirrosis.
La cirrosis produce signos clínicos tanto por fallo del metabolismo hepático como por la hipertensión portal.
La atrofia testicular, las arañas vasculares y la ginecomastia se deben a una alteración del metabolismo de los estrógenos endógenos.
La ascitis y los edemas se deben a la hipoalbuminemia sérica. Las varices, la esplenomegalia y la cabeza de medusa se deben a la hipertensión portal.
Los hematomas se deben al fallo de la síntesis de los factores de la coagulación.

La enfermedad progresa a lo largo de unos diez años. El tratamiento farmacológico es ineficaz y suele ser necesario el trasplante hepático.

Cirrosis biliar primaria - Medicina de laboratorio

Fosfatasa alcalina: niveles muy altos (que reflejan alteración de la vía biliar).
Bilirrubina: niveles moderadamente elevados (a pesar de los niveles altos de fosfatasa alcalina).
AST y ALT: moderadamente elevadas.
Albúmina: normal.
Tiempo de protrombina: puede estar prolongado por malabsorción de vitamina K.
Inmunología: autoanticuerpos antimitocondriales (título >1:40) en más del 90% de los casos. Niveles elevados de IgM sérica.

La colangitis esclerosante primaria se debe a la inflamación y la fibrosis de los conductos biliares, y da lugar al desarrollo de una cirrosis

La colangitis esclerosante primaria (CEP) produce ictericia obstructiva progresiva y se caracteriza por inflamación crónica y fibrosis de los conductos biliares. Predomina en varones y su incidencia máxima se da entre los 25 y los 40 años. Se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal; un 60% de los pacientes con CEP sufren colitis ulcerosa, y alrededor del 5% de los pacientes con colitis ulcerosa desarrollan CEP. No comparte las características inmunológicas de la CBP.

La CEP afecta a las vías biliares intra y extrahepáticas. Los conductos de gran tamaño desarrollan estenosis fibrosas con dilatación segmentaría. El estudio radiológico tras la inyección de un contraste en el hígado a través de las vías biliares (colangiografía retrógrada endoscópica) muestra un aspecto «arrosariado» de los conductos afectados (*fig. 12.30a*).

Los conductos de tamaño medio y los de los espacios porta presentan inflamación y un patrón de fibrosis concéntrica a su alrededor (*fig. 12.30b*), mientras que los conductos biliares pequeños de los espacios porta son sustituidos por colágeno (conductos biliares evanescentes).

Los pacientes desarrollan una ictericia colostática que progresa a cirrosis a lo largo de unos 10 años. Existe un mayor riesgo de colangicarcinoma (véase pág. 264).

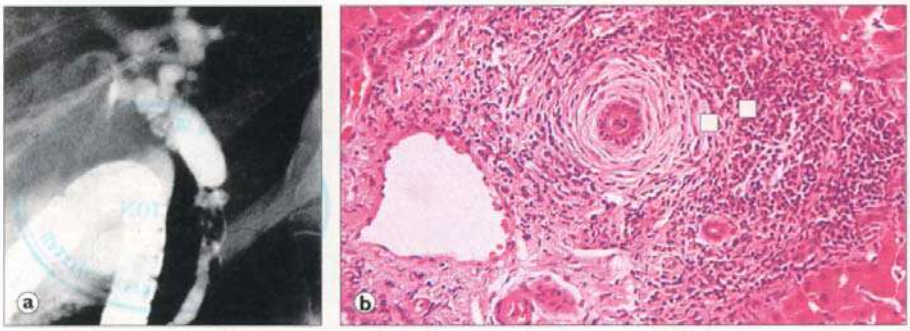


Fig. 12.30 Colangitis esclerosante.
En la colangiografía retrógrada se observa un patrón arrosariado de dilataciones y estrechamientos (a). Histológicamente (b), los conductos hepáticos (**D**) están rodeados por un patrón de fibrosis concéntrica (**F**) e inflamación crónica asociadas, que acaban obliterando los conductos.

TUMORES HEPÁTICOS

Los tumores hepáticos benignos pueden derivar de varios tipos de células

Los tumores benignos del hígado surgen a partir de varios tipos celulares. Muchos deberían considerarse hamartomas más que neoplasias.

- Los **adenomas hepáticos** son neoplasias verdaderas que aparecen en forma de nódulos bien delimitados de hasta 20 cm de diámetro. Se forman en mujeres en edad reproductora y son favorecidos por los anticonceptivos orales estrogénicos. Su aspecto histológico se parece mucho al del hígado normal, salvo que no se observan estructuras portales. Estas lesiones originan problemas, al poder romperse y causar una hemorragia intraabdominal.
- Los **adenomas de las vías biliares** son muy frecuentes y probablemente sean hamartomas. Aparecen como pequeños nódulos blanquecinos, generalmente por debajo de la cápsula hepática, y están formados por conductos biliares anormales en un estroma colágeno. Pueden confundirse con metástasis en la laparotomía.
- Los **hemangiomas hepáticos** son frecuentes. Aparecen bajo la cápsula en forma de lesiones oscuras, casi negras (típicamente de 2 a 3 cm de diámetro), formadas, histológicamente, por vasos anormales en un estroma colágeno.

El hígado puede ser afectado por tumores secundarios

El tumor maligno hepático más frecuente es el **tumor metastásico**. La diseminación al hígado se realiza a través de la sangre, de la vena porta en el caso de los tumores de origen gastrointestinal, o a través de la circulación sistémica para otros tumores (véase pág. 39). Clínicamente, el hígado está aumentado de tamaño y endurecido, con consistencia pétrea a la palpación.

Pulmón, mama, colon y estómago son las localizaciones primarias más frecuentes de las metástasis hepáticas. Muchos otros tumores también metastatizan en el hígado, pero con menor frecuencia. Es frecuente la afectación por tumores del sistema linforreticular, **linfomas malignos** (véase pág. 274) y tumores malignos de la médula ósea, **leucemias** (véase pág. 292).

Las masas tumorales hepáticas pequeñas apenas producen manifestaciones clínicas, pero si son extensas comprimen los conductos biliares intrahepáticos y provocan ictericia obstructiva (véase pág. 244).

El carcinoma hepatocelular primario es favorecido por la cirrosis, la hepatitis B y las micotoxinas

Los carcinomas primarios de los hepatocitos se denominan **carcinomas hepatocelulares**, aunque a menudo se les llama hepatomas (*fig. 12.31*).

Los factores predisponentes para su aparición son cirrosis (sea cual sea su causa), hepatitis B en estado de portador crónico y micotoxinas contaminantes de los alimentos. Por ejemplo, *Aspergillus flavus* produce una potente toxina que causa fácilmente carcinoma hepatocelular y es un contaminante frecuente de frutos secos y granos almacenados, en países tropicales.

La gran variabilidad geográfica observada en la incidencia de esta enfermedad (muy elevada en África y Extremo Oriente) se debe probablemente a los niveles ambientales de micotoxinas y a la elevada prevalencia en ellos de portadores de hepatitis B.

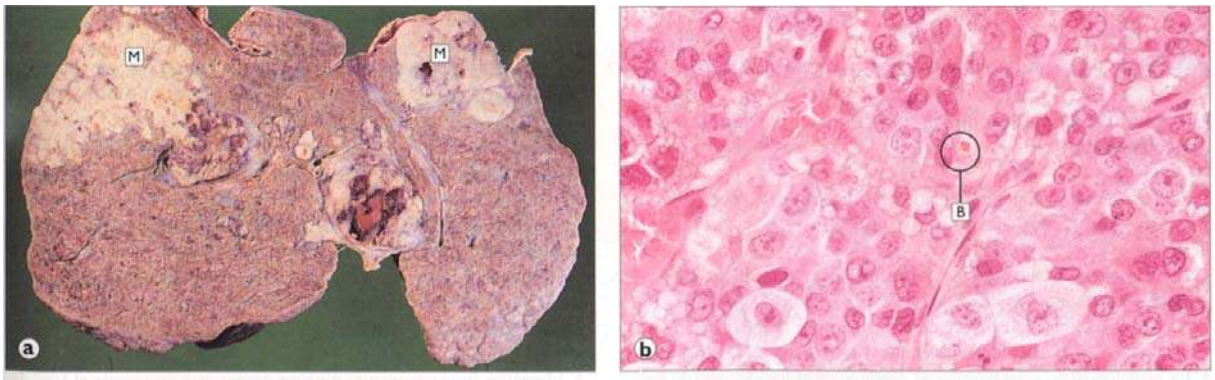


Fig. 12.31 Carcinoma hepatocelular.
Macroscópicamente, los carcinomas hepatocelulares pueden ser únicos o multifocales. Como sucede en (a), suelen desarrollarse en hígados cirróticos. El tumor aparece como una masa anormal (**M**) dentro del hígado.

Histológicamente (b), el tumor está formado por hepatocitos con citología nuclear atípica y distribución arquitectónica anormal. Puede observarse secreción de bilis (**B**) por las células tumorales.

Los niveles séricos de α-fetoproteína pueden aumentar en casos de carcinoma hepatocelular y pueden demostrarse mediante análisis inmunohistoquímico en las células tumorales.

El pronóstico es muy malo, con una supervivencia media de menos de 6 meses a partir del diagnóstico.

Las enfermedades inflamatorias crónicas de las vías biliares predisponen al desarrollo de un colangiocarcinoma

Los adenocarcinomas del epitelio de las vías biliares intrahepáticas se denominan **colangiocarcinomas**. Hay predisposición a padecerlo en caso de enfermedades inflamatorias crónicas del árbol biliar intrahepático, sobre todo la colangitis esclerosante (véase pág. 262) y la duela de hígado (véase pág. 253).

Macroscópicamente, las lesiones pueden ser aisladas o multifocales y tienen muy mal pronóstico, con muerte del paciente antes de los 6 meses a partir del diagnóstico.

Los angiosarcomas hepáticos se deben a exposición a agentes ambientales

Derivados del endotelio vascular, los angiosarcomas son tumores extremadamente malignos que aparecen en forma de nódulos hemorrágicos multifocales en el hígado. Hay que destacar que son raros, a menos que haya existido exposición a thorotrast (un agente de contraste radiológico empleado hasta los años 50), cloruro de vinilo monomérico (habitualmente empleado en la industria del plástico para fabricar CPV), arsénico (administrado antiguamente en ciertos «tónicos») o esteroides anabolizantes.

ENFERMEDADES MULTISISTÉMICAS Y TRASPLANTES

El hígado es afectado con frecuencia por enfermedades multisistémicas

La afectación hepática por enfermedades sistémicas causa con bastante frecuencia hepatomegalia o alteraciones de las pruebas de función hepática:

- Amiloidosis: el hígado puede verse afectado por depósitos de una proteína anormal, el amiloide (véase el cap. 23).
- Sarcoidosis: el hígado es afectado a menudo por la inflamación granulomatosa en la sarcoidosis sistémica (véase el cap. 23).
- La hematopoyesis extramedular se produce en el hígado cuando hay desplazamiento de la médula ósea. Esto ocurre sobre todo en las enfermedades mieloproliferativas (véase pág. 295).
- Insuficiencia cardiaca (véase pág. 143).
- Diabetes mellitus: hígado graso y depósitos de glucógeno.

Los hígados trasplantados son propensos al rechazo y a la recidiva de la enfermedad original

El trasplante de hígado es cada vez más usado para tratar hepatopatías crónicas, especialmente las que han progresado a cirrosis. También se emplea para tratar casos de insuficiencia hepática fulminante secundaria a necrosis hepatocitaria extensa.

Las complicaciones patológicas del trasplante son: rechazo agudo, que afecta al 60% de los pacientes en las primeras semanas (tratable con esteroides), y rechazo crónico, que afecta al 15% de los pacientes durante el primer año. La destrucción inmunológica de los conductos biliares intrahepáticos y la obliteración de los vasos intrahepáticos conducen a una ictericia colostásica progresiva. Este rechazo no responde a la inmunosupresión. La estenosis de las vías biliares en los lugares de anastomosis también pueden complicar el trasplante, y la recurrencia de la enfermedad es frecuente en las hepatitis B y C, y en la cirrosis biliar primaria.

HEPATOPATÍAS INFANTILES

La atresia biliar es una causa de ictericia neonatal

En la atresia biliar se produce una destrucción de las vías biliares que provoca una ictericia grave del recién nacido. Existen dos tipos:

Atresia intrahepática, con ausencia de conductos dentro del hígado.
Atresia extrahepática, en la cual los principales conductos extrahepáticos no son permeables.

Se cree que estos síndromes son secundarios a enfermedades inflamatorias intrauterinas, que también pueden producir hepatitis neonatal, de la que nos ocupamos a continuación.

La biopsia hepática muestra una llamativa proliferación de pequeños conductos biliares en los bordes de los espacios porta. Los niños afectados desarrollan una ictericia de gran intensidad. La atresia extrahepática puede tratarse con técnicas de gran derivación quirúrgica. Los niños con enfermedad grave desarrollan ictericia persistente y cirrosis biliar secundaria.

La hepatitis neonatal es un síndrome con múltiples causas

La hepatitis neonatal es una entidad clínica con muchas causas y que se manifiesta por ictericia neonatal.

Histológicamente existe lesión hepatocitaria, inflamación parenquimatosa y, en muchos casos, transformación de los hepatocitos en células gigantes (la llamada hepatitis de células gigantes). Sus principales causas son: Idiopática (no se encuentra ninguna causa), que representa el 50% de los casos.

- Deficiencia de αl-antitripsina, responsable de un 30% de los casos (véase pág. 259).
- Hepatitis viral.
- Hepatitis secundaría a toxoplasma, rubéola, citomegalovirus o herpes simple (grupo TORCH).
- Causas metabólicas (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa).
- Atresia biliar extrahepática.
- Fibrosis hepática congénita.

A excepción de los casos asociados a atresia biliar primaria, que re-quieren una intervención quirúrgica de derivación biliar, los niños con hepatitis neonatal suelen recuperarse por si solos.

La ictericia en neonatos puede producir una lesión cerebral denominada kernicterus

En el recién nacido, la hiperbilirrubinemia no conjugada puede producir kernicterus. La bilirrubina no conjugada, que es liposoluble, pasa al cerebro y daña las neuronas, sobre todo en los ganglios basales. Los niños afectados desarrollan espasticidad, coreoatetosis y retraso mental. Las causas más frecuentes son la hemólisis secundaria a incompatibilidad de Rh o la inmadurez funcional de los sistemas enzimáticos conjugadores hepáticos.

La fibrosis quística produce cirrosis en la vida adulta en un 10% de los casos

En la fibrosis quística (véase pág. 191) los neonatos afectados pueden desarrollar ictericia obstructiva, debido al bloqueo de las vías biliares por una bilis anormalmente viscosa. De los que llegan a la edad adulta, un 10-15% desarrollan hepatopatía crónica. Es un tipo de cirrosis biliar secundaria debida a obstrucción crónica de los conductos biliares por bilis viscosa.

El síndrome de Reye se asocia a microvesiculas grasas en los hepatocitos

El síndrome de Reye produce insuficiencia hepática aguda asociada a edema cerebral y encefalopatía. Se da en niños y puede ser desencadenado por una infección viral precedente o por la administración de salicilato. Histológicamente, el hígado presenta degeneración grasa mícrovesicular. Es letal en un 50% de los casos.

El hepatoblastoma es un tumor maligno infantil muy poco frecuente

Los hepatoblastomas son raros tumores malignos infantiles que a menudo ocupan gran parte del hígado. Están formados por varios tipos celulares, entre ellos células de tipo fetal y elementos mesenquimales. La α-fetoproteína sérica está elevada.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR Y DE LOS CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS

Litiasis biliar

Los cálculos de la vesícula biliar y de las vías biliares (**colelitiasis**) son la causa más frecuente de enfermedad del árbol biliar. Los cálculos se forman a partir de los componentes de la bilis, contienen proporciones variables de colesterol, sales cálcicas (fosfatos, carbonatos) y bilirrubina (en forma de bilirrubinato cálcico).

Aunque se ha observado que la mayoría de los cálculos poseen varios componentes, se han definido dos tipos principales de cálculo según su componente principal: cálculos de colesterol (80% de los casos) y cálculos pigmentarios (20% de los casos).

Los cálculos de colesterol son fomentados por cambios de la solubilidad del colesterol en la bilis

Aparecen cálculos de colesterol (*fig. 12.32*) en el 20% de las mujeres y el 8% de los hombres, generalmente sin originar problema alguno. Se forman cuando la bilis está sobresaturada de colesterol y las sales biliares son insuficientes para mantenerlo disuelto. En la mayoría de los casos no son evidentes las razones de estos cambios.

Fig. 12.32 Cálculos de colesterol.
Los cálculos son redondeados, afacetados y de 0,5 a 3 cm de tamaño, generalmente grandes. El análisis bioquímico revela más de un 50% de colesterol y cantidades menores de sales cálcicas, por lo que, estrictamente hablando, la mayoría de ellos son de composición mixta.

Los principales factores de riesgo para la formación de cálculos de colesterol son:

- La disminución de ácidos biliares en la bilis, producida por estrógenos o por pérdidas intestinales excesivas debido a malabsorción por enfermedad de Crohn o fibrosis quística.
- El aumento del colesterol en la bilis, producido por obesidad, sexo femenino y edad avanzada.

La **colesterolosis de la vesícula biliar** se produce cuando la submucosa de la vesícula es infiltrada focalmente por macrófagos cargados de colesterol (*fig. 12.33*). Esto se acompaña a menudo de formación de cálculos de colesterol, y se cree que es favorecido por las mismas circunstancias que disminuyen la solubilidad del colesterol en la bilis.

La comprensión de la patogenia de los cálculos de colesterol ha hecho posible un tratamiento médico con sales biliares por vía oral para disolverlos.

El aumento de la secreción hepática de bilirrubina predispone a la formación de cálculos pigmentarios

Varias situaciones clínicas se asocian al desarrollo de cálculos pigmentarios (*fig. 12.34*), que están formados principalmente por bilirrubinato cálcico, con cantidades menores de otras sales cálcicas y mucoproteinas. Es fácil comprender por qué desarrollan cálculos pigmentarios los pacientes con destrucción excesiva de glóbulos rojos, que generan gran cantidad de bilirrubina conjugada, pero no se conoce la causa de la asociación entre cálculos pigmentarios y cirrosis, infecciones biliares crónicas y resección ileal.

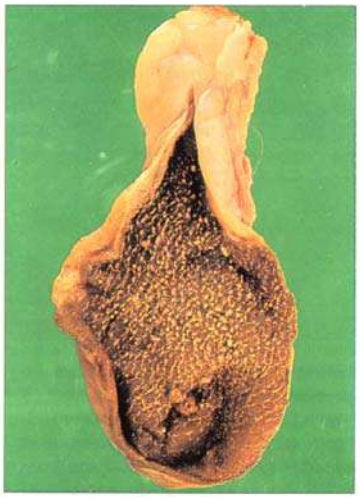


Fig. 12.33 Colesterolosis de la vesícula biliar. En la colesterolosis se observan depósitos de lípidos en los pliegues de la mucosa en forma de un fino punteado amarillento.

Los cálculos biliares pueden obstruir la vía biliar y predisponer al desarrollo de carcinomas de la vesícula biliar

Más del 70% de los cálculos biliares permanecen clínicamente silentes. Las principales complicaciones clínicas de la colelitiasis se deben a la obstrucción del conducto biliar común por un cálculo.

La presencia de cálculos en los conductos biliares provoca hipertrofia muscular y engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (**colecistopatía obstructiva**). Los cálculos impactados en el conducto quístico favorecen la inflamación de la vesícula biliar (**colecistitis**), que puede ser aguda o crónica (véase más adelante), y los que se forman en los conductos biliares (**coledocolitiasis**) favorecen la ictericia obstructiva, la colangitis y la pancreatitis aguda. Los cálculos de la vesícula biliar predisponen al desarrollo de un carcinoma de la vesícula biliar (véase pág. 267).

Los cálculos biliares pueden ser causa de colecistitis aguda

La inflamación aguda de la vesícula biliar origina dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La vesícula afectada está tumefacta, enrojecida y edematosa e, histológicamente, presenta inflamación aguda de la pared, con ulceración epitelial focal.

La mayoría de los casos se asocian a cálculos biliares y a menudo el conducto cístico está obstruido por un cálculo. La inflamación es precipitada por los efectos químicos de la bilis concentrada en la vesícula biliar, pero puede producirse una infección secundaria por microorganismos intestinales como *Escherichia coli.* La infección bacteriana primaria de la vesícula biliar, por ejemplo, por *Salmonella,* es rara.

Fig. 12.34 Cálculos pigmentados. Son de forma irregular. Miden hasta 1 cm y suelen ser más pequeños que los cálculos de colesterol.

La colecistitis aguda puede presentarse en pacientes gravemente enfermos en ausencia de cálculos biliares, en esos casos se piensa en una diseminación septicémica de la infección. Entre las complicaciones de la colecistitis aguda están la perforación intraabdominal (con aparición de una peritonitis biliar) y la infección secundaria que, en casos graves, puede producir empiema en la vesícula, cuya luz se llena de pus.

La colecistitis crónica se asocia a cálculos biliares

La colecistitis crónica se debe al efecto crónico de los cálculos biliares. Se produce engrosamiento y fibrosis de la pared, con un infiltrado infamatorio variable de mucosa y submucosa (*fig. 12.35*).

Fig. 12.35 Colecistitis crónica.
En la colecistitis crónica se produce un engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (**W**). Histológicamente, esto se debe a hipertrofia muscular, fibrosis submucosa e inflamación crónica. Invaginaciones de la mucosa en la pared forman pequeños espacios quísticos denominados «senos de Aschoff-Rokitansky». En este ejemplo se observan cálculos (**GS**) en la zona fúndica y la mucosa está inflamada (flecha).

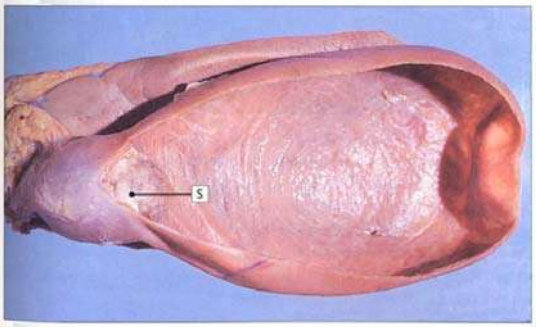


Fig. 12.36 Mucocele de la vesícula biliar.
El mucocele de la vesícula biliar se debe a la obstrucción del conducto cístico por cálculos (**S**). La bilis se reabsorbe y el epitelio se transforma en otro secretor de mucina, que llena la vesícula de un moco poco denso. La superficie de la mucosa es lisa y la pared está adelgazada.

La patogenia de la colecistitis crónica es probablemente multifactorial. Dado que muchas vesículas biliares extirpadas muestran engrosamiento muscular y fibrosis sin alteraciones infamatorias, seria más apropiado considerar esos casos como **colecistopatía obstructiva**. Otros casos se acompañan de infamación crónica y pueden considerarse como colecistitis crónicas verdaderas. La aparición de la enfermedad se ha relacionado con anomalías de la contractilidad vesicular (estimulada en presencia de cálculos), con lesión química directa de la mucosa por la bilis, y con los efectos de episodios repetidos de colecistitis aguda.

Los cambios secundarios son una **calcificación** extensa de la pared de la vesícula (vesícula biliar en porcelana) y el desarrollo de un **mucocele** de la vesícula biliar (*fig. 12.36*).

El carcinoma de vesícula biliar se asocia con cálculos biliares

El carcinoma de la vesícula biliar es el tumor más frecuente de la vesícula y suele asociarse a la presencia de cálculos biliares y colecistitis crónica. La mayoría de los casos se dan en mujeres mayores de 70 años.

La mayoría de los tumores se localizan en la zona fúndica e, histológicamente, son adenocarcinomas moderadamente diferenciados (véase *fig. 12.37*). Su pronóstico es malo, con un índice de supervivencia a los cinco años inferior al 5%. La infiltración de estructuras locales, principalmente el hígado, dificulta la cirugía curativa.

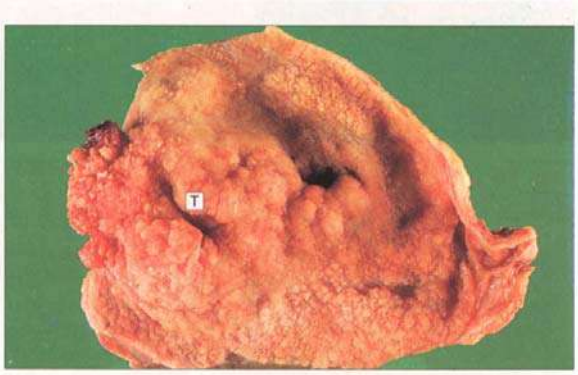


Fig. 12.37 Carcinoma de la vesícula biliar.
El adenocarcinoma de la vesícula biliar aparece como una zona sobreelevada y ulcerada (**T**) en la zona fúndica. La mayoría de los tumores han invadido ya toda la pared antes de ser diagnosticados. Su diseminación se realiza por vía linfática y mediante extensión directa a los órganos contiguos.

La obstrucción de los conductos biliares principales produce ictericia obstructiva

La obstrucción del colédoco suele deberse a un cálculo biliar. Otras causas son el carcinoma del páncreas (véase pág. 270), el carcinoma de la ampolla de Vater (véase pág. 230), estenosis fibrosas (a menudo post-operatorias) y el carcinoma de las vías biliares (al que predispone la infamación crónica y la duela del hígado).

Macroscópicamente, los conductos biliares extra e intrahepáticos aparecen dilatados, signo clínico de gran importancia que puede detectarse mediante ecografía. El hígado adquiere un color verdoso y aumenta de tamaño.

Dentro del hígado aparecen signos de colestasis extrahepática (véase la pág. 246) y puede desarrollarse una cirrosis biliar secundaria.

Una complicación importante es la infección secundaria, que produce una colangitis ascendente que afecta a los conductos biliares intrahepáticos.

ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

El páncreas exocrino normal ocupa más del 80% de la glándula. En él se secretan las enzimas digestivas, que llegan al duodeno a través de los conductos pancreáticos.

Los defectos del desarrollo del páncreas son raros. Puede haber tejido pancreático heterotópico en la pared de duodeno y estómago, y en el divertículo de Meckel (véase pág. 239).

La pancreatitis aguda produce una necrosis enzimática de los tejidos

La pancreatitis aguda es una causa importante de dolor abdominal intenso y forma parte del diagnóstico diferencial del abdomen agudo. La infamación aguda intensa y la necrosis del páncreas originan una liberación de potentes enzimas digestivas, que producen una extensa necrosis tisular enzimática en la zona, especialmente necrosis grasa (*fig. 12.38*). Los principales factores que predisponen la pancreatitis han sido resumidos en la *figura 12.39* y su patogenia se muestra en la *figura 12.40*.

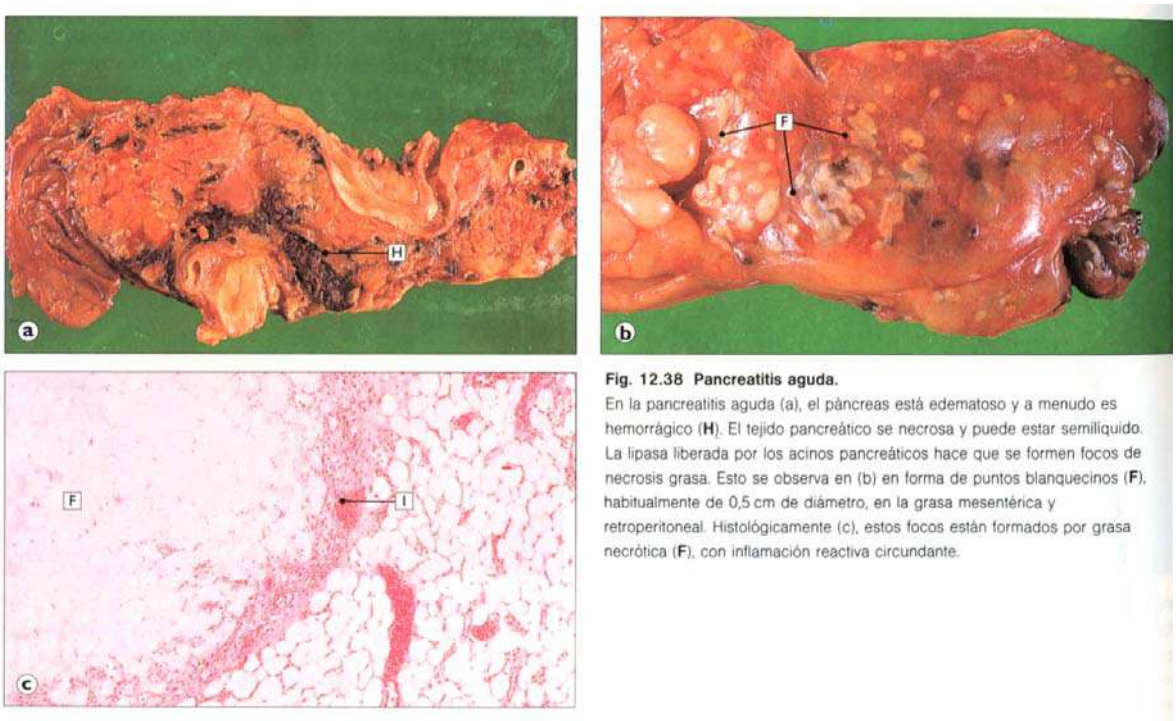


Fig. 12.38 Pancreatitis aguda.
En la pancreatitis aguda (a), el páncreas está edematoso y a menudo es hemorrágico (**H**). El tejido pancreático se necrosa y puede estar semilíquido. La lipasa liberada por los acinos pancreáticos hace que se formen focos de necrosis grasa. Esto se observa en (b) en forma de puntos blanquecinos (**F**), habitualmente de 0,5 cm de diámetro, en la grasa mesentérica y retroperitoneal. Histológicamente (c), estos focos están formados por grasa necrótica (**F**), con inflamación reactiva circundante.

Una complicación de la pancreatitis aguda es la conversión del páncreas necrótico en un quiste lleno de líquido serohemático (**seudoquiste pancreático**).

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda se recuperan clínicamente. En casos graves puede producirse peritonitis química y shock, que puede predisponer a un SDRA (véase pág. 173).

Pancreatitis aguda - Medicina de laboratorio

Hemograma completo: leucocitosis neutrófila.
Amilasa sérica: muy elevada.
Albúmina sérica: disminuye en casos graves, debido a pérdidas con el exudado inflamatorio.
Calcio sérico: disminuye en casos graves, debido a depósito en la grasa necrótica y a las pérdidas con el exudado.
Glucosa en sangre: hiperglucemia en casos graves, debido a pérdida de células endocrinas.
Fosfatasa alcalina: ligera elevación por edema y obstrucción de la desembocadura del colédoco.
Bilirrubina: ligera elevación secundaria a edema y obstrucción de la desembocadura del colédoco.

Obstrucción mecánica de los conductos pancreáticos
Cálculos biliares
Traumatismos
Posquirúrgica
Causas metabólicas/tóxicas
Alcohol
Fármacos (p. ej., diuréticos tiazidicos, azatioprina)
Hipercalcemia
Hiperlipoproteinemia
Vasculares/hipopertusión
Aterosclerosis
Hipotermia
Infecciones
Paperas

Fig. 12.39 Factores que predisponen a la pancreatitis aguda.

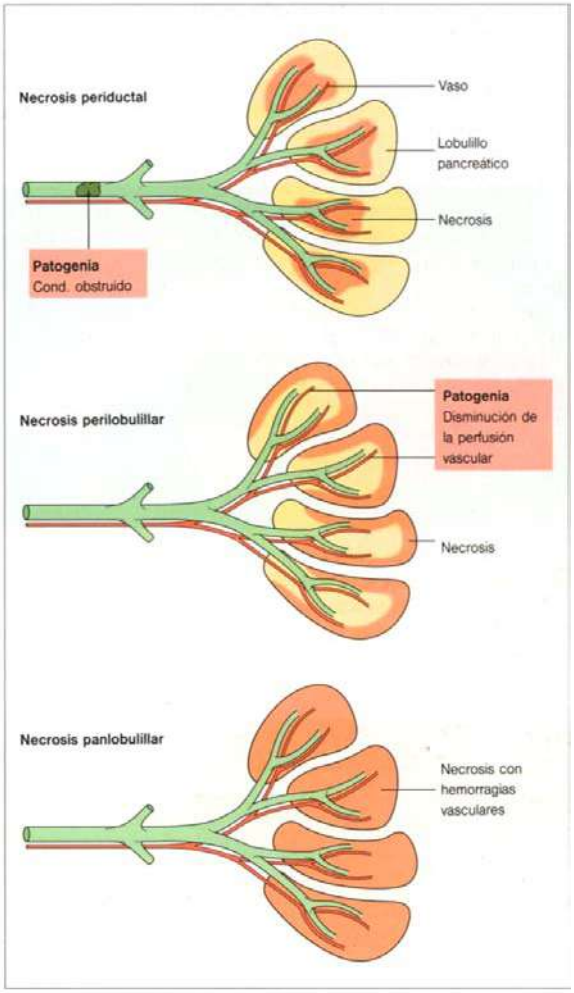


Fig. 12.40 Patogenia de la pancreatitis.
Se han descrito tres tipos de necrosis pancreática:
1 Necrosis periductal: la necrosis afecta a las células acinares adyacentes a los conductos. Este tipo se observa en casos debidos a obstrucción biliar, asociada sobre todo a cálculos biliares y alcohol.
2 Necrosis perilobulillar: la necrosis afecta a la periferia de los lobulillos. Su patogenia se debe a la mala vascularización de esa zona, que provoca necrosis acinar. Este tipo se observa en el shock y la hipotermia.
3 Necrosis panlobulillar: la necrosis afecta a todo el lobulillo pancreático. Puede producirse por diseminación de una necrosis periductal o perilobulillar inicial, o ser panlobulillar desde el principio.

La principal causa de pancreatitis crónica es el alcoholismo crónico

La pancreatitis crónica se debe a la inflamación crónica con fibrosis de la glándula (*fig. 12.41*). Las cuatro características anatomopatológicas de la pancreatitis crónica son inflamación crónica persistente, cicatrización fibrosa, pérdida de elementos del parénquima pancreático y estenosis y ectasias de los conductos, con formación de cálculos intrapancreáticos.

Fig. 12.41 Pancreatitis crónica.
En la pancreatitis crónica, el páncreas (**P**) está atrofiado y sustituido por un tejido fibroso y gomoso, en el cual se observan conductos dilatados (**D**). En muchos casos existen cálculos en los conductos dilatados. En este ejemplo, el páncreas está adherido al duodeno.

Frecuentes	
Alcoholismo crónico	Representa la mayoría de los casos Se forman tapones de proteínas en los conductos, que se convierten en cálculos. Los conductos se obstruyen, se inflaman y se fibrosan
Pancreatitis crónica idiopática	Inicio a edades avanzadas. Se asocia a menudo con vasculopatía periférica. Patogenia desconocida
Infrecuentes	
Fibrosis quística	Tapones de proteínas en conductos
Pancreatitis juvenil idiopática	Etiología desconocida
Pancreatitis tropical	Elevada prevalencia en India y África Causa desconocida

Fig. 12.42 Asociaciones principales de la pancreatitis crónica.

Las principales enfermedades asociadas a la pancreatitis se recogen en la *figura 12.42*. A pesar de su importancia en la pancreatitis aguda, los cálculos biliares no parecen jugar un papel importante en la pancreatitis crónica.

Los pacientes sufren ataques repetidos de dolor abdominal y posteriormente desarrollan malabsorción (véase pág. 226) y diabetes mellitus, al destruirse el parénquima pancreático. La pancreatitis crónica puede complicarse con episodios de pancreatitis aguda.

La fibrosis quística produce atrofia pancreática de gran intensidad

En la fibrosis quística (véase pág. 191), un moco denso obstruye los conductos pancreáticos. La obstrucción provoca dilatación ductal y atrofia de los acinos pancreáticos. Con el tiempo se destruyen las porciones exocrina y endocrina del páncreas. Los pacientes desarrollan insuficiencia pancreática con malabsorción y diabetes mellitus.

TUMORES PANCREÁTICOS

Los tumores benignos del páncreas son raros

Los tumores benignos del páncreas son raros. Los más frecuentes son los cistoadenomas, que son masas bien delimitadas y formadas por múltiples cavidades quísticas revestidas de un epitelio seroso o mucinoso.

La incidencia del carcinoma del páncreas está en aumento

El carcinoma del páncreas es una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer, con una incidencia creciente en los países occidentales. Aunque se da sobre todo a partir de los 60 años, se observan casos aislados en pacientes más jóvenes.

El único factor ambiental claramente asociado con el carcinoma del páncreas es el tabaco. Se ha especulado respecto a la participación de factores dietéticos y carcinógenos químicos, pero no se han determinado riesgos concretos. Las mujeres diabéticas presentan un mayor riesgo de carcinoma del páncreas.

La mayoría de los carcinomas del páncreas son **adenocarcinomas**. Su frecuencia varia en las diferentes partes del mundo (*fig. 12.43*).

Los carcinomas de la cabeza del páncreas tienden a producir precozmente ictericia obstructiva; por ello, estos tumores suelen ser más pequeños en el momento del diagnóstico que los de otras localizaciones (*fig. 12.44*).

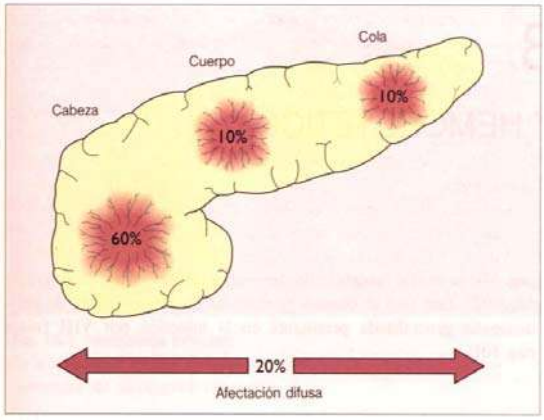


Fig. 12.43 Frecuencia del carcinoma del páncreas en las diferentes partes de la glándula.

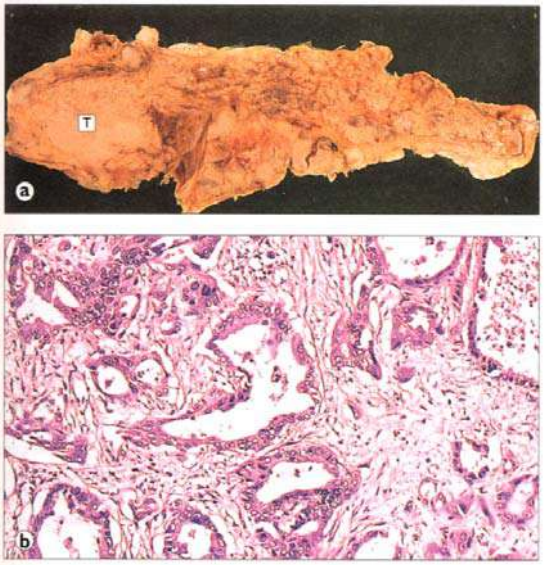


Fig. 12.44 Carcinoma de la cabeza del páncreas.
Los tumores aparecen en forma de nódulos pétreos y grises (**T**) que invaden irregularmente el tejido pancreático adyacente y las estructuras locales (a). Histológicamente (b) suelen ser adenocarcinomas moderadamente diferenciados, formados por espacios glandulares en un estroma fibroso.

Histológicamente, la mayoría de los tumores son adenocarcinomas moderadamente diferenciados con un estroma fibroso prominente. Se han descrito algunas variedades histológicas menos frecuentes.

Las principales vías de diseminación son:

- Local, que produce ictericia obstructiva o invade el duodeno.
- Linfática, a los ganglios linfáticos adyacentes.
- Hematógena, al hígado.

El carcinoma del páncreas se asocia a varios síndromes clínicos:

- Pérdida de peso, anorexia y dolor crónico persistente en epigastrio, irradiado a la espalda.
- Ictericia obstructiva con dilatación palpable indolora de la vesícula biliar (signo de Courvoisier).
- Tromboflebitis migratoria, que provoca múltiples trombosis en las venas superficiales y profundas de las piernas (signo de Trousseau).

El pronóstico del carcinoma del páncreas es extremadamente malo. El 90% de los pacientes mueren antes de los 6 meses del diagnóstico. A menudo se realiza cirugía paliativa para evitar la obstrucción de las vías biliares (lo que alivia la ictericia) y del duodeno.

Los tumores de los islotes, neoplasias derivadas de células neuroendocrinas pancreáticas, se expondrán junto con el resto de las enfermedades endocrinas en el capitulo 14.

13

TEJIDOS LINFOIDE Y HEMOPOYETICO

En este capítulo se estudian las enfermedades de ganglios linfáticos, bazo, timo y tejidos linfoides asociados a mucosas, y se da un repaso a la histopatología de las enfermedades de la médula ósea. No nos detendremos en la hematología clínica, que debe consultarse en un texto especializado.

ENFERMEDADES DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

CAMBIOS REACTIVOS

La linfadenopatía reactiva es la principal causa de inflamación de los ganglios linfáticos

La principal función de los ganglios linfáticos es la de permitir la interacción entre antígenos, células presentadoras de antígenos y células linfoides en la generación de una respuesta inmunológica. Diferentes estímulos generan diferentes patrones de respuesta en los ganglios linfáticos y su identificación puede ayudar a diagnosticar la causa. El motivo más frecuente de inflamación de los ganglios linfáticos es la reacción frente a estímulos antigénicos (**linfadenopatía reactiva**).

Existen cinco tipos principales de respuesta reactiva, pero en la mayoría de las enfermedades se observa un patrón mixto:

- **Hiperplasia folicular:** aumento de centros germinales de células B.
- **Hiperplasia paracortical:** aumento de la región paracortical de células T.
- **Hiperplasia sinusal:** aumento de células histiocitarias en los senos medulares.
- **Inflamación granulomatosa:** formación de granulomas histiocitarios en los ganglios.
- **Linfadenitis aguda:** inflamación y supuración aguda de los ganglios linfáticos.

En la hiperplasia folicular aumenta el número y el tamaño de los centros germinales

La hiperplasia folicular es una respuesta común frente a la mayoría de los tipos de exposición antigénica (*fig. 13.1*). Este tipo de reacción se observa en los ganglios que drenan zonas de inflamación crónica (véase pág. 74) y en los ganglios de las enfermedades reumáticas (véase pág. 502). Este tipo se observa también en las fases iniciales de linfadenopatía generalizada persistente en la infección por VIH (véase pág. 101).

En la hiperplasia paracortical se observa un aumento del tamaño de las zonas de células T

La expansión de la zona paracortical de células T se asocia a hiperplasia folicular, como parte de una reacción inflamatoria crónica (*fig. 13.2*). En las reacciones de hipersensibilidad farmacológica (p. ej., linfadenopatía del tratamiento con fenitoína) y en las infecciones virales, especialmente la mononucleosis infecciosa (producida por el virus de Epstein-Barr) se observa una expansión relativamente pura de la zona paracortical.

En los senos medulares se acumulan células histiocitarias que pueden almacenar material fagocitado

Hay varias enfermedades reactivas que se caracterizan por aumento de la celularidad en los senos medulares de los ganglios linfáticos.

El aumento del número de células histiocitarias en los senos medulares se observa en muchas reacciones inespecíficas en la inflamación crónica y en los ganglios que drenan tumores. Los histiocitos de los senos pueden almacenar materiales exógenos en los ganglios, por ejemplo, el carbón de los ganglios peribronquiales e biliares que drenan los pulmones.

Un tipo especial de engrosamiento de los ganglios linfáticos es el que se observa en los ganglios que drenan la piel inflamada. En estos casos, la región medular se expande a expensas de células histiocitarias que a menudo contienen melanina y lípidos (**linfadenopatía dermatopática**).

En las infecciones bacterianas se produce una linfadenitis aguda

La inflamación aguda de los ganglios linfáticos (linfadenitis aguda) se produce casi exclusivamente en infecciones bacterianas, y afecta a los ganglios que drenan el foco infeccioso. Estos ganglios aumentan rápidamente de tamaño y son dolorosos a la palpación. Histológicamente hay una hiperplasia reactiva de los folículos y un infiltrado focal neutrófilo. Si los gérmenes son piógenos puede haber necrosis y supuración ganglionar, que puede convertirse en un absceso.

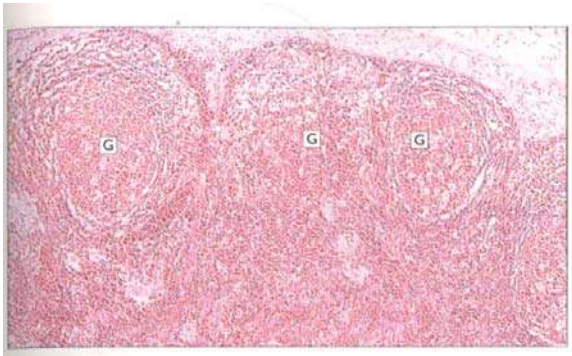


Fig. 13.1 Hiperplasia folicular.
En la hiperplasia folicular aumenta el tamaño y el número de los centros germinales (**G**) de células B del ganglio.

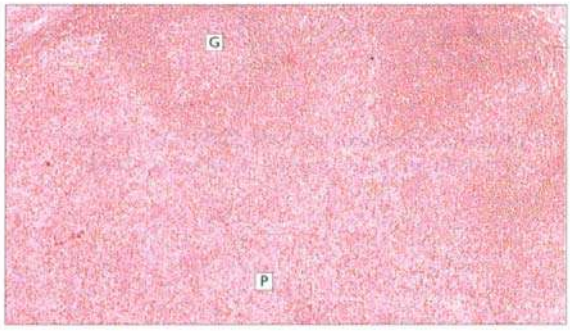


Fig. 13.2 Hiperplasia paracortical.
El ganglio linfático muestra expansión de la paracorteza de células T (**P**). Los centros germinales (**G**) son desplazados hacia el borde del ganglio. Este ejemplo procede de un paciente con mononucleosis infecciosa (fiebre glandular).

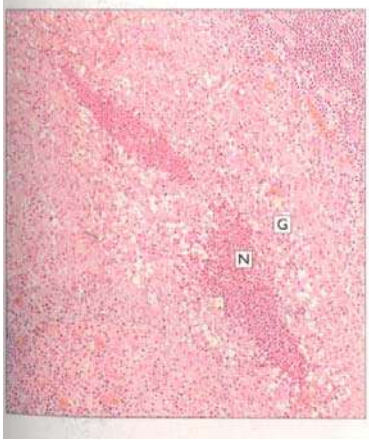


Fig. 13.3 Enfermedad por arañazo de gato.
En esta enfermedad, los ganglios presentan granulomas histiocitarios (**G**), con necrosis central e infiltrado neutrofílico (**N**).

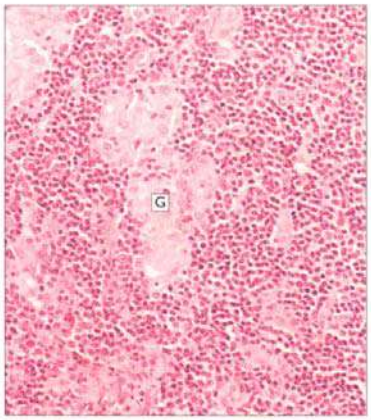


Fig. 13.4 Toxoplasmosis.
En la toxoplasmosis se forman pequeños granulomas (**G**) dentro del ganglio linfático, que pueden invadir los centros germinales.

Hay varias enfermedades que producen una inflamación granulomatosa de los ganglios

La inflamación granulomatosa de los ganglios linfáticos puede aparecer en forma de linfadenopatía generalizada o localizada; para establecer su causa debe realizarse una biopsia ganglionar. Las principales causas son:

- **Tuberculosis.** Los granulomas presentan habitualmente una necrosis caseosa. La TB debe descartarse mediante cultivo del material biopsiado en todos los casos de linfadenopatía de causa desconocida.
- La **sarcoidosis** puede afectar a una región ganglionar o formar parte de una linfadenopatía generalizada (véase el cap. 23).
- La **enfermedad por arañazo de gato** se debe a una bacteria gramnegativa transmitida por arañazos de gato. Produce una enfermedad febril autolimitada con linfadenopatía localizada (*fig. 13.3*).
- **Enfermedad de Crohn.** Es frecuente hallar granulomas en los ganglios aumentados de tamaño que drenan el intestino.
- **Toxoplasmosis.** En los ganglios linfáticos aumentados de tamaño se observan numerosos agregados de células histiocitarias que forman «minigranulomas» (*fig. 13.4*).

Otras causas menos frecuentes son infecciones por hongos (histoplasmosis, coccidiomicosis), *Chlamydia* (linfogranuloma venéreo) y otras bacterias (infección por *Yersinia,* infección por *Brucella*).

Los pacientes infectados por VIH pueden desarrollar linfadenopatía en diversas fases de la enfermedad

En el momento de la seroconversión, muchos pacientes infectados por VIH presentan una linfadenopatía transitoria. Al avanzar la enfermedad, la linfadenopatía es frecuente (**linfadenopatía generalizada persistente**), con datos hematológicos y serológicos de alteración de la inmunidad celular y disminución del número de células T. Al desarrollarse el SIDA clínico, la hiperplasia folicular generalizada cede el paso a la pérdida de folículos y la despoblación de células linfoides en los ganglios.

Los pacientes con infección por VIH y con SIDA corren un alto riesgo de desarrollar linfomas y sarcoma de Kaposi, que pueden afectar a los ganglios y producir linfadenopatías.

PATOLOGÍA NEOPLASICA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

Las metástasis tumorales son una causa frecuente de linfadenopatía

Los ganglios linfáticos son una localización importante de las metástasis tumorales por vía linfática. Esto es más frecuente en carcinomas y melanomas, y menos en sarcomas. Clínicamente, la aparición de ganglios linfáticos aumentados de tamaño puede ser la primera manifestación del tumor, que no se diagnostica hasta que se hace la biopsia de un ganglio linfático y se estudia histológicamente.

Las células tumorales se hallan al principio en el seno subcapsular; posteriormente forman áreas sólidas y destruyen la estructura ganglionar (véase pág. 39). Con el tiempo, el tumor se extiende por fuera de la cápsula ganglionar, y hace que los ganglios se adhieran a las estructuras vecinas.

Normalmente, los ganglios con metástasis son muy duros y, en casos avanzados, se encuentran fijados a las estructuras adyacentes.

Los linfomas son neoplasias derivadas de células linfoides

Los linfomas malignos son enfermedades neoplásicas primarias de las células linfoides, y han sido divididos en dos grupos principales, según sus características clínicas y anatomopatológicas.

La **enfermedad de Hodgkin** se caracteriza por la proliferación neoplásica de una forma atípica de célula linfoide denominada con el epónimo de «célula de Reed-Sternberg». Es el tipo más frecuente de linfoma.

Los **linfomas no hodgkinianos** se caracterizan por una proliferación neoplásica de linfocitos B, linfocitos T o, raramente, células histiocitarias. La enfermedad comienza habitualmente en los ganglios linfáticos y se extiende a bazo, hígado y médula ósea. En casos avanzados suelen afectarse también otros órganos.

ENFERMEDAD DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin se debe a la proliferación de células de Reed-Sternberg

En la enfermedad de Hodgkin se produce una proliferación de una forma atípica de célula linfoide que, hasta hace poco, era muy difícil de clasificar; por ello se la denominó célula de **Reed-Sternberg**, con el nombre de los dos investigadores que reconocieron su importancia.

Clínicamente, la enfermedad comienza con el aumento de tamaño de un único ganglio linfático o de un grupo de ellos, aunque las adenopatías pueden no descubrirse hasta que se explora al paciente, ya que éste no se queja más que de síntomas sistémicos inespecíficos, como pérdida de peso, fiebre o prurito.

Macroscópicamente, los ganglios afectados están aumentados de tamaño (generalmente hasta dos centímetros de diámetro) y sustituidos por un tejido blanco rosado, gomoso y firme (*fig. 13.5*). La historia natural de la enfermedad no tratada lleva a la diseminación a grupos ganglionares vecinos, con afectación de bazo, hígado y médula ósea.

La enfermedad se diagnostica inicialmente mediante biopsia ganglionar. A continuación se valora por estadios la extensión de la enfermedad. Se emplea TC e IRM para detectar grupos ganglionares afectados e infiltración esplénica y hepática. La biopsia hepática permite valorar la afectación hepática, y la aspiración de médula ósea se emplea para determinar si existe infiltración medular.

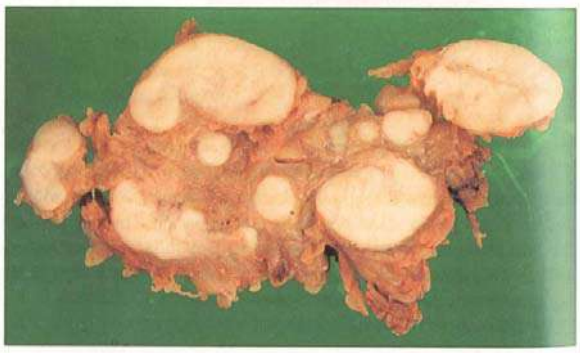


Fig. 13.5 Ganglios linfáticos en la enfermedad de Hodgkin. Estos ganglios linfáticos están aumentados de tamaño y sustituidos por un tejido firme y cremoso de color blanquecino. Aunque este ejemplo procede de un caso de enfermedad de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos pueden tener el mismo aspecto.

La división en estadios clínicos se efectúa según el sistema de Ann Arbor (*fig. 13.6*).

Fase	Descripción
I	Enfermedad circunscrita a un grupo ganglionar o afectación de una sola localización extraganglionar (I_E)
II	Enfermedad circunscrita a varios grupos ganglionares del mismo lado del diafragma o con afectación parcial de una localización extraganglionar adyacente (II_E)
III	Enfermedad presente en grupos ganglionares de ambos lados del diafragma o con afectación parcial de una localización extraganglionar adyacente (III_E) o con afectación esplénica (III_S)
IV	Afectación diseminada de uno o más tejidos extraganglionares, como hígado o médula ósea, con o sin afectación ganglionar.
Notas: La enfermedad se subclasifica según la presencia o ausencia de síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, sudores noctumos, pérdida de peso) Ausencia de síntomas - A Presencia de síntomas - B	

Fig. 13.6 Estadios clínicos de la enfermedad de Hodgkin, según Ann Arbor.

Clasificación de Rye de la enfermedad de Hodgkin
Predominio linfocítico (10% de los casos)
Celularidad mixta (20% de los casos)
Esclerosis nodular (60-70% de los casos)
Tipo I
Tipo II
Depleción linfocitaria (<5% de los casos)

Fig. 13.7 Clasificación de Rye de la enfermedad de Hodgkin.

Se definen cuatro subtipos histológicos de enfermedad de Hodgkin, según la amplitud de la respuesta del huésped a la enfermedad

Histológicamente se han definido cuatro tipos principales de enfermedad de Rodgkin (**clasificación de Rye**), cada uno con una historia natural y un pronóstico diferentes (*fig. 13.7*).

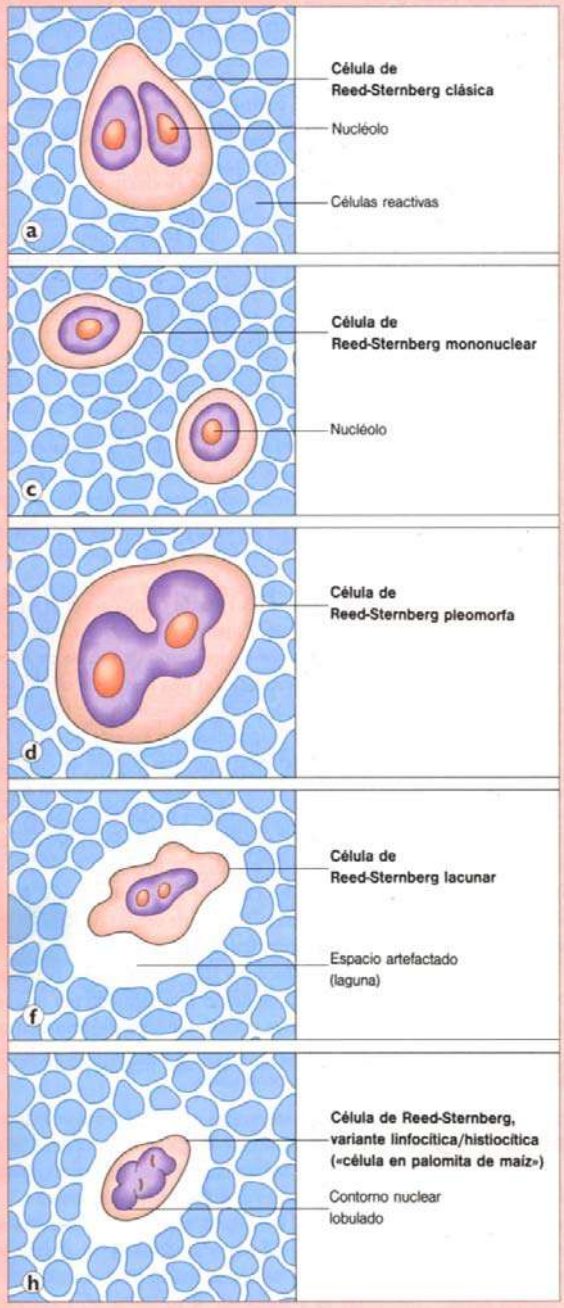
Común a todos los tipos de enfermedad de Rodgkin es la presencia de células de Reed-Sternberg, cuya morfología varía en los diversos subtipos de la enfermedad (*fig. 13.8a*). Los tipos se diferencian por la amplitud y la intensidad de la respuesta inmunitaria del huésped a la transformación neoplásica. La respuesta es intensa en los casos de predominio linfocítico, moderada en los de celularidad mixta, variable en la esclerosis nodular y prácticamente nula en los casos de depleción linfocitaria. El grado de respuesta inmunitaria está en relación con el pronóstico, que es mejor en los casos de predominio linfocítico y peor en los de depleción linfocitaria.

La enfermedad de **predominio linfocítico** (*fig. 13.8b*) se da sobre todo en adultos jóvenes del sexo masculino. Histológicamente, los ganglios están ocupados por células linfoides reactivas, entre las cuales hay una pequeña población de células de Reed-Sternberg de tipo linfocítico/histiocítico. En el momento de la consulta la mayoría de los pacientes están en el estadios I o II.

El tipo de **celularidad mixta** (*fig. 13. 8c*) afecta principalmente a adultos de edad más avanzada, pero puede aparecer a cualquier edad. Los ganglios linfáticos están ocupados por un infiltrado de células de Reed-Sternberg de tipo clásico y mononuclear, con una respuesta celular formada por células linfoides, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. Más del 50% de estos pacientes se diagnostican en los estadios III y IV.

La **esclerosis nodular** (*fig. 13.8a*) es el tipo más común de enfermedad de Hodgkin. Afecta principalmente a adultos jóvenes. En la mayoría de los casos existe desde el inicio afectación mediastínica. Su principal característica es que el infiltrado ganglionar está dividido por anchas bandas de colágeno. En la esclerosis nodular de tipo 1, el infiltrado es citológicamente el mismo que en los casos de celularidad mixta. En la esclerosis nodular de tipo II, el infiltrado contiene células de Reed-Sternberg pleomorfas y presenta depleción linfocitaria.

La enfermedad de **depleción linfocitaria** (*fig. 13.8e*) se observa sobre todo en adultos de mayor edad. El infiltrado está formado por muchas células de Reed-Sternberg pleomorfas y pocas células linfoides reactivas. La mayoría de los pacientes con este patrón se diagnostican en los estadios III y IV. Es el tipo de peor pronóstico.



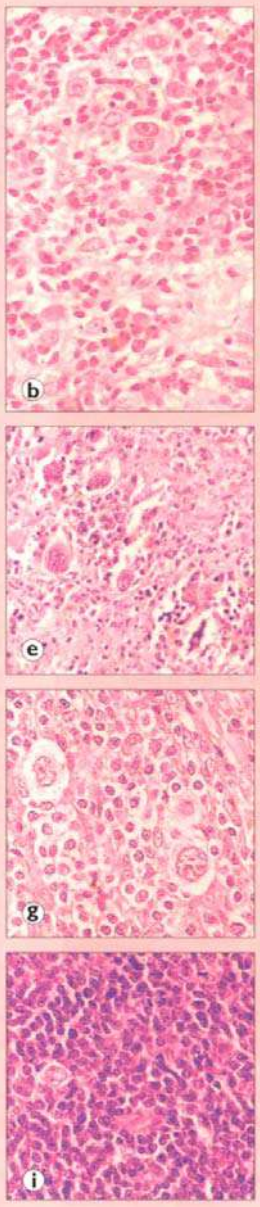


Fig. 13.8 Células de Reed-Sternberg.
Se han descrito varios tipos de células de Reed-Sternberg (RS), que aparecen en distintos subtipos de la enfermedad de Hodgkin (EH).

- Las células de RS clásicas son binucleadas, con aspecto de ojos de búho y aparecen en la EH de celularidad mixta y en la esclerosis nodular de tipo I (a y b).
- Las células RS mononucleadas pueden aparecer en cualquier tipo de enfermedad de Hodgkin, pero sobre todo en los casos de celularidad mixta (c y b).
- Las células RS pleomorfas poseen grandes núcleos hipercromáticos y son mayores que en los otros tipos. Aparecen en los casos de depleción linfocitaria y esclerosis nodular de tipo II (d y e).
- Las células lacunares están rodeadas por un espacio artefactado en los cortes histológicos y aparecen típicamente en la esclerosis nodular de tipo I (f y g).
- La variante de células RS de los casos de predominio linfocítico se denomina variante histiocitaria linfocítica y a veces «célula en palomita de maíz» por el contorno nuclear (h e i). Se ha demostrado que este tipo celular expresa marcadores de células B.

El origen de la mayoría de los tipos de células de Reed-Sternberg es discutido, a excepción de la célula del tipo de predominio linfocítico, que se ha demostrado que es de estirpe B.

El pronóstico de la enfermedad de Hodgkin depende del estadio y el subtipo

El mejor pronóstico se da en los casos de predominio linfocítico y en la esclerosis nodular de tipo I, y el peor en los de depleción linfocitaria y esclerosis nodular de tipo II. Los casos de celularidad mixta presentan un pronóstico variable, que depende sobre todo del estadio en el momento del diagnóstico.

En general, la tasa de supervivencia de los pacientes con enfermedad de Rodgkin a los 10 años es de >80% para los casos de predominio linfocitario, el 75% en la esclerosis nodular de tipo I, el 60% en el tipo de celularidad mixta, el 55% en la esclerosis nodular del tipo II y el 5% en el tipo de depleción linfocitaria (un 40% sobrevive a los 5 años).

Para cada subgrupo, los factores asociados a una menor supervivencia y muerte prematura son: estadio avanzado, edad avanzada del paciente y presencia de síntomas sistémicos (enfermedad de tipo B; véase *fig. 13.6*).

LINFOMAS NO HODGKINIANOS

Los linfomas no hodgkinianos pueden ser agrupados por su lugar de origen

Los linfomas no hodgkinianos pueden clasificarse en **ganglionares** (tumores originados en los ganglios linfáticos, que representan la mayoría de los casos) y **extraganglionares** (tumores originados en grupos especializados de células linfoides). La mayoría de los linfomas extranodales surgen en células linfoides asociadas a epitelios (tejido linfoide asociado a mucosas, conocido como MALT, siglas de mucosa-associated lymphoid tissue), en el tubo digestivo y el pulmón. Otros aparecen en tejidos que han sufrido una inflamación linfocitaria crónica en órganos que no contienen normalmente una población linfoide destacada (p. ej., testículo y tiroides). También pueden aparecer linfomas en cerebro y piel como enfermedad primaria.

Los linfomas no hodgkinianos se originan a partir de linfocitos B o T

Los linfomas no hodgkinianos pueden derivar de linfocitos T o B, y están formados por un tipo celular predominante, que se corresponde con uno de los estadios de diferenciación de las células T o B normales (*fig. 13.9*).

En términos muy generales, se puede afirmar que el crecimiento de estos tumores depende de la morfología de las células malignas: las células caracterizadas por tener núcleos pequeños presentan un índice bajo de proliferación y se asocian a un crecimiento lento; las células que tienen núcleos y nucléolos grandes se asocian a proliferación rápida y comportamiento biológico agresivo.

Dependiendo de su citología, fenotipo y comportamiento clínico, los linfomas no hodgkinianos han sido divididos en cuatro grupos principales:

1. Linfomas de células B de bajo grado (50% de los casos).
2. Linfomas de células B de alto grado (30% de los casos).
3. Linfomas de células T de bajo grado (10% de los casos).
4. Linfomas de células T de alto grado (10% de los casos).

En las antiguas clasificaciones se incluían también los linfomas histiocitarios. Sin embargo, las técnicas de análisis modernas han demostrado que la mayoría de esos casos correspondían realmente a linfomas de células T grandes. Los linfomas histiocitarios verdaderos son extremadamente raros.

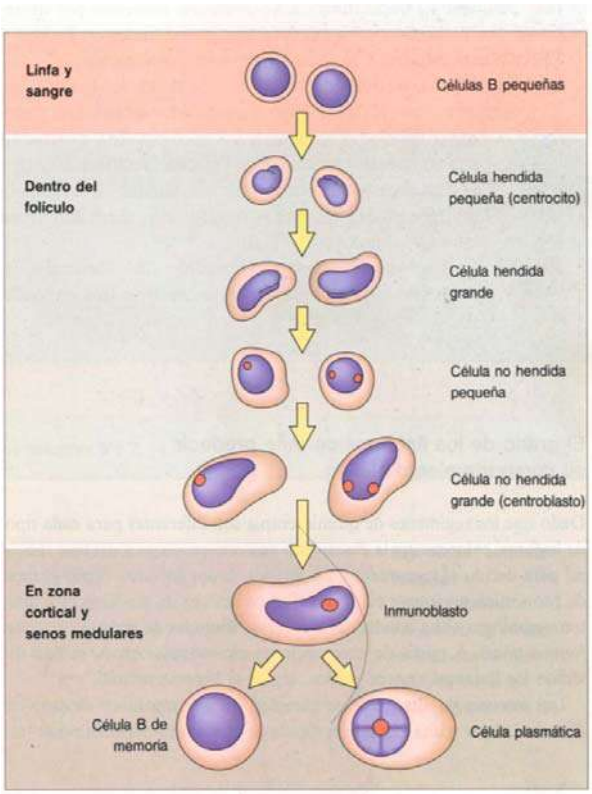


Fig. 13.9 Maduración de los linfocitos B normales.

Diferenciación linfocitaria y relación con los linfomas

En las células B y T se produce una secuencia de cambios citológicos al convertirse, a partir de pequeños linfocitos maduros, en sus formas diferenciadas, por ejemplo, inmunoblastos y células plasmáticas. A cada estadio identificado de las células de los centros foliculares se le ha dado un nombre (*fig. 13.9*). En las neoplasias de células linfoides, las células neoplásicas adquieren la forma de cualquier fase del desarrollo de las células linfoides, y esto guarda relación con la historia natural de la enfermedad. Los linfoma no hodgkinianos se denominan de acuerdo con su semejanza histológica con formas de desarrollo normal

Clasificación de los linfomas

Los estudiantes entusiastas se las tendrán que ver con los numerosos nombres dados a los linfomas no hodgkinianos, que proceden de los esquemas empleados para describir la maduración normal de las células linfoides. La popularización de diferentes esquemas por distintos grupos ha hecho que se empleen términos distintos en Europa y EE.UU. para referirse a los mismos procesos patológicos.

EE.UU. La clasificación de Lukes y Collins divide los linfomas según la morfología e inmunología de las células. Los tumores se dividieron en tipos B y T y se pusieron en relación con las fases de la maduración linfocitaria normal. Una desventaja de esta clasificación fue que, aunque científicamente irreprochable, muchos la consideraban difícil de relacionar con la clínica.

EE.UU. La *International Working Formulatian* del *National Cancer Institute* (EE.UU.) divide los linfomas en tres grados según su comportamiento clínico. Los nombres proceden de la clasificación de Lukes y Collins. Este esquema dividía los tumores en tres grupos, según sus características citológicas:

- Bajo grado.
- Grado intermedio.
- Alto grado.

Dada su importancia clínica, este esquema ha sido adoptado ampliamente.

Europa. La clasificación de Kiel divide los linfomas en tipos B y T, con grupos de alto y bajo grado según su comportamiento clínico.

La *figura 13.10* compara la *Working Formulation* y la clasificación de Kiel. Existen muchas similitudes entre ambas clasificaciones, por ejemplo, las células centrofoliculares pequeñas y grandes de EE.UU. corresponden a los centrocitos y centroblastos del esquema europeo.

El grado de los linfomas permite predecir su comportamiento clínico

Dado que los regímenes de quimioterapia son diferentes para cada tipo de linfoma, es necesaria la evaluación anatomopatológica del tipo tumoral para decidir el tratamiento. La división de los linfomas según grupos de pronóstico semejante con fines clínicos (en vez de académicos o anatomopatológicos) ha conducido a diversas **fórmulas de trabajo** *(working formulations)*. A partir de observaciones clinocopatológicas, se han dividido los linfomas en tres grupos, según su historia natural.

Los **tumores de alto grado** se caracterizan por un índice elevado de división celular y una expansión rápida de la masa tumoral. Si no se tratan, su pronóstico es infausto y conducen con muchísima rapidez a la muerte.

Los **tumores de bajo grado** presentan un bajo índice de proliferación celular. Se comportan de manera relativamente insidiosa y producen la muerte sólo después de muchos años.

Los **tumores de grado intermedio** se sitúan a medio camino entre los anteriores.

Estos tres tipos de la fórmula de trabajo contrastan con los dos grados de la clasificación de Kiel, que es empleada ampliamente en Europa. Muchos oncólogos clínicos están a favor del sistema de dos grados, para poder administrar un tratamiento adecuado a los pacientes de grado intermedio.

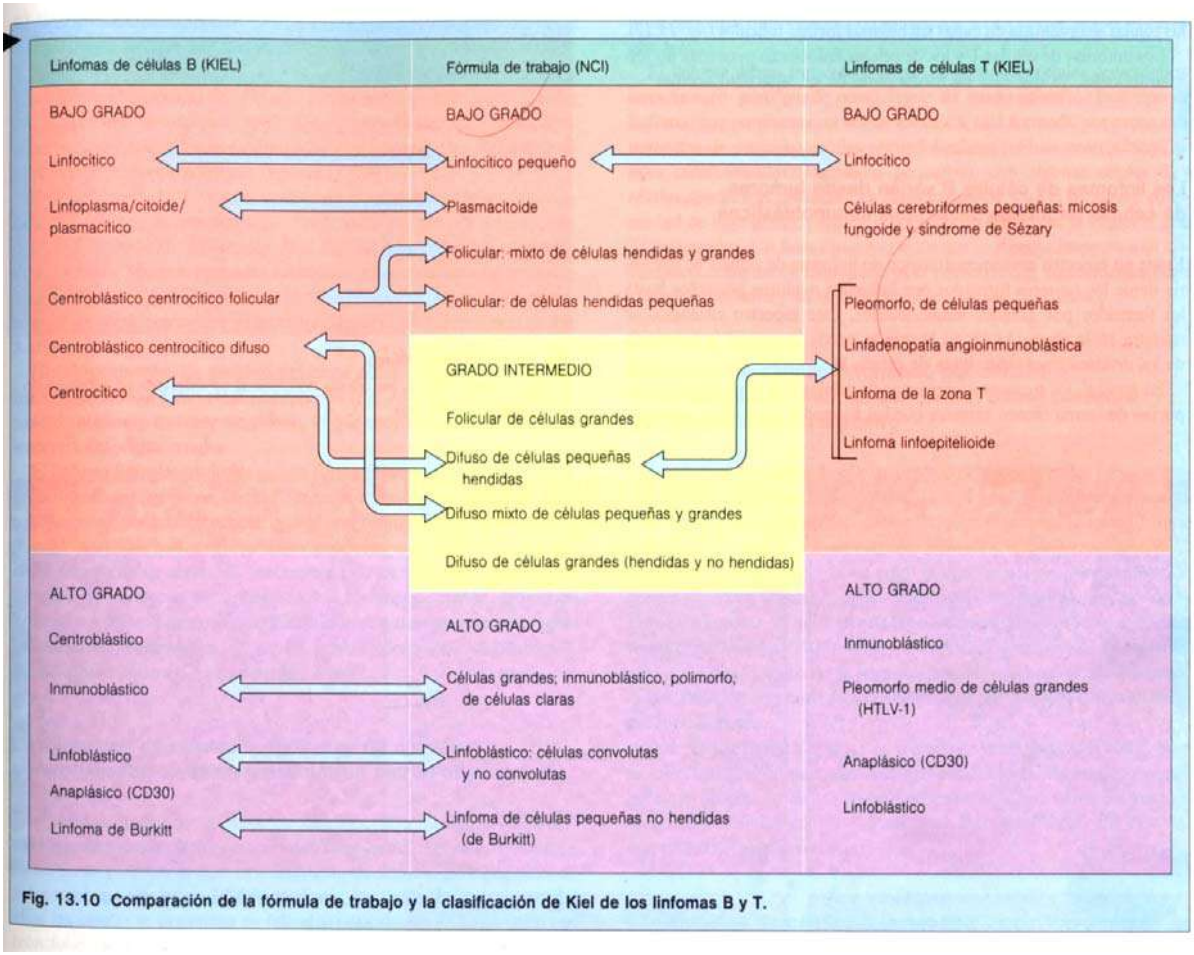


Fig. 13.10 Comparación de la fórmula de trabajo y la clasificación de Kiel de los linfomas B y T.

LINFOMAS DE CÉLULAS B

Los linfomas de células B pueden crecer según un patrón folicular o difuso

Los linfomas no hodgkinianos derivados de células B foliculares (que representan la mayoría de los casos) pueden presentar un patrón de crecimiento difuso o folicular. Esto refleja la capacidad de algunas células B para recuperar su función normal organizándose en estructuras foliculares similares a los centros germinales.

Los **linfomas foliculares** poseen estructuras foliculares bien desarrolla-das, similares a centros germinales (*fig. 13.11*). En los **linfomas difusos**, las células se organizan en capas sin intentar formar folículos (*fig. 13.12*).

Los linfomas de células T y los de células linfocíticas pequeñas no forman folículos, ya que esto no forma parte de su capacidad normal.

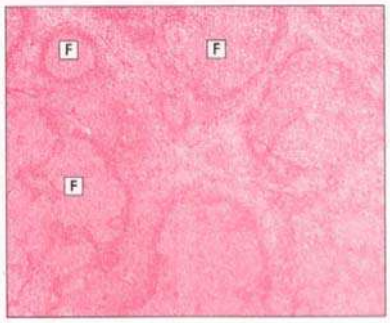


Fig. 13.11 Linfoma folicular. En los linfomas foliculares, las células neoplásicas forman áreas similares a centros germinales (**F**).

Los linfomas de células B varían desde tumores de células pequeñas hasta tipos inmunoblásticos

Existe un espectro anatomopatológico de linfomas de células B, que varía desde los tumores formados por linfocitos maduros pequeños hasta los formados por grandes inmunoblastos. Este espectro citológico se muestra en la *figura 13.13*, en la que se puede comparar la histología de los diversos tipos de linfoma de células B.

En general, los tumores compuestos de células más pequeñas se comportan de forma menos agresiva que los formados por células grandes.

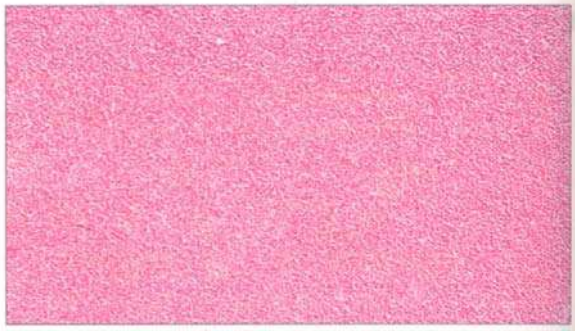


Fig. 13.12 Linfoma difuso.
En los linfomas difusos, las células neoplásicas se extienden en sábana y no se organizan en folículos.

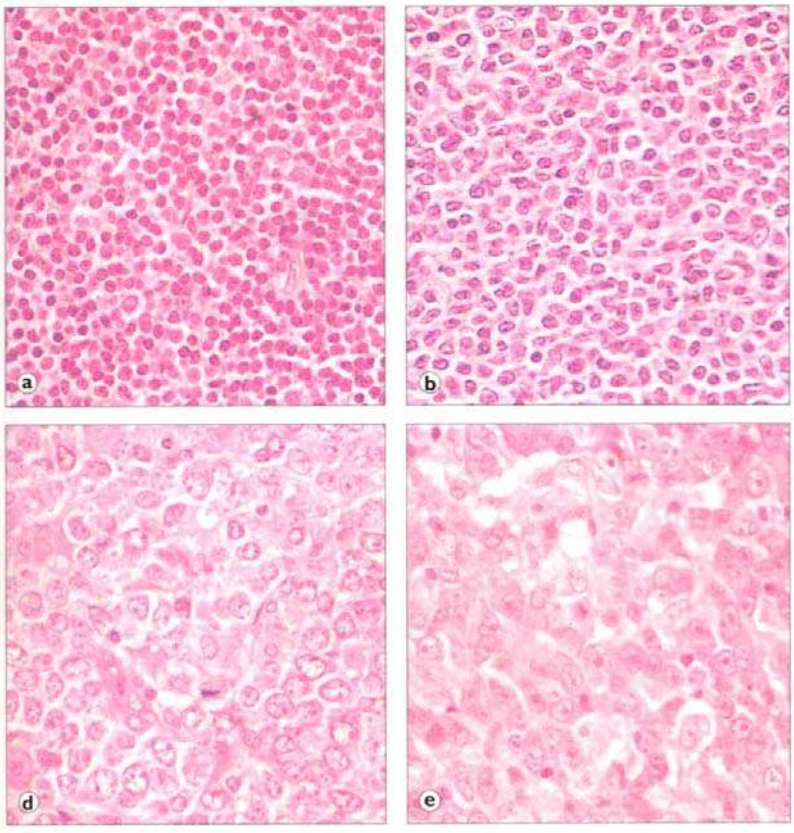


Fig. 13.13 Comparación de linfomas de células B.
(a) Linfocítico de células pequeñas.
(b) Centrocítico.
(c) Centrocítico/centroblástico.
(d) Centroblástico.
(e) Inmunoblástico.
La morfología de los linfomas de células B varía desde tumores de células pequeñas hasta inmunoblastos, pasando por células que recuerdan a centrocitos y centroblastos. En general, los tumores centroblásticos e inmunoblásticos se comportan de forma más agresiva que los linfomas linfocíticos de células pequeñas y los centrocíticos.

El linfoma linfocítico (de células pequeñas) de células B se observa en los ancianos

Los linfomas linfocíticos de células B son tumores de bajo grado formados por células de citología similar a pequeños linfocitos; existe cierta superposición con la leucemia linfocítica crónica, que está formada por células prácticamente idénticas (véase pág. 294).

Esta enfermedad afecta a ancianos y sigue habitualmente un curso insidioso a lo largo de muchos años. Puede manifestarse por adenopatías o anemia secundaria a infiltración de la médula ósea (presente en el 80% de los casos). Muchos pacientes presentan inmunodeficiencia secundaria a hipogammaglobulinemia, que con frecuencia les conduce a la muerte al crear predisposición a padecer infecciones. La supervivencia a los 5 años es mayor del 60%.

Histológicamente, los ganglios linfáticos están ocupados por pequeñas células linfoides con escaso citoplasma (*fig. 13.13a*). Es frecuente el paso de células al torrente sanguíneo, lo que crea un estado similar a la leucemia linfocítica crónica.

El **linfoma linfoplasmacitoide** es una forma relacionada con el linfoma linfocítico de células B que, como él, aparece sobre todo en ancianos. Histológicamente se caracteriza por células con rasgos plasmacíticos, que a menudo segregan inmunoglubulinas y producen una banda monoclonal en la electroforesis sérica. Si producen IgM, los pacientes pueden desarrollar un síndrome de hiperviscosidad con hipoperfusión de pequeños vasos y diátesis hemorrágica. Este síndrome, denominado **macroglobulinemia de Waldenström**, se incluye también dentro de los trastornos de las células plasmáticas (véase pág. 295).

Los linfomas de células B derivados de células centrofoliculares suelen presentar un patrón folicular

Los linfomas formados a partir de células centrofoliculares (centrocitos y centroblastos/células centrofoliculares hendidas y no hendidas, *figs. 13.13h* y *c*) son el tipo más frecuente de linfoma no hodgkiniano, y representan alrededor del 40% de todos los casos. En la mayoría de ellos las células se organizan en folículos y producen un linfoma de patrón folicular. Otras veces se observa un patrón mixto, folicular y difuso. Los linfomas de células centrofoliculares difusos son raros.

El **linfoma folicular** es más frecuente a partir de la sexta década de la vida. Suele estar diseminado en el momento del diagnóstico, con afectación de médula ósea e hígado. Aunque es una enfermedad insidiosa, con progresión lenta a lo largo de muchos años, es difícil de curar, incluso con quimioterapia agresiva. La supervivencia media es de unos 10 años. Como parte de su historia natural, muchos casos se transforman en un linfoma difuso de alto grado. Los linfomas foliculares suelen presentar una translocación cromosómica t(14;18) que activa el oncogén *bcl-2*.

El **linfoma difuso** formado a partir de pequeñas células centrofoliculares es raro, pero puede comportarse de modo agresivo. Este tipo de linfoma, que representa un 6% de los casos, está formado por capas monomorfas de pequeñas células centrofoliculares (células centrocíticas/células centrofoliculares hendidas pequeñas), con algunas células T y células dendríticas salteadas. La clasificación de Kiel lo considera enfermedad de bajo grado, pero en la fórmula de trabajo se le asigna el grado intermedio. Un factor que ha hecho que se discuta respecto a su clasificación entre los de bajo grado es el hecho de que siga a menudo una evolución agresiva y su supervivencia media sea de 3 años.

El linfoma de células B formado por células centrofoliculares grandes con patrón difuso presenta un comportamiento agresivo

Los linfomas derivados de células centrofoliculares grandes (células centroblásticas/células centrofoliculares no hendidas grandes) son frecuentes (*fig. 13.13d*). Se clasifican dentro del grado intermedio en la fórmula de trabajo, pero son tumores de alto grado en la clasificación de Kiel. Histológicamente, los ganglios están ocupados por amplios campos de células linfoides atípicas grandes. Dado que este tipo de linfoma crece muy rápidamente, el aumento de tamaño de los ganglios es muy evidente y los pacientes se dan pronto cuenta de ella. Por tanto, la enfermedad suele estar localizada en el momento del diagnóstico. Es frecuente la presentación con enfermedad extranodal, por ejemplo con afectación del tubo digestivo.

Este tipo de linfoma aparece en todas las edades, incluidos niños, pero es más frecuente en personas de cierta edad. Puede desarrollarse a partir de la progresión de un linfoma folicular (linfoma centroblástico secundario/de células grandes). Incluso los casos avanzados son curables con quimioterapia agresiva.

Los linfomas de células B inmunoblásticos son tumores de células grandes muy agresivos

Los inmunoblastos son células grandes con nucléolos centrales prominentes (*fig. 13.13e*). Los linfomas inmunoblásticos de tipo B son más frecuentes en ancianos, aunque pueden aparecer a cualquier edad. Representa una forma de linfoma de alto grado, que comienza con rápido aumento del tamaño ganglionar; en consecuencia, los pacientes son diagnosticados precozmente. También se desarrollan a partir de la transformación de linfomas de células B de bajo grado.

Los linfomas linfoblásticos de células B son tumores de alto grado que aparecen sobre todo en la infancia

Los linfomas linfoblásticos están formados por células que recuerdan a linfocitos transformados. Existe una gran superposición con la leucemia linfoblástica aguda de células B. Se observa una extensa afectación de ganglios y otras localizaciones extraganglionares, por lo que es necesario un tratamiento agresivo (que incluye la radiación del neuroeje).

El **linfoma de Burkitt** es un tipo de linfoma linfoblástico endémico en África, pero que aparece esporádicamente en otros lugares, y que afecta especialmente a mandíbula, ovarios y tubo digestivo (*fig. 13.14*). En el linfoma de Burkitt endémico se detecta el genoma del virus de Epstein-Barr en más del 90% de los casos, lo que contrasta con menos del 20% en los casos esporádicos. En el 80% de los tumores existe una translocación del cromosoma 8 al cromosoma 14, lo que provoca la activación del oncogén *c-myc*.

LINFOMAS DE CÉLULAS T

Los linfomas de células T de bajo grado suelen afectar a la piel y se manifiestan por exantemas

Los linfomas de células T de bajo grado, que se dividen en cuatro tipos principales, representan menos del 10% de los linfomas en los países occidentales.

Los **linfomas de células T cerebriformes pequeñas** suelen afectar a la piel y a los ganglios linfáticos de drenaje. Se llaman «cerebriformes» porque la membrana nuclear es muy ondulada. Existen dos síndromes clínicos principales. En la **micosis fungoide** y el **síndrome de Sézary**, las células T neoplásicas emigran a la epidermis, donde producen un exantema eritematoso (véase pág. 472). En el síndrome de Sézary estas células atípicas circulan también en la sangre. Al progresar la enfermedad, la piel desarrolla placas gruesas de linfoma y se produce afectación visceral.

La **linfadenopatía angioinmunoblástica** aparece en ancianos, con manifestaciones sistémicas, como malestar general, fiebre y exantema cutáneo. Hay linfadenopatías generalizadas. Los estudios muestran una hipergammaglobulinemia policlonal y anemia hemolítica. Histológicamente, los ganglios presentan proliferación de células T pequeñas, que atraen a una población considerable de células reactivas (células plasmáticas, eosinófilos, histiocitos) mediante la secreción de linfoquinas. Esta enfermedad puede transformarse en linfoma de células T de alto grado.

Los **linfomas de la zona T** están formados por una proliferación de células T neoplásicas que conservan la función normal de las células T de formar una zona expandida en la paracorteza, asociada a células dendríticas y estimulo de la formación de vénulas de endotelio alto.

El **linfoma linfocítico de células T** suele ser de células T-colaboradoras (CD4) y es más agresivo que la variedad de células B del linfoma linfocítico de células pequeñas. Citológicamente, las células presentan núcleos convolutos, rasgo frecuente en las neoplasias de células T.

Los linfomas de células T de alto grado se detectan cada vez más mediante técnicas inmunocitoquímicas

En los países occidentales, el linfoma de células T es uno de los tipos menos frecuentes. En el Caribe y Japón estos tumores son más frecuentes, debido a su etiología por el virus de la leucemia de células T humano de tipo 1 (HTLV-l). Su identificación ha mejorado mucho con la introducción de marcadores inmunoquímicos de células T. Los principales tipos son:

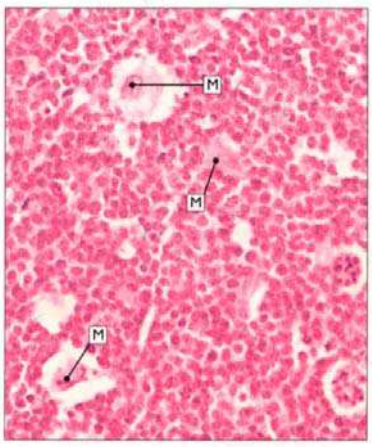


Fig. 13.14 Linfoma de Burkitt. El linfoma de Burkitt es un tipo de linfoma linfoblástico. Uno de sus rasgos característicos es la presencia de grandes células macrofágicas (**M**) dispersas por el tumor, que se ha comparado con un «cielo estrellado».

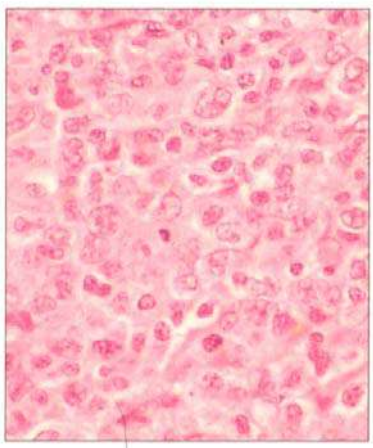


Fig. 13.15 Linfomas polimorfos de células T. Los linfomas polimorfos de células T son un tipo de linfoma de células grandes. Aunque las células recuerdan superficialmente a histiocitos, las técnicas inmunohistoquímicas demuestran que son células T.

- **Linfomas polimórficos de células T medias y grandes** (*fig. 13.15*). Formados por células T CD4 positivas, estos tumores también se denominan «linfoma/leucemia de células T del adulto». Es frecuente la enfermedad diseminada con afectación cutánea, hipercalcemia y leucemia. El linfoma/leucemia de células T suele asociarse a infección por HTLV-1. Este virus también produce la paraparesia tropical espástica.
- Los **linfomas de células T inmunoblásticos** son histológicamente similares a los tipos de células B. Pueden evolucionar a partir de linfomas de células T de bajo grado o aparecer en el contexto de una inmunodeficiencia.
- Los **linfomas de células T linfoblásticos** se dan sobre todo en varones adolescentes y con frecuencia afectan a timo y ganglios mediastínicos. Se extienden rápidamente a médula ósea, ganglios linfáticos y localizaciones extraganglionares, con aparición de leucemia. La amplia colonización de localizaciones ganglionares y extraganglionares obliga a emplear un tratamiento agresivo, con irradiación del neuroeje.
- El **linfoma anaplásico de células grandes** está formado por células grandes que guardan cierto parecido con las células epiteliales. Expresan CD30 (antes llamado Ki1) y antígeno de membrana epitelial.

Estudio de los linfomas

El tratamiento del linfoma se ha convertido en un campo especializado de la práctica clínica. Es fundamental que oncólogo, cirujano, radiólogo y anatomopatólogo discutan los casos en todas las fases del proceso diagnóstico.

El estudio histológico del tejido biopsiado es básico para el diagnóstico y el tratamiento, y se completa con la detección inmunohistoquímica de marcadores de céluas B y células T (*fig. 13.16*). En algunas circunstancias, para establecer que una lesión es maligna hay que probar que la proliferación celular es monoclonal, mediante la demostración de una reorganización clonal de un gen de inmunoglobulina (linfocitos B) o de un gen receptor de las células T (linfocitos T). El estudio citogenético puede mostrar la presencia de un marcador cromosómico específico, por ejemplo, las translocaciones observadas en los linfomas foliculares (véase pág. 281) y en los linfomas de Burkitt (véase pág. 282).

En casos de sospecha de linfoma, el tejido obtenido mediante biopsia se envía al laboratorio en fresco y se secciona cuidadosamente para su análisis morfológico y molecular detallado.

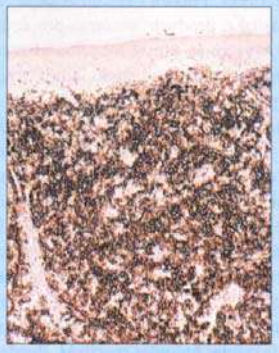


Fig. 13.16 Inmunohistoquímica del linforma. La tinción de los linfomas con marcadores de células T o B es actualmente una práctica habitual en el estudio de estos tumores. Aquí, un linfoma que apareció en forma de abultamientos cutáneos muestra positividad para un marcador de células B (color marrón), lo que indica que se trata de un linfoma de células B.

Los linfomas extraganglionares aparecen sobre todo en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Los linfomas de amígdalas, tubo digestivo, bronquios, glándulas salivales y tiroides son ejemplos de linfomas de MALT superespecializado. Las células que se convierten en neoplásicas conservan sus funciones especializadas de localización y sólo recirculan a su lugar de origen y a los ganglios linfáticos de drenaje. No se diseminan, dado que sus células carecen de marcadores que les permitan situarse en otros tejidos.

La mayoría de los linfomas de MALT son de tipo B. Citológicamente varían desde el tipo de células pequeñas hasta el inmunoblástico de células grandes.

Los pacientes con enfermedad celiaca pueden desarrollar un linfoma de células T de alto grado del intestino delgado como complicación en casos de larga evolución.

SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO EN EL LINFOMA

La supervivencia de todos los tipos de linfoma no hodgkiniano tratado es la misma a partir de los diez años, debido a que los casos de bajo grado son difíciles de curar

La supervivencia de los pacientes con linfoma no hodgkiniano varía según el grado de la enfermedad y su extensión. Paradójicamente, los pacientes con enfermedad de alto grado pueden curarse, mientras que muchos pacientes con enfermedad de bajo grado sufren recidivas tardías. Los pacientes con enfermedad de alto grado suelen diagnosticarse en fases precoces y curar mediante quimioterapia agresiva. Los pacientes con enfermedad de bajo grado suelen presentar diseminación extensa en el momento del diagnóstico y, aunque la enfermedad puede ser controlada por el tratamiento, rara vez se logra su curación.

Aunque el índice de supervivencia a los cinco años del linfoma no hodgkiniano de bajo grado es del 70%, y del 40% para la enfermedad de alto grado, a los diez años la supervivencia es del 40% para ambos tipos, puesto que siguen produciéndose fallecimientos entre los pacientes con enfermedad de bajo grado. Los pacientes que tienden a morir precozmente por linfoma no hodgkiniano son los ancianos, los que presentan diseminación extensa con alteraciones hematológicas y aquellos con síntomas generales o pérdida de peso y fiebre.

Factores etiológicos en los linfomas

Aunque se han implicado varios factores en el desarrollo de los linfomas, por ejemplo, que pueden ser producidos por los virus de Epstein-Barr o HTVL-1, en la mayoría de los casos la causa es desconocida.

Pueden aparecer linfomas en el seno de enfermedades inmunitarias crónicas de larga evolución. Pueden ser enfermedades autoinmunes (tiroiditis, véase pág. 304; enfermedad de Sjögren) o una reacción a antígenos exógenos (enfermedad celiaca). Es posible que la activación inmunitaria continua favorezca la transformación neoplásica.

La incidencia de linfomas aumenta en pacientes con inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida (véase pág. 100).

ENFERMEDADES DEL TIMO

El timo normal

El timo está formado por células linfoides y células epiteliales especializadas. Es el órgano donde se desarrollan y maduran los linfocitos T y donde se produce la destrucción clonal de linfocitos T autorreactivos. Normalmente, el timo involuciona a partir de la pubertad. La falta de desarrollo del timo produce insuficiencia de la inmunidad mediada por células T (véase pág. 100).

En el timo se desarrollan diferentes tipos de tumor

En el timo se producen diferentes tipos de tumor, que suelen manifestarse como masas mediastínicas anteriores. Pueden detectarse en la radiografía de tórax como hallazgo casual o producir síntomas por compresión de estructuras adyacentes. A veces se presta atención al timo debido a la presencia de enfermedades autoinmunes como la miastenia grave (véase el cap. 19). Los principales tumores del timo son:

- **Linfomas,** especialmente linfoma T linfoblástico, enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular y linfoma de células B esclerosante.
- **Tumores de células germinales** (teratoma y seminoma). Representan el 20% de los tumores mediastínicos. Presentan un espectro histológico similar al observado en el testículo (véase pág. 352).
- Los **tumores neuroendocrinos** están formados por células neuroendocrinas y son similares a los de otras localizaciones. Clínicamente pueden asociarse al síndrome de Cushing.
- Los **timomas** derivan de células epiteliales tímicas (de tipo fusiforme o redondeado) con un infiltrado de células linfoides reactivas. Pueden asociarse a miastenia grave, aplasia de glóbulos rojos y enfermedades autoinmunes sin especificidad de órgano (véase pág. 104). Aunque el 80% de los timomas son benignos, un 20% de estas lesiones se comportan como tumores malignos de bajo grado, infiltran estructuras locales y producen diseminación metastásica en un 10% de los casos.

La hiperplasia tímica puede asociarse a enfermedades autoinmunes

La hiperplasia tímica es rara. Histológicamente se desarrollan folículos linfoides formados por células B en la médula tímica y puede aumentar el tamaño del timo. Puede asociarse al desarrollo de una enfermedad autoinmune, especialmente la miastenia grave (véase pág. 437).

ENFERMEDADES DEL BAZO

El bazo normal pesa 100-200 g. Sus dos funciones principales son las de atrapar y presentar antígenos circulantes en la sangre, y la de retirar los glóbulos rojos deteriorados de la circulación.

El hiperesplenismo se asocia a un aumento del tamaño del bazo

El aumento del tamaño esplénico es un signo físico frecuente que puede deberse a muchas causas, las principales de las cuales se recogen en la *figura 13.17.* Sea cual sea la causa, el aumento del tamaño del bazo puede ser causa de hiperesplenismo. Este síndrome se asocia a dos problemas principales: secuestro de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, y destrucción prematura de glóbulos rojos.

Por tanto, el hiperesplenismo produce una disminución de las cifras de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en sangre (**pancitopenia**) y, como respuesta compensadora, hiperplasia de la médula ósea. La esplenectomía logra una mejoría clínica y hematológica.

Otra complicación importante del aumento del bazo es su mayor vulnerabilidad a la ruptura traumática, por ejemplo, en la mononucleosis infecciosa o el paludismo.

El hipoesplenismo aumenta el riesgo de infección bacteriana grave por organismos capsulados

La falta de función esplénica se da clínicamente en tres circunstancias principales: extirpación quirúrgica (por enfermedad o traumatismo), enfermedad de células falciformes (la oclusión microvascular produce atrofia isquémica, conocida como «autoesplenectomía») y enfermedad celiaca (atrofia esplénica).

A consecuencia de este hipoesplenismo, los enfermos tienen una mayor predisposición a padecer infecciones bacterianas recurrentes, especialmente por bacterias capsuladas *(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli)* y a desarrollar septicemia grave, coagulación intravascular y fallo multiorgánico.

Se producen también alteraciones de los glóbulos rojos, que desarrollan cuerpos de inclusión (cuerpos de Howell-Jolly) y adquieren una forma anormal (esquistocitos y dianocitos). Normalmente, los glóbulos rojos anormales son retirados por el bazo cuando atraviesan los sinusoides esplénicos.

Causas infecciosas	
Bacterias	Por ejemplo, fiebre tifoidea, tuberculosis, brucelosis, endocarditis infecciosa
Virus	Mononucleosis infecciosa
Protozoos	Paludismo, leishmaniasis, tripanosomiasis, toxoplasmosis
Causas vasculares	
Hipertensión portal	La principal causa es la cirrosis (véase pág. 259)
Causas neoplásicas	
Linfomas	Enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos
Leucemias	Especialmente leucemias crónicas, menos frecuente en los tipos agudos
Hemopoyesis extramedular	Se da en enfermedades mieloproliferativas y en las de ocupación difusa de la médula ósea por tumor
Metástasis	Las metástasis esplénicas de tumores sólidos son raras
Causas hematológicas	
Anemias hemolíticas	Esferocitosis hereditaria, ß-talasemia, hemólisis autoinmune
Trombocitopenia autoinmune	La destrucción esplénica de plaquetas produce una acumulación de histiocitos espumosos en los senos
Causas inmunológicas	
Síndrome de Felty	Hiperplasia folicular esplénica asociada a hiperesplenismo con enfermedad reumatoide
Sarcoidosis	Bazo infiltrado por granulomas (véase cap. 23)
Amiloidosis	Bazo infiltrado por amiloide (véase cap. 23)
Causas metabólicas	
Enfermedades de depósito	Debidas a deficiencias enzimáticas hereditarias, por ejemplo, enfermedad de Gaucher y de Niemann-Pick, que producen depósitos de material en los macrófagos esplénicos

Fig. 13.17 Causas de esplenomegalia.

ENFERMEDADES DE LA SANGRE

ENFERMEDADES DE LOS GLÓBULOS ROJOS

La disminución de la masa de glóbulos rojos circulantes se denomina anemia

La anemia puede definirse como una disminución de la masa de glóbulos rojos circulantes; se detecta mediante análisis de sangre periférica (hemoglobina baja, recuento de glóbulos rojos bajo, hematocrito bajo).

Para compensar la falta de capacidad de transporte de oxigeno, en la anemia se producen varios cambios, como transformaciones bioquímicas de los glóbulos rojos, que disminuyen la afinidad de la hemoglobina por el oxigeno, y aumento del volumen cardíaco, junto con el intento de aumentar la producción de glóbulos rojos.

Las causas de la anemia pueden clasificarse según su etiología (*fig. 13.18*). En la práctica clínica la causa más frecuente es la deficiencia de hierro, seguida por la anemia de las enfermedades crónicas y la deficiencia de vitamina B_{12} o de folato. El resto de causas son mucho menos frecuentes.

Disminución de la producción de glóbulos rojos
Deficiencia de sustancias hematínicas
Deficiencia de hierro
Deficiencia de B_{12} y folato
Diseritropoyesis (producción de células defectuosas)
Anemia de las enfermedades crónicas
Mielodisplasia
Anemia sideroblástica
Infiltración de la médula ósea
Aplasia (insuficiencia de la producción celular)
Anemia aplásica
Aplasia de glóbulos rojos
Aumento de la destrucción o pérdida de glóbulos rojos
Hemorragias
Anemia hemolítica
Alteraciones de los glóbulos rojos (membrana, enzimas, hemoglobinopatías)
Alteraciones externas a los glóbulos rojos (inmunológicas. microangiopáticas, parasitarias)
Hiperesplenismo
La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia

Fig. 13.18 Clasificación patológica de las anemias

ANEMIA SECUNDARIA A DEFICIENCIA DE SUSTANCIAS HEMATÍNICAS

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia

Las principales causas de anemia por deficiencia de hierro son la ingesta insuficiente, la pérdida excesiva de sangre (causa más frecuente en adultos) o el aumento de la demanda (p. ej., embarazo y lactancia).

La sangre periférica muestra un patrón microcítico hipocrómico (*fig. 13.19*). El hierro sérico total está disminuido y la capacidad total de fijación de hierro aumentada; los bajos niveles de ferritina sérica reflejan la disminución de los depósitos corporales totales.

Además de los signos y síntomas de la anemia, algunos pacientes con anemia por deficiencia de hierro pueden desarrollar queilitis angular, glositis atrófica, membranas esofágicas, coiloniquia y fragilidad ungueal.

La pérdida crónica se sangre es la causa más frecuente de anemia por deficiencia de hierro

Si la pérdida se sangre ha sido lenta, la anemia puede ser intensa. Las causas más importantes son: enfermedades del tracto gastrointestinal, especialmente úlcera péptica, carcinoma gástrico y carcinoma del colon (especialmente del ciego); menorragias y pérdidas de sangre por lesiones de vías urinarias.

En todos los pacientes con anemia por deficiencia de hierro inexplicada deben buscarse causas ocultas de pérdida de sangre.

La deficiencia de vitamina B_{12} y de folato produce anemia macrocítica megaloblástica

La anemia megaloblástica se debe a una alteración de la síntesis del ADN en las células precursoras de la médula ósea. Esto es secundario a la deficiencia de vitamina B_{12} y de ácido fólico.

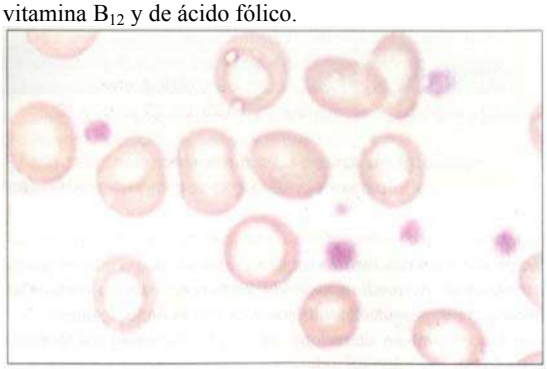


Fig. 13.19 Glóbulos rojos hipocrómicos y microcíticos.

La vitamina B_{12} de la dieta se absorbe normalmente unida al factor intrínseco (FI), una glucoproteína segregada por las células parietales del estómago. El complejo B_{12}-FI se une a las células del íleon terminal, donde se absorbe la B_{12} La causa más frecuente de deficiencia de B_{12} es la falta de producción de FI, que produce una anemia perniciosa. En el estómago, esto se asocia a gastritis atrófica autoinmune o puede producirse tras una gastrectomía quirúrgica. Las enfermedades intestinales o la extirpación quirúrgica de la zona absortiva del íleon terminal también pueden producir deficiencia de B_{12}.

La deficiencia de ácido fólico suele deberse habitualmente a una ingesta dietética insuficiente (el ácido fólico está presente normalmente en vegetales, carne y huevos). Su deficiencia suele encontrarse en alcohólicos y en pacientes con malabsorción.

En la médula ósea, la falta de B_{12} o de folato hace que se formen precursores eritrocitarios anormalmente grandes (**megaloblastos**), que se convierten en glóbulos rojos también denominados grandes (**macrocitos**). Dado que gran parte de la eritropoyesis produce células defectuosas que son destruidas prematuramente, el compartimento medular se expande y la médula de los huesos largos, normalmente adiposa, se vuelva activa. Los pacientes presentan anemia, neutropenia y trombocitopenia. En la deficiencia de vitamina B_{12}, aunque no en la de folato, existen alteraciones neurológicas, con degeneración subaguda combinada de la médula espinal. Los pacientes pueden desarrollar también insuficiencia cardiaca.

ANEMIA SECUNDARIA A FALTA DE PRODUCCIÓN

La anemia aplásica se debe a un fallo de las células madre hemopoyéticas

En la anemia aplásica existe un fallo de las células madre de la médula ósea. Los pacientes desarrollan una pancitopenia que puede ser letal. La médula ósea se despuebla de células y es reemplazada por grasa. Muchos casos son idiopáticos, pero otros se deben a una agresión conocida sobre la médula ósea (*fig. 13.20*).

La aplasia pura de glóbulos rojos se debe a una supresión específica de la producción de glóbulos rojos

A diferencia de la anemia aplásica, que afecta a todos los elementos formes de la sangre, la aplasia pura de glóbulos rojos se caracteriza por una supresión de las células progenitoras de los eritrocitos. Los pacientes desarrollan anemia, pero el resto de los elementos formes de la médula ósea no se ven afectados.

Hay tres grupos: aplasia de glóbulos rojos aguda autolimitada, que se produce tras una infección por parvovirus o por exposición a ciertas toxinas; aplasia de glóbulos rojos adquirida, que es autoinmune y puede asociarse a timomas (véase pág. 284); y aplasia de glóbulos rojos constitucional crónica, por defecto hereditario de las células progenitoras.

ANEMIA SECUNDARIA A DISERITROPOYESIS

La anemia de las enfermedades crónicas es la segunda causa más frecuente de anemia

Los pacientes con trastornos patológicos subyacentes, como enfermedades autoinmunes sin especificidad de órgano (p. ej., enfermedad reumatoide y LES), enfermedades infecciosas crónicas (p. ej., tuberculosis, paludismo, esquistosomiasis) o neoplasias (linfoma y algunos carcinomas), pueden desarrollar una anemia normocrómica o hipocrómica.

En estas anemias se producen tres alteraciones principales: el hierro acumulado en los macrófagos no se libera para su utilización en la médula ósea, los glóbulos rojos circulantes presentan una vida media corta y la médula ósea no responde a la eritropoyetina.

El hierro y la capacidad total de fijación de hierro séricos están disminuidos, pero el nivel de ferritina sérica es normal o está aumentado (compárese con la anemia por deficiencia de hierro, véase pág. 286).

Los síndromes mielodisplásicos producen anemia refractaria y favorecen la leucemia

Los síndromes mielodisplásicos son enfermedades de personas de cierta edad en las que se producen donas anormales de células madre medulares. Los productos de las donas anormales son defectuosos y se destruyen prematuramente; por tanto, según la gravedad, puede aparecer anemia y pancitopenia. La presencia en la médula ósea de donas genéticamente anormales favorece el desarrollo de leucemias en el 40% de los casos. El principal problema es una anemia insidiosa que requiere tratamiento mediante transfusiones durante varios años, pero que no responde a la administración de sustancias hematínicas (anemia refractaria).

Factores asociados al desarrollo de anemia aplásica
Radiaciones
Agentes quimioterápicos antineoplásicos
Fármacos: cloramfenicol, oro, AINE
Toxinas: benceno
Virus: papovavirus, VIH-I
Anemia de Fanconi: autosómica recesiva

Fig. 13.20 Factores asociados al desarrollo de anemia aplásica.

Histológicamente, la médula ósea muestra celularidad normal o aumentada, con células megaloblásticas. Pueden observarse precursores eritrocitarios anormales (sideroblastos en anillo) y mieloblastos anormales. Según el número de mieloblastos y de precursores eritrocitarios anormales, se han definido cinco subtipos de mielodisplasia en una clasificación franco-americano-británica (FAB) (*fig. 13.21*).

Las anemias sideroblásticas se caracterizan por alteración de la síntesis del hem en células precursoras de los eritrocitos

Las anemias sideroblásticas se caracterizan por células progenitoras eritrocitarias anormales que acumulan un exceso de hierro en su citoplasma, formando células llamadas **sideroblastos en anillo**. Estas células presentan una alteración de la síntesis del hem y provocan anemia. Hay dos grupos principales:

- **Anemias sideroblásticas secundarias**, relacionadas con fármacos (isoniazida), tóxicos (plomo, alcoholismo) o neoplasias (enfermedades malignas hematológicas).
- **Anemia sideroblástica primaria** (síndrome mielodisplásico).

La infiltración de la médula ósea puede producir anemia leucoeritroblástica

La infiltración extensa de la médula ósea puede desplazar los elementos hemopoyéticos normales. Habitualmente se desarrolla una hemopoyesis extramedular. Los pacientes presentan una **anemia leucoeritroblástica**, que se caracteriza por la presencia de eritroblastos y glóbulos blancos primitivos en la circulación.

Las principales entidades que producen infiltración medular extensa son carcinoma diseminado, linfoma diseminado y mielofibrosis (véase pág. 295). También puede desarrollarse un cuadro leucoeritroblástico tras hemorragias masivas, hemólisis intensa e infecciones graves.

Clasificación FAB de los síndromes mielodisplásicos
Anemia refractaria
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos
Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
Leucemia mielomonocítica crónica

Fig. 13.21 Clasificación FAB de los síndromes mielodisplásicos.

ANEMIA SECUNDARIA A DESTRUCCIÓN DE GLÓBULOS ROJOS

La anemia hemolítica se caracteriza por disminución de la supervivencia de los glóbulos rojos en la sangre

En la anemia hemolítica, la mayor destrucción eritrocitaria de tipo crónico provoca anemia, con aumento de reticulocitos en sangre, esplenomegalia, hiperplasia eritroide que produce expansión de la médula ósea, e hiperbilirrubinemia no conjugada (véase pág. 244).

Hay dos tipos principales de factores que causan hemólisis. los defectos intrínsecos de los glóbulos rojos producen una fragilidad eritrocitaria anormal.

Defectos de membrana, por ejemplo esferocitosis hereditaria.
Defectos enzimáticos, por ejemplo, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
Defectos externos a los glóbulos rojos que producen su lisis por lesión autoinmune o mecánica.

Los glóbulos rojos son destruidos por el bazo y por las células reticuloendoteliales del hígado.

HEMÓLISIS SECUNDARIA A DEFECTOS DE LOS GLÓBULOS ROJOS

El defecto más frecuente de la membrana de los glóbulos rojos causante de hemólisis es la esferocitosis hereditaria

La anemia hemolítica puede deberse a defectos de la membrana de los glóbulos rojos. La enfermedad más frecuente es la **esferocitosis hereditaria**. Los glóbulos rojos poseen un citosqueleto de membrana anormal, debido a anomalías de las proteínas estructurales de la membrana, anquirina, espectrina o proteína de la banda 4.2. En algunos casos se ha demostrado la existencia de un defecto en uno de los genes de la espectrina.

Los pacientes con esta enfermedad presentan ictericia, esplenomegalia y anemia hemolítica. Los glóbulos rojos son esféricos en el frotis sanguíneo (*fig. 13.22*), y son anormalmente frágiles, por lo que son usados en el bazo. Se produce una expansión de la médula hemopoyética y esplenomegalia. Se realiza esplenectomía para prevenir la hemólisis.

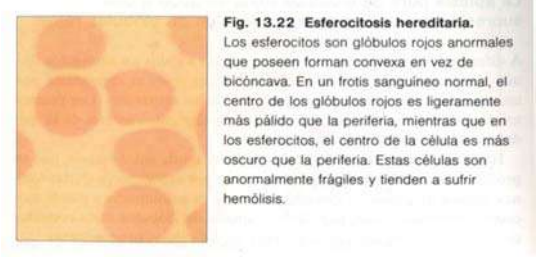


Fig. 13.22 Esferocitosis hereditaria. Los esferocitos son glóbulos rojos anormales que poseen forman convexa en vez de bicóncava. En un frotis sanguíneo normal, el centro de los glóbulos rojos es ligeramente más pálido que la periferia, mientras que en los esferocitos, el centro de la célula es más oscuro que la periferia. Estas células son anormalmente frágiles y tienden a sufrir hemólisis.

Los defectos enzimáticos de los glóbulos rojos pueden predisponer a la hemólisis

La anemia hemolítica puede ser producida también por defectos enzimáticos que hacen que los glóbulos rojos sean más susceptibles de sufrir daños por estrés oxidativo. La deficiencia de **glucosa-6-fosfato deshidrogenasa** es una enfermedad ligada a X, en la que se producen crisis hemolíticas precipitadas por infecciones o por la administración de ciertos fármacos (quinina, fenacetína, aspirina). La **deficiencia de piruvatocinasa** produce una anemia hemolítica crónica.

La talasemia se debe a alteraciones cuantitativas de la síntesis de las cadenas de globina de la hemoglobina

Los síndromes talasémicos se deben a una síntesis defectuosa de las cadenas de α-globina y β-globina de la hemoglobina. Son hereditarios y frecuentes en el Mediterráneo, próximo y lejano Oriente, y Sudeste asiático, donde las tasas de portadores son del 10 al 15%.

Sus principales manifestaciones anatomopatológicas tienen como consecuencia el aumento de las necesidades de eritrocitos (debido a su destrucción):

- El aumento de la hemopoyesis intramedular provoca deformaciones óseas (aumento de tamaño y abombamiento del cráneo).
- El aumento de la hemopoyesis extramedular produce hepatosplenomegalia.
- Consecuencias del depósito excesivo de hierro en los tejidos, procedente de las transfusiones y la hemólisis (afecta a corazón, hígado y páncreas).

En formas graves de la enfermedad se produce una anemia microcítica hipocroma asociada a hemólisis de eritrocitos. La forma más grave de la enfermedad es la que resulta de las alteraciones de la cadena de β-globina.

La hemoglobina normal del adulto (Hba) está formada por dos cadenas de α-globina y otras dos cadenas de ß-globina ($\alpha_2ß_2$). En la talasemia, uno o más de los genes responsables de la síntesis de cadenas de α- o ß-globina es anormal. Según cuál sea la cadena afectada se produce una talasemia α o ß.

En la **talasemia ß** se han descrito más de 90 mutaciones diferentes, que producen una síntesis disminuida o nula de cadenas de ß-globina, de las que hay una en cada copia del cromosoma 11. Los heterocigotos desarrollan una enfermedad leve denominada «talasemia menor» (rasgo talasémico), mientras que los homocigotos desarrollan talasemia mayor, que se asocia con anemia hemolítica intensa. En algunos casos no se produce ninguna cadena de ß-globina ($ß^0$), mientras que en otros su producción está muy disminuida ($ß^+$).

En la **talasemia** a la enfermedad se debe principalmente a la pérdida (más que a la mutación) de algunas partes de los genes de globina. Cada individuo posee cuatro genes de α-globina (un par en cada cromosoma 16); por tanto, existen cuatro posibles grados de talasemia a, según el número de genes anormales. La hemólisis es menos intensa en la talasemia a que en la ß.

Las manifestaciones de los síndromes talasémicos se resumen en la fi*gura 13.23*.

Enfermedad clínica	Cadenas de globina presente	Síntomas
ß-talasemia		
Talasemia mayor	Homocigoto $ß^0/ ß^0$ Homocigoto $ß^+/ ß^+$	Anemia microcítica, hipocroma, hemólisis intensa, hepatosplenomegalia, hiperplasia de la médula ósea que produce deformidades esqueléticas. Las transfusiones repetidas provocan una sobrecarga de hierro.
Talasemia menor	Heterocigoto $ß^0/ ß$ Heterocigoto $ß^+/ ß$	Moderada disminución, aumento de HßA2 ($\alpha_2\delta_2$). Anemia leve con células hipocrómicas
α-talasemia		
Portador silente	-α/αα	Asintomática, sin alteraciones estructurales de la sangre
Rasgo α-talasémico	--/αα -α/-α	Asintomática, pero con anemia hemolítica leve, con algunas células microcíticas
Enfermedad de la hemoglobina H	--/α-	Anemia hemolítica moderada, con hipocromía y microcitosis, se forma HbH a partir de tetrámeros de cadenas ß
Letal (hidropesía fetal)	--/--	Letal *in utero*

Fig. 13.23 Resumen de las talasemias.

La enfermedad de células falciformes causa un aumento de la destrucción de glóbulos rojos asociado a la presencia de una hemoglobina anormal

En la enfermedad de células falciformes hay una mutación puntual del gen que codifica la cadena de ß-globina, lo que produce una forma anormal de hemoglobina denominada **HbS** ($\alpha_2\beta S_2$). Este tipo de hemoglobina se polimeriza cuando la saturación de oxigeno es baja, y causa una rigidez anormal y una deformación de los glóbulos rojos, que adquieren forma de hoz. Como consecuencia de ello, son anormalmente frágiles (sufren hemólisis) y quedan atrapados en vasos pequeños (lo que provoca obstrucción vascular).

Los individuos con **rasgo falciforme** son heterocigotos para la alteración del gen de la ß-globina; en ellos, un 30% de la hemoglobina es HbS y no se observa ninguna anomalía clínica relevante.

En pacientes con **enfermedad de células falciformes** (homocigotos para el gen de la globina ß anormal), más del 80% de la hemoglobina es HbS, y el resto, HbF y HbA_2. Se observan tres tipos de agudización de la enfermedad, denominados crisis falciformes:

1. **Crisis de secuestro.** En los primeros años, en los enfermos de anemia de células falciformes se puede producir una rápida acumulación de glóbulos rojos en el bazo, con disminución brusca de la concentración de hemoglobina, lo que puede causar la muerte.
2. **Crisis de infarto.** La obstrucción de pequeños vasos sanguíneos ocasiona infartos. Los tejidos más afectados son hueso (sobre todo, la cabeza femoral), bazo (que puede sufrir atrofia) y piel (donde se producen úlceras maleolares).
3. **Crisis aplásicas.** La atrofia esplénica producida por los infartos predispone a padecer infecciones que originan una reducción de la producción de glóbulos rojos. Esto precipita una disminución brusca de la concentración de hemoglobina en el seno de una hemólisis persistente.

Pulmonares	Infartos pulmonares, desarrollo de síndrome torácico agudo (caracterizado por disminución de la función pulmonar, que puede ser fatal).
Cerebrales	Infartos cerebrales.
Renales	Necrosis papilar por oclusión vascular de los vasos rectos.
Óseas	Pequeños infartos óseos por oclusión vascular que favorecen la osteomielitis por salmonella.
Inmunológicas	El hipoesplenismo aumenta la susceptibilidad a infecciones bacterianas.
Hepatobiliares	Cálculos biliares pigmentarios secundarios a hemólisis. Homocromatosis secundaria por sobrecarga de hierro en pacientes politransfundidos.
Oculares	Ceguera por oclusión de pequeños vasos y retinopatía isquémica.

Fig. 13.24 Complicaciones sistémicas de la enfermedad de células falciformes

Además de las crisis, se producen alteraciones en muchos órganos (*fig. 13.24*). Otras mutaciones del gen de la ß-globina producen hemoglobinas C, D y E, que también son causa de hemólisis.

HEMÓLISIS SECUNDARIA A DEFECTOS EXTRAERITROCITARIOS

La hemólisis puede ser secundaria a destrucción inmunológica de los eritrocitos en las anemias hemolíticas autoinmunes

La fijación de anticuerpos a antígenos situados sobre los glóbulos rojos puede producir una destrucción prematura de éstos. Las tres enfermedades principales en las que ocurre este fenómeno son la anemia hemolítica por anticuerpos calientes (80% de los casos), la anemia hemolítica por anticuerpos fríos (20% de los casos) y la anemia hemolítica por isoanticuerpos (infrecuente) (*fig. 13.25*).

Anticuerpos calientes: **Clase IgG, destrucción de eritrocitos en el bazo**
Idiopáticas (50%) LLC Linfoma linfocítico LES Infecciones virales Hemólisis inducida por fármacos (α-metildopa, quinidina)
Anticuerpos fríos: **Clase IgM, destrucción de eritrocitos por las células de Kupffer del hígado**
Idiopáticas Asociadas a linfoma Neumonía por *Mycoplasma* Mononucleosis infecciosa
Isoinmunes
Enfermedad hemolítica del recién nacido (incompatibilidad Rhesus) Reacciones transfusionales

Fig. 13.25 Anemias hemolíticas inmunológicas.

La hemólisis puede deberse a destrucción mecánica de glóbulos rojos

La lesión mecánica de los glóbulos rojos puede ocasionar disminución de su vida media y hemólisis. Se conocen tres tipos principales de hemólisis mecánica:

- **Macroangiopática.** Válvulas cardíacas protésicas.
- **Microangiopática.** Fragmentación por bandas de fibrina en pequeños vasos, como ocurre en la coagulación intravascular diseminada. En esta enfermedad, el sistema de la coagulación se activa en los pequeños vasos y provoca la formación de microtrombos. Esto acarrea una pérdida de factores de la coagulación y de plaquetas (aumento del riesgo de hemorragia), y una fragmentación mecánica de los glóbulos rojos (hemólisis).
- **Esplénica.** El hiperesplenismo producido por el aumento de tamaño del bazo se asocia a hemólisis. Los glóbulos rojos son secuestrados en el bazo y destruidos prematuramente.

POLICITEMIA

El aumento de la masa de glóbulos rojos se denomina policitemia

La policitemia, también llamada **eritrocitosis**, se caracteriza por un aumento absoluto de la masa de glóbulos rojos circulantes, detectable por la elevación del hematocrito.

La policitemia secundaria se da en enfermedades que provocan hipoxia arterial; de ellas, las dos más importantes son la enfermedad pulmonar obstructiva y las cardiopatías congénitas. En estos casos, la hipoxia estimula una expansión de la masa de glóbulos rojos. Se observa un fenómeno similar en personas que viven a gran altitud, como ocurre en los Andes. Con mucha menor frecuencia la policitemia se debe a una secreción excesiva de eritropoyetina, por ejemplo, en nefropatías y en el hemangioblastoma cerebral.

La policitemia primaria se da en una enfermedad denominada **policitemia rubra vera**, que forma parte de los trastornos mieloproliferativos (véase pág. 295).

Si el hematocrito es mayor del 50%, la hiperviscosidad sanguínea favorece la trombosis vascular, por ejemplo, produciendo infartos cerebrales.

TRASTORNOS DE LOS GLÓBULOS BLANCOS CIRCULANTES Y DE LA MÉDULA ÓSEA

Las dos principales razones para que aumente el número de glóbulos blancos (leucocitosis) son cambios reactivos (asociados a varios tipos de enfermedades, véase Puntos Clave) y enfermedades neoplásicas de los leucocitos.

PUNTOS CLAVE:
Alteración del número de leucocitos circulantes en la sangre

- *La **leucocitosis neutrofílica** se produce generalmente como respuesta a infección bacteriana o necrosis tisular (infarto).*
- *La **eosinofilia** aparece en respuesta a infecciones por parásitos, en la hipersensibilidad, asociada a neoplasias (leucemia granulocítica crónica y enfermedad de Hodgkin) y en síndromes de hipereosinofilia, con vasculitis e infiltrados pulmonares.*
- *La **linfocitosis** se da en infecciones virales, especialmente mononucleosis infecciosa (fiebre glandular), y con menor frecuencia en infecciones bacterianas, como fiebre tifoidea y brucelosis.*
- *La **monocitosis** es rara, pero puede darse en la endocarditis infecciosa y en algunas infecciones por protozoos (paludismo, tripanosomiasis).*

La función leucocitaria puede alterarse por disminución del número de células o por alteraciones funcionales

La función leucocitaria puede afectarse de forma cualitativa o por disminución del número de células circulantes.

La disminución de la función neutrofílica predispone a infecciones bacterianas, sobre todo las que causan úlceras en boca y orofaringe. Las principales causas de disminución del número de neutrófilos (**neutropenia**) son:

- Alteraciones generalizadas de la función medular ósea (asociadas a trastornos de glóbulos rojos y plaquetas).
- Hipoplasia de la médula ósea, que suele ser adquirida tras irradiación terapéutica o quimioterapia, deficiencia de B_{12} o folato y algunas infecciones masivas. En la biopsia medular se observa una disminución de la celularidad.
- Destrucción anormal de neutrófilos (inducida por fármacos, autoinmune, hiperesplenismo). Se asocia a un aumento de precursores neutrofílicos en la biopsia de la médula ósea.

Entre las principales causas de alteración de la función neutrofílica se encuentran trastornos sistémicos, sobre todo diabetes mellitus, tratamiento con corticoides, insuficiencia renal y alcoholismo. Alteraciones congénitas raras pueden provocar defectos de la fagocitosis y de la destrucción bacteriana.

El número de células linfoides disminuye con la edad (**linfopenia**), pero también se asocia al LES (véase cap. 23), tratamiento esteroideo y estados de inmunodeficiencia (véase cap. 7).

ENFERMEDADES NEOPLASICAS DE LOS LEUCOCITOS

Las enfermedades neoplásicas de los leucocitos se dividen en cuatro grupos principales:

- Los **linfomas malignos** son enfermedades de los linfocitos tisulares y ganglionares (véase pág. 274).
- Las **leucemias** y los **trastornos mieloproliferativos** son neoplasias malignas derivadas de células de la médula ósea. Las células neoplásicas pueden circular en la sangre y colonizar otros tejidos de forma secundaria.
- Los **tumores de células plasmáticas** son neoplasias derivadas de células B diferenciadas, derivadas de la médula ósea.
- Las **histiocitosis** son neoplasias derivadas de células histiocíticas, especialmente de células de Langerhans.

Algunas de estas enfermedades se superponen entre sí, por ejemplo algunos linfomas presentan además un patrón leucémico.

LEUCEMIA

Las leucemias son la enfermedad neoplásica más frecuente de los leucocitos

La enfermedad neoplásica más frecuente de los leucocitos es la leucemia, con una incidencia de 9 por 100000. La enfermedad puede ser aguda o crónica. Las características generales de las leucemias son: proliferación neoplásica de células de la médula ósea, con formación de una o más líneas celulares; circulación de células neoplásicas en sangre periférica en la mayoría de los casos, aunque no en todos, y supresión de otros elementos medulares, con aparición de síntomas secundarios por falta de eritrocitos, leucocitos y plaquetas normales.

Las **leucemias agudas** se caracterizan por proliferación de células inmaduras, conocidas como **células blásticas**. Típicamente la enfermedad progresa rápidamente y, sin tratamiento, es letal a corto plazo.

Las **leucemias crónicas** se caracterizan por proliferación de células más maduras. Típicamente la profesión es lenta, aunque puede transformar-se en un patrón más agresivo.

Es común a todas las leucemias la expansión de la médula ósea y su infiltración por leucocitos neoplásicos (*fig. 13.26*).

Las leucemias agudas se dividen en linfoblásticas y no linfoblásticas

Las leucemias agudas se dividen en derivadas de células linfoides, leucemia linfoblástica aguda (LLA), y derivadas de células mieloides, monocíticas, eritroides y megacariocíticas, que se agrupan como leucemias no linfoblásticas agudas (LNLA).

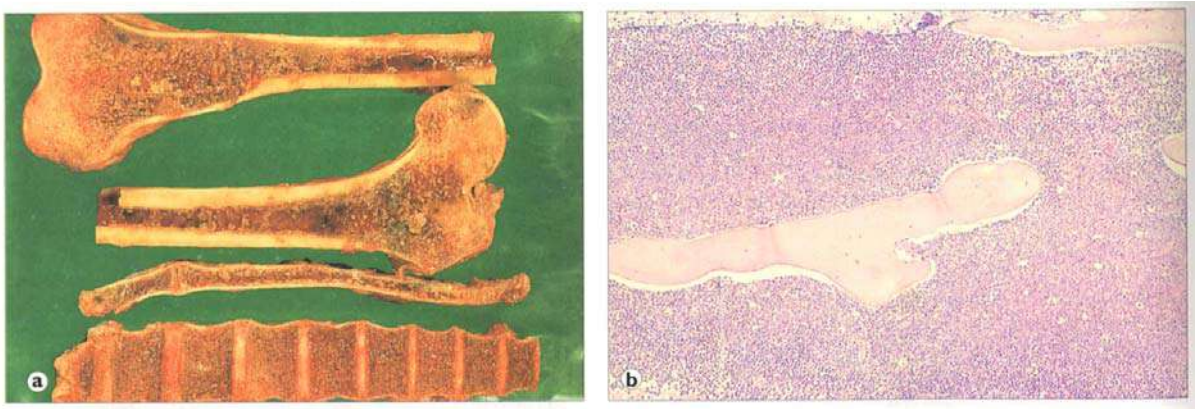


Fig. 13.26 Infiltración leucémica de la médula ósea.
En las leucemias, las células neoplásicas ocupan la médula ósea roja (hemopoyética) y amarilla (inactiva) normal. La médula ósea de vértebras, costillas y huesos largos aparece ocupada difusamente por abundantes células neoplásicas de color pálido (a). Histológicamente (b), la médula ósea normal está reemplazada por células leucémicas anormales y monomorfas.

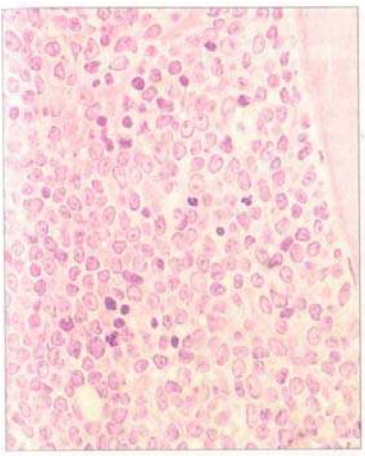


Fig. 13.27 Histología de la leucemia aguda. En la leucemia aguda, la médula ósea está ocupada totalmente por células neoplásicas, que desplazan la médula ósea normal. Existe hipercelularidad, gran número de células blásticas, caracterizadas por grandes núcleos y mitosis, y disminución del número de elementos hemopoyéticos normales. Este ejemplo corresponde a un caso de leucemia linfoblástica aguda.

En la leucemia aguda, la ocupación de la médula ósea por blastos produce anemia por falta de eritrocitos, con tendencia a las infecciones por falta de leucocitos normales y a las hemorragias por falta de plaquetas.

Los pacientes presentan fiebre, malestar general, hemorragias (petequiales) y úlceras orales secundarias a infecciones. La sangre periférica muestra aumento del número de leucocitos (incluidos blastos) en un 50% de los casos; hay que subrayar que muchas veces el recuento leucocitario puede ser normal o estar disminuido.

El diagnóstico de leucemia aguda se basa en el examen del aspirado de médula ósea (*fig. 13.27*). Las leucemias agudas infiltran con frecuencia muchos órganos, sobre todo cerebro y gónadas. La esplenomegalia y la linfadenopatía no suelen ser llamativas, excepto en algunos casos de leucemia linfoblástica aguda.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) suele afectar a niños y es rara en adultos jóvenes. Su pronóstico depende del tipo de leucemia según la clasificación FAB (*fig. 13.28*).

La leucemia no linfoblástica aguda (LNLA) es más frecuente en adultos y abarca varios tipos de enfermedad, definidos en la clasificación FAB (*fig. 13.29*). M1-M3 son de tipo mieloblástico. Se distinguen según su grado de diferenciación, que se valora mediante la detección citoquímica de marcadores mielocíticos. M5 está formada por **monoblastos** y M4 por células de tipo **mieloblástico** y **monoblástico**. Aunque M6 se conoce también como «leucemia eritroblástica», en ella aparecen tanto células mieloblásticas como eritroblásticas.

Tipo FAB	Citología	Fenotipo	Incidencia	Pronóstico
L1	Células linfoides pequeñas	LLA de células nulas (células B precoces)	12	Intermedio
L2	Células linfoides grandes	LLA habitual (células pre-B)	75	Bueno
L3	Células linfoides grandes con citoplasma vacuolado	LLA de células T	12	Intermedio
		LLA de células B maduras	1	Malo

Fig. 13.28 Clasificación de la LLA.
La LLA se clasifica según su morfología en grupos L1-L3. Mediante inmunohistoquímica se puede definir mejor la naturaleza de las células, que guarda relación con el pronóstico. El peor pronóstico corresponde a los pacientes con morfología L3, recuento leucocitario elevado y células de tipo B maduras.

Tipo FAB	Citología	Incidencia
M0	Miloblástica indiferenciada	Infrecuente
M1	Leucemia mielocítica aguda(sin diferenciación)	50% de los casos
M2	Leucemia mielocítica aguda (con diferenciación)	
M3	Leucemia promielocítica aguda	Infrecuente
M4	Leucemia mielomonocítica aguda	30% de los casos
M5	Leucemia eritroblástica aguda	Infrecuente
M6	Leucemia eritroblástica aguda	Infrecuente
M7	Leucemia megacariocítica aguda	Infrecuente

Fig. 13.29 Clasificación de la LNLA.

Las leucemias crónicas se dividen en linfocíticas, mieloides y de células peludas

Las leucemias crónicas aparecen generalmente en adultos mayores de 40 años, pero pueden darse en la infancia.

La **leucemia linfocítica crónica** (LLC) representa un 30% de los casos y afecta generalmente a pacientes mayores de 50 años. Se caracteriza por proliferación neoplásica de pequeños linfocitos maduros (*fig. 13.30*). La mayoría de los casos de LLC son de células B, con sólo un 5% de casos de células T. La médula ósea está infiltrada por agregados anormales de linfocitos, que al principio respetan los elementos hemopoyéticos, pero más tarde los desplazan. La sangre periférica contiene gran número de células linfoides anormales circulantes. Es frecuente la linfadenopatía, que representa a menudo el síntoma inicial; los ganglios afectados presentan el mismo aspecto histológico que en el linfoma linfocítico difuso de células pequeñas (véase pág. 280). También es frecuente la esplenomegalia. Existe anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia en un 10% de los casos, y paraproteinemia en un 5%. El pronóstico de la leucemia linfocítica crónica depende de su estadio clínico (*fig. 13.31*).

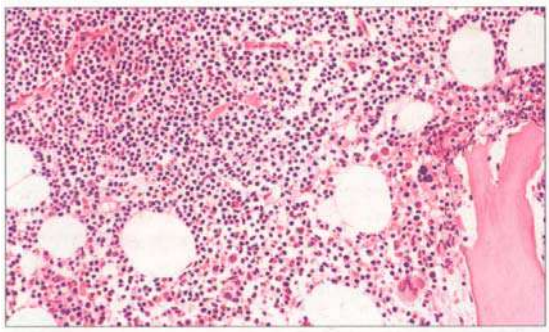


Fig. 13.30 Médula ósea en la LLC.
La médula ósea está ocupada por células linfoides maduras de pequeño tamaño. En fases iniciales de la enfermedad está ocupación es focal y permite la producción normal de plaquetas y glóbulos rojos.

La **leucemia de células peludas** es un tipo de leucemia de células B cuyas células poseen numerosas proyecciones finas en su superficie. Es típica la afectación medular ósea difusa, y el bazo es muy grande, con hiperesplenismo y pancitopenia, aunque las linfadenopatías son raras. El aumento de leucocitos circulantes no es muy llamativo. Dado que algunos de los síntomas clínicos se deben al hiperesplenismo, la esplenectomía puede aliviar muchos de ellos. Muchos casos también responden a tratamiento con interferón.

La **leucemia mieloide** (**granulocítica**) **crónica** (LGC) se incluye también dentro de los trastornos mieloproliferativos (véase pág. 295). Es más frecuente en adultos de 30 a 40 años y representa un 20% de los casos de leucemia. Los pacientes afectados desarrollan hepatoesplenomegalia, con gran aumento del bazo debido a su infiltración por células leucémicas. En sangre periférica se observa leucocitosis con exceso de neutrófilos, mielocítos y metamielocitos. Habitualmente existe anemia moderada, pero la trombocitopenia no es llamativa. Puede estar aumentado el número de basófilos. La médula ósea presenta aumento de celularidad, y está reemplazada por precursores neutrofílicos (*fig. 13.32*). La historia natural de la enfermedad es su transformación en leucemia aguda: el 75% de los casos se transforman en una leucemia mieloblástica aguda y el 25 % en una leucemia linfoblástica aguda. El comienzo de la transformación suele asociarse con la aparición de un número cada vez mayor de blastos en la médula ósea, junto con anemia y trombocitopenia progresivas, aunque en algunos pacientes el cambio es brusco. La mayoría de los pacientes mueren durante los 6 meses que siguen a la transformación blástica.

Estadio 0	Linfocitosis en sangre y médula ósea.
Estadio I	Linfocitosis y adenopatías.
Estadio II	Linfocitosis y hepatomegalia o esplenomegalia.
Estadio III	Hemoglobina <11 g/dl con características de estadios 0, I o II.
Estadio IV	Plaquetas <100 x 10^9/l, con características de estadios 0, I, II o III.

Fig. 13.31 Estadios clínicos de la LLC.
Una hemoglobina inicial de <11 g/dl o un recuente plaquetario inicial <100x10^9/l se asocian a un mal pronóstico, con una supervivencia de unos dos años.

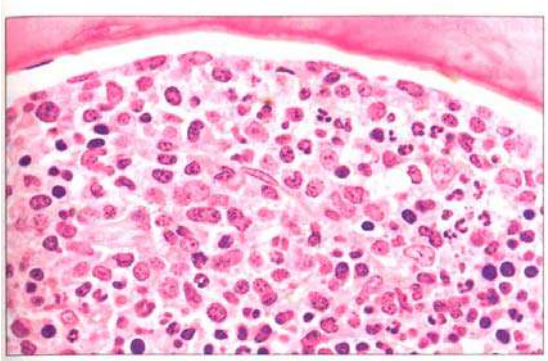


Fig. 13.32 Médula ósea en la LGC.
La médula ósea está ocupada por células mieloides en distintos estadios de diferenciación.

Cambios citogenéticos en la leucemia mieloide crónica

Los pacientes con leucemia mieloide crónica suelen presentar un cromosoma anormal en las células leucémicas, denominado **cromosoma Philadelphia** (Ph^1). Se trata de una translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 t(9;22) (q34;q11). Esto ocasiona la formación del gen de *fusión bcr-abl*, que produce una proteína con actividad tirosincinasa. Alrededor del 90% de los casos de LGC se asocian a Ph-positivo y su supervivencia media es de unos 4 años. El 10% restante son Ph-negativos y su experiencia media es de 1 año.

TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS

Las enfermedades mieloproliferativas se deben a una proliferación anormal de células madre medulares

Los trastornos mieloproliferativos se caracterizan por una proliferación de células madre de la médula ósea, que se diferencian en células eritroides, granulocíticas, megacariocíticas o fibroblásticas. Estas enfermedades se superponen con frecuencia y pueden transformarse una en otra y convertirse finalmente en una LNLA.

Se incluye en este grupo a los pacientes con **policitemia rubra vera**, que aparece generalmente a partir de los 40 años y produce policitemia con todas sus complicaciones (véase pág. 291), especialmente trombosis vasculares. La médula ósea contiene un gran número de precursores eritroides, así como cantidades elevadas de megacariocitos y fibroblastos.

Es frecuente la esplenomegalia, un 15% de los pacientes desarrollan mielofibrosis y un 10% LNLA. Con tratamiento, el índice total de supervivencia es de unos diez años.

En la **trombocitopenia primaria** hay trombocitosis asociada a diátesis hemorrágica y trombosis. Son frecuentes los infartos esplénicos y el hipoesplenismo secundario.

La **mielofibrosis** se caracteriza por proliferación de fibroblastos en médula ósea, en respuesta a factores de crecimiento segregados por células mieloides que proliferan anormalmente. Al ser ocupada la médula por fibroblastos y colágeno, se desarrolla una hemopoyesis extramedular en bazo e hígado, lo que ocasiona una hepatoesplenomegalia. Clínicamente los pacientes presentan anemia y signos y síntomas de esplenomegalia masiva. La sangre periférica muestra anemia con eritrocitos de morfología anormal y un cuadro leucoeritroblástico. Los pacientes suelen sobrevivir unos 3 años, y de ellos aproximadamente un 10% desarrolla una LNLA.

La **leucemia granulocítica** crónica es otra enfermedad mieloproliferativa (véase pág. 294) con esplenomegalia, anemia y neutrofilia.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Las neoplasias de células plasmáticas producen lesiones líticas en el hueso y segregan inmunoglobulinas

Hay tres tumores que pueden considerarse neoplasias de células plasmáticas. Estos tumores conservan la capacidad de secreción de inmunoglobulinas de las células plasmáticas maduras.

El **mieloma múltiple** es más frecuente a partir de los 50 años. Se debe a una proliferación neoplásica de una sola clona de células plasmáticas derivadas de la médula ósea. Sus principales efectos son:

- Proliferación de células plasmáticas dentro de la médula ósea, con desplazamiento difuso dcl tejido hemopoyétíco normal. Su expansión puede producir lesiones líticas y dolor óseo. La destrucción ósea puede provocar hipercalcemia y fracturas patológicas. Afecta sobre todo a vértebras, costillas, cráneo y pelvis.
- Las células sintetizan cadenas de inmunoglobulinas monoclonales, que se acumulan en la sangre y pueden detectarse mediante electroforesis sérica en forma de banda monoclonal. En la mayoría de los casos, la inmunoglobulina monoclonal es IgG. Si es IgM, el paciente puede desarrollar hiperviscosidad sanguínea.
- Las cadenas ligeras libres de la inmunoglobulina monoclonal en exceso pueden filtrarse en el glomérulo y pasar a la orina, donde se detectan como proteína de Bence-Jones.
- El aumento de la concentración de proteínas en la sangre es el responsable del aumento de la VSG, debido a la formación de pilas de glóbulos rojos.
- Los pacientes desarrollan parálisis de la inmunidad y tendencia a las infecciones.

- En algunos casos, las cadenas ligeras forman amiloide (véase cap. 23), que se deposita en los tejidos, especialmente en los glomérulos renales y el corazón.
- Es frecuente la disfunción renal por cilindros proteicos de cadenas ligeras, con lesión secundaria de los túbulos y depósitos de amiloide.

El diagnóstico se basa en el examen del aspirado de médula ósea, que muestra un exceso de células plasmáticas (*fig. 13.33*). Lo apoya el hallazgo de una banda de inmunoglobulina monoclonal en la electroforesis sérica y de proteína de Bence-Jones en la orina.

Los **plasmocitomas** también están formados por células plasmáticas neoplásicas y pueden asociarse a secreción de inmunoglobulina monoclonal. A diferencia del mieloma múltiple, son lesiones solitarias y circunscritas. En el hueso pueden formar lesiones osteolíticas. También pueden aparecer en partes blandas. Muchos casos desarrollan mieloma múltiple al cabo de unos años.

La **macroglobulinemia de Waldenström** afecta normalmente a personas mayores de 60 años. Se produce una proliferación de células linfoides plasmocitoides en médula ósea (sin lesiones líticas), así como en ganglios linfáticos y bazo. Estas células segregan IgM (macroglobulina), que provoca un síndrome de hiperviscosidad. Esta enfermedad puede ser también considerada como un tipo de linfoma linfoplasmocitario de bajo grado.

Se denomina «gammapatía monoclonal benigna» a aquellos casos en los que aparece una banda de inmunoglobulina monoclonal en la electroforesis sérica, sin alteración patológica demostrable de las células plasmáticas. Muchos de estos pacientes acaban desarrollando un mieloma al cabo de unos años.

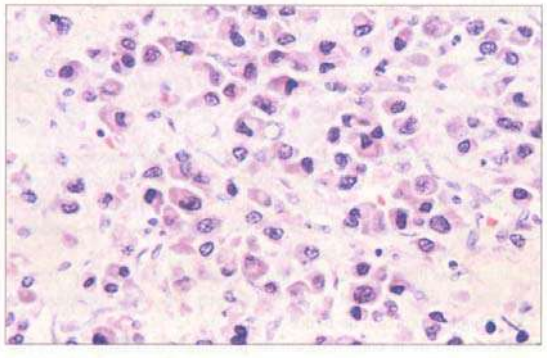


Fig. 13.33 Médula ósea en el mieloma múltiple.
La médula ósea está ocupada por células plasmáticas, muchas de las cuales presentan anomalías citológicas con irregularidades nucleares.

HISTIOCITOSIS

Las histiocitosis de células de Langerhans son proliferaciones de células histiocíticas

Las histiocitosis de células de Langerhans son un grupo de enfermedades caracterizadas por proliferación de células histiocíticas con marcadores y características estructurales típicos de las células de Langerhans. Estos trastornos se denominaban anteriormente histiocitosis X. Las células de Langerhans normales se hallan en piel y ganglios linfáticos, donde actúan como células dendríticas presentadoras de antígenos. Existen tres patrones clínicos de gravedad variable (que, a veces, se solapan).

El **granuloma eosinófilo** (**histiocitosis de Langerhans unifocal**) es una acumulación localizada de células de Langerhans, asociado a la presencia de muchos eosinófilos reactivos. Las lesiones pueden aparecer en hueso (fracturas patológicas, dolor óseo, hallazgos radiológicos) o partes blandas (tumefacción). La extirpación local de las lesiones es curativa.

La **enfermedad de Hans-Schüler-Christian** (**histiocitosis de Langerhans multifocal**) se caracteriza por múltiples depósitos de células de Langerhans asociados a células reactivas (principalmente eosinófilos) en hueso, pulmón, piel e hipófisis. Los depósitos producen destrucción tisular local y, en el pulmón, neumopatía restrictiva.

La tríada clínica clásica consiste en diabetes insípida, exoftalmos y defectos óseos en la radiografía de cráneo.

La **enfermedad de Letterer-Siwe** (**histiocitosis de células de Langerhans diseminada aguda**) afecta sobre todo a niños. Se manifiesta por exantema cutáneo, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La infiltración de la médula ósea produce trombocitopenia, anemia y predisposición a las infecciones. Es rápidamente letal si no se trata.

ENFERMEDADES DE LA COAGULACIÓN Y DE LAS PLAQUETAS

La disminución de plaquetas en sangre aumenta la tendencia a las hemorragias

La disminución del número de plaquetas o sus defectos funcionales provocan una diátesis hemorrágica. Los pacientes presentan petequias y hematomas en la piel y hemorragias en las mucosas, y a veces sangran de forma intensa tras sufrir un traumatismo. Las principales causas son la producción anormal de plaquetas por enfermedad de la médula ósea, o el aumento de destrucción plaquetaria.

Se produce un **defecto de producción** en anemias megaloblásticas, infiltración de la médula ósea y tras supresión medular por quimioterapia.

La **trombocitopenia idiopática** (TPI) se debe a una destrucción autoinmune de las plaquetas, que están recubiertas por anticuerpos antiplaquetarios. Puede ser aguda o crónica; la forma aguda se da sobre todo en niños tras infecciones virales y generalmente se recupera espontáneamente. La forma crónica se da sobre todo en mujeres adultas y se asocia a enfermedades autoinmunes o fármacos. La destrucción plaquetaria tiene lugar en el bazo, por lo que la esplenectomía prolonga la supervivencia plaquetaria.

Un **consumo de plaquetas** y de factores de la coagulación se observa en la coagulación intravascular diseminada, en la púrpura trombótica trombocitopénica y en el síndrome hemolítico urémico. El mecanismo habitual es la formación de trombos microvasculares que consumen plaquetas.

Se produce una **disfunción plaquetaria** en varias enfermedades sistémicas, por ejemplo, uremia, hepatopatía crónica, mieloma y tras la administración de fármacos antiplaquetarios. Son raros los trastornos congénitos de la función plaquetaria.

El aumento del número de plaquetas puede deberse a neoplasia (trombocitemia) o a un proceso reactivo (trombocitosis). La trombocitemia esencial es una de las enfermedades mieloproliferativas y los que la padecen presentan tendencia trombótica además de hemorrágica. Se observa una trombocitosis reactiva tras esplenectomía, asociada a neoplasias sistémicas, y en respuestas inflamatorias sistémicas.

Los trastornos de la coagulación aumentan el riesgo de hemorragias graves

Las alteraciones de la coagulación aumentan el riesgo de hemorragias graves. Sus principales causas son la administración iatrogénica de anticoagulantes, defectos hereditarios de factores de la coagulación (p. ej., hemofilia, enfermedad de Von Willebrand) y hepatopatías con alteración de la producción de factores de la coagulación.

Las principales consecuencias patológicas de los trastornos de la coagulación son hemorragias tras intervenciones quirúrgicas como biopsias, hemorragias articulares tras traumatismos leves y hemorragia intracraneal; aumenta especialmente la predisposición a hemorragias subdurales.

La coagulación intravascular diseminada produce isquemia tisular, hemorragias y hemólisis de glóbulos rojos

La coagulación intravascular diseminada se debe a una activación del sistema de la coagulación en pequeños vasos por todo el organismo. Esto provoca diversos efectos:

Consumo de plaquetas, con disminución del recuento plaquetario.
Formación de trombos de fibrina en pequeños vasos de cerebro, riñón, pulmones y otros órganos, que da lugar a formación de lesiones isquémicas.
Consumo de factores de la coagulación y activación del sistema fibrinolítico; esto genera productos de degradación de la fibrina que actúan como inhibidores de la coagulación.
Los glóbulos rojos se fragmentan al atravesar los vasos ocluidos por trombos y se destruyen (hemólisis microangiopática).

Los pacientes desarrollan isquemia y disfunción de órganos vitales, hemorragias tisulares y anemia hemolítica. Las principales causas precipitantes de este síndrome son septicemia, shock sistémico y trastornos obstétricos (toxemia, abruptio placentae, embolia de líquido amniótico).

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El principal problema del trasplante de médula ósea es la reacción de injerto contra huésped

En el trasplante de médula ósea, empleado con frecuencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas, se desmonta el propio sistema inmunológico del paciente mediante destrucción citotóxica o radioterápica de las células de la médula ósea. Al trasplantar células de médula ósea sana al receptor existe un riesgo de **enfermedad de injerto contra huésped** (EICH), que puede ser aguda o crónica.

En la EICH, las células medulares inmunocompetentes (incluidos los linfocitos T) pueden organizar una respuesta inmune frente a varios componentes de los tejidos del receptor, cuyos antígenos son considerados extraños por las células inmunes trasplantadas.

La **EICH aguda** se produce en los 3 meses que siguen al trasplante en un 70% de los receptores. Produce diarrea, dermatitis, malabsorción e ictericia. Las células inmunocompetentes trasplantadas proliferan y destruyen células epiteliales en tubo digestivo, hígado y piel. Es una enfermedad potencialmente letal, cuyo riesgo se reduce mediante una cuidadosa selección del HLA. Aunque los recientes intentos de eliminar las células T de la médula donante han disminuido el riesgo de EICH, también han aumentado el riesgo de fallo del injerto.

La **EICH crónica** se produce 3-15 meses después del trasplante en un 40% de los receptores. Produce un síndrome similar a la esclerosis sistémica progresiva (véase cap. 23).

14

SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endocrino produce hormonas que actúan como mensajeros químicos en los tejidos de destino (tejidos diana), a donde llegan con el torrente sanguíneo

El sistema endocrino puede dividirse en:

- Órganos endocrinos, que están dedicados completamente a la producción de hormonas, por ejemplo, hipófisis, suprarrenales, tiroides, paratiroides.
- Componentes endocrinos de órganos mixtos, que son grupos de células endocrinas dentro de órganos que poseen además otra función, por ejemplo, páncreas, ovario, testículo
- Sistema endocrino difuso, que comprende células diseminadas por otros órganos o tejidos, por ejemplo, células endocrinas del tubo digestivo y la mucosa bronquial. Puesto que las hormonas producidas actúan localmente sobre las células vecinas, sin pasar normalmente a la circulación sistémica, estas células no son realmente endocrinas y a veces se las denomina «paracrinas».

Las enfermedades más importantes de las glándulas endocrinas se asocian a hiper- o hipoproducción de hormonas

El control de la secreción hormonal por los diferentes componentes del sistema endocrino está por lo general finamente ajustado por una combinación de mecanismos de retroalimentación neurales y químicos. La pérdida de este control, debido a enfermedades primarias o secundarias de los órganos endocrinos, produce alteraciones metabólicas y estructurales. Veremos muchos ejemplos de ello a lo largo de este capítulo. Los tumores de las glándulas endocrinas pueden ser hormonalmente activos (funcionantes) o inactivos (no funcionantes).

HIPÓFISIS

La hipófisis posee dos componentes, adenohipófisis y neurohipófisis

La **adenohipófisis** sintetiza y segrega varias hormonas, la mayoría de las cuales actúan sobre otras glándulas endocrinas, por ejemplo, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) estimula la producción de cortisona por la corteza suprarrenal, y la hormona estimulante del tiroides (TSR) estimula la producción de tiroxina por el tiroides.

La **neurohipófisis** está en continuidad directa con el hipotálamo y almacena y segrega la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina sintetizadas en las neuronas del hipotálamo (*fig. 14.1*).

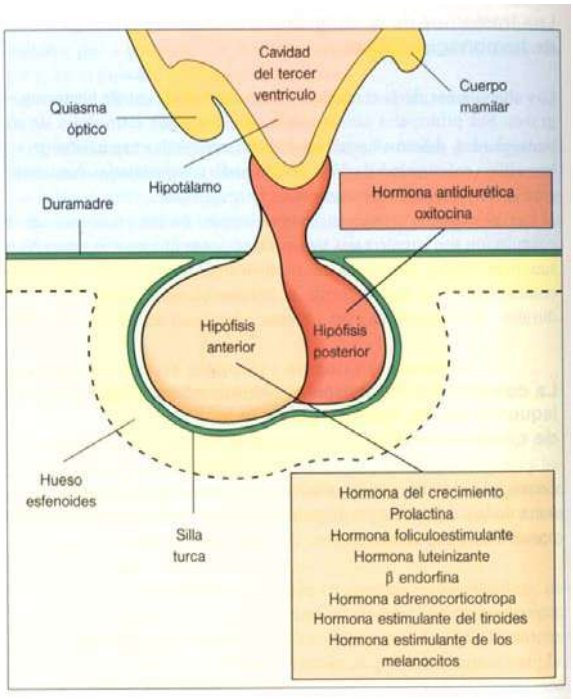


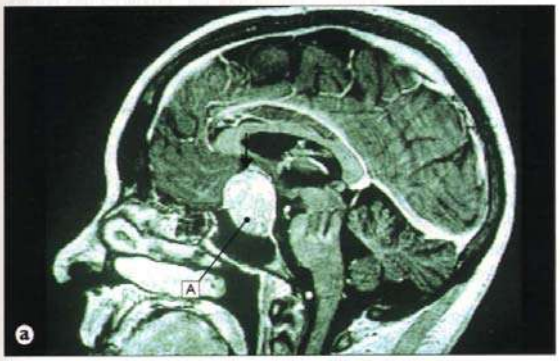
Fig. 14.1 Hipófisis e hipotálamo y sus hormonas.
Hormonas segregadas por la hipófisis anterior (adenohipófisis) y por el hipotálamo y la hipófisis posterior (neurohipófisis).

Muchas de las funciones de la hipófisis son controladas por estímulos neurales y químicos a partir del hipotálamo, cuyas enfermedades causan alteraciones secundarias de la función hipofisaria.

Las enfermedades más frecuentes e importantes de la hipófisis son los tumores de la adenohipófisis (adenomas hipofisarios)

Los adenomas hipofisarios, aunque son benignos, ya que no metastatizan, pueden poner en peligro la vida del paciente debido a su localización y a su capacidad para segregar hormonas en exceso.

Los **adenomas no funcionantes** crecen progresivamente hasta desbordar de la silla turca hacía arriba, a menudo comprimiendo el quiasma óptico. Esto produce un trastorno visual característico conocido como **hemianopsia bitemporal** (*fig. 14.2*). El tumor puede destruir la adenohipófisis normal funcionante, y ser causa de síntomas y signos de hipopituitarismo (véase pág. 300).



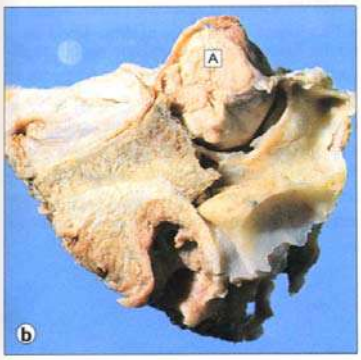


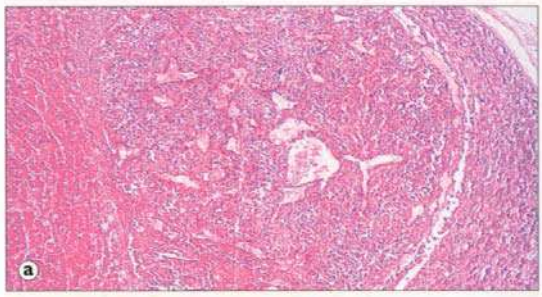
Fig. 14.2 Gran adenoma hipofisario (A) que se expande hacia arriba y comprime el quiasma óptico (flecha). Se manifestó inicialmente por alteraciones visuales y no segregaba hormonas. Macroscópicamente (b), los adenomas son tumores carnosos y blandos (**T**). Ésta es una pieza *post mortem* de la fosa hipofisaria.

Los **adenomas funcionantes** (*fig. 14.3*) pueden, en teoría, producir cualquiera de las hormonas adenohipofisarias, pero la mayoría segregan prolactina u hormona del crecimiento (*fig. 14.4*); un pequeño número de ellas produce ACTH.

	Síntomas clínicos
Productores de prolactina	Trastornos menstruales e infertilidad en mujeres Endocrinológicamente asintomático en varones
Productores de hormona del crecimiento	Antes de la pubertad: gigantismo Después de la pubertad: acromegalia
Productores de ACTH	Hiperplasia de la corteza suprarrenal (enfermedad de Cushing) (véase pág. 309)

Fig. 14.3 Adenomas hipofisarios funcionantes.

En general, los tumores hipofisarios funcionantes se diagnostican antes que los no funcionantes y pueden ser muy pequeños (microadenomas), aunque ocasionen alteraciones metabólicas importantes.



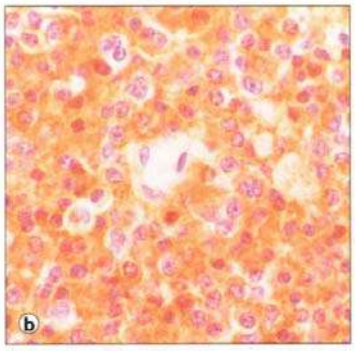


Fig. 14.4 Adenoma hipofisario.
(a) H-E.
(b) Inmunohistoquímica. Los adenomas hipofisarios presentan patrones sólido y trabecular (a). Puede emplearse la inmunohistoquímica para comprobar la producción hormonal; en este caso se observa hormona de crecimiento teñida de color pardo.

Estudio clínico ante una sospecha de adenoma hipofisario

Análisis hormonales (p. ej., GH, prolactina)
Pruebas funcionales del eje hipofisosuprarrenal
Técnicas de imagen, generalmente IRM y TC.

Una secreción reducida de todas las hormonas de la hipófisis anterior se denomina panhipopituitarismo

La producción insuficiente de las hormonas de la hipófisis anterior (panhipopituitarismo), que puede deberse a enfermedad hipofisaria o hipotalámica, es rara. Las **causas hipofisarias** más importantes son:

- Extirpación quirúrgica de un tumor hipofisario.
- Ocupación de la hipófisis normal por un tumor hipofisario primario o metastásico, por ejemplo, carcinoma metastásico de la mama.
- Necrosis isquémica de la adenohipófisis, secundaria a shock hipotensivo. Esto puede ocurrir a consecuencia de una hemorragia *intraparto* o *posparto* (síndrome de Sheehan).

Son causas muy raras la inflamación (adenohipofisitis autoinmune, sarcoidosis) y la rotura traumática tras una fractura de cráneo.

Las **causas hipotalámicas** del panhipopituitarismo son destrucción hipotalámica por tumor cerebral primario, por ejemplo, glioma o craneofaringioma, infarto e inflamación, por ejemplo, sarcoidosis (véase cap. 23).

Las enfermedades de la neurohipófisis son muy infrecuentes

La mayoría de los fallos de producción de ADH y oxitocina se deben a una lesión hipotalámica, generalmente secundaria a invasión tumoral o infarto.

La **falta de producción de ADH** produce **diabetes insípida**, en la cual la falta de ADH impide la reabsorción de agua del filtrado glomerular en los tubos colectores renales. Se excretan grandes cantidades de orina muy diluida (poliuria) y el riesgo de exicosis corporal debe ser contrarrestado con una mayor ingesta de agua (polidipsia). Las principales causas de diabetes insípida son la extirpación quirúrgica de la hipófisis o de su tallo, generalmente durante la extirpación de un tumor, y las lesiones inflamatorias o neoplásicas del hipotálamo; la causa inflamatoria más frecuente es la sarcoidosis. En el 30% aproximadamente de los casos de diabetes insípida no se encuentra ninguna causa estructural.

La **secreción inadecuada de ADH**, sin alteración patológica asociada del hipotálamo o la hipófisis, puede verse en algunos tumores, especialmente el carcinoma pulmonar de células de avena y algunos tumores neuroendocrinos. Es también un fenómeno transitorio frecuente tras traumatismos craneoencefálicos, neurocirugía de tumores y algunas enfermedades pulmonares, y produce disminución del sodio sérico y alteraciones del equilibrio hídrico, con riesgo de intoxicación acuosa.

GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides segrega dos tipos diferentes de hormona en dos tipos de células

La glándula tiroides es una glándula endocrina pura formada por dos tipos celulares, que segregan dos clases de hormona.

Las **células foliculares tiroideas**, que forman la mayor parte de la glándula, están dispuestas según un patrón folicular. Producen una hormona, la **tiroxina** ($\mathbf{T_4}$) y su producto desyodado, aún más potente, la **triyodotironina** ($\mathbf{T_3}$). La mayor parte de la T_3 se produce por la eliminación de un átomo de yodo de la T_4 en los tejidos periféricos. Ambas hormonas actúan sobre muchos procesos metabólicos, casi siempre aumentando su actividad, y elevando así la tasa metabólica basal.

Las **células «C», o parafoliculares**, son una población celular minoritaria, situada principalmente en pequeños grupos en los intersticios situados entre los folículos. Producen una hormona, la **calcitonina**, que participa en la **homeostasis del calcio**, inhibiendo posiblemente la reabsorción ósea osteoclástica (compárese con la paratohormona, pág. 307).

Las células foliculares del tiroides sintetizan y segregan T_4 y T_3 bajo el control de la hormona estimulante del tiroides (TSH) hipofisaria

La T_4 se sintetiza en las células foliculares tiroideas, que captan preferentemente el yodo y lo ligan a tirosina. Las yodotirosinas formadas se almacenan en los acinos foliculares ligadas a proteínas y formando la **tiroglobulina** (**coloide tiroideo**). Ésta es extraída del depósito coloidal según las necesidades mediante pinocitosis por las propias células foliculares, que luego eliminan la proteína ligada mediante degradación lisosómica, y libera los componentes hormonales activos T_3 y T_4. Estos son después segregados a los capilares tiroideos adyacentes, desde donde alcanzan la circulación general.

El término bocio se emplea para describir cualquier aumento de tamaño de la glándula tiroides

Tradicionalmente, la palabra «bocio» se ha empleado para describir cualquier aumento de tamaño del tiroides. Este aumento puede deberse a muchas causas y a veces se asocia a trastornos metabólicos por aumento o disminución de la producción de hormona tiroidea. A veces se emplea el término de «bocio tóxico» para referirse a bocios con aumento de producción de hormona tiroidea (tirotoxicosis), y el término de «bocio no tóxico» se aplica a los que se acompañan de niveles normales de hormona tiroidea. Dado que ambos términos son imprecisos y no se refieren a una enfermedad concreta, deben evitarse.

El aumento de tamaño del tiroides puede ser difuso o nodular

El aumento de la glándula tiroides produce un abultamiento palpable, y a menudo visible, en la cara anterior del cuello. El aumento de tamaño puede ser difuso o modular, y los nódulos pueden afectar a toda la glándula o a parte de ella. La distribución y las características del abultamiento a la palpación suelen dar valiosas pistas sobre el trastorno patológico subyacente:

- **El crecimiento multinodular irregular de todo el tiroides** es la causa más frecuente de bocio y se da sobre todo en ancianos. También se denomina **bocio multinodular**.
- **El crecimiento nodular focal dentro del tiroides** puede deberse a un tumor tiroideo. Este tipo de bocio debe ser estudiado (generalmente mediante extirpación y examen histológico), ya que el tumor puede ser benigno o maligno.
- **El crecimiento simétrico firme y ligeramente nodular (abollonado) de todo el tiroides** es característico de la enfermedad de Hashimoto (véase pág. 304).
- **El crecimiento simétrico difuso del tiroides** suele asociarse a síntomas de hipertiroidismo, por ejemplo, en la enfermedad de Graves (véase más adelante) y a veces se denomina **bocio parenquimatoso**. Este tipo de bocio también se da como respuesta fisiológica en mujeres durante la pubertad y el embarazo.

A excepción de los tumores y de la enfermedad de Hashimoto, la mayoría de las formas de crecimiento del tiroides se deben a **hiperplasia** de los folículos tiroideos y de sus células. El aumento del número de éstas puede ir acompañado de un aumento de la función celular, con producción y secreción excesiva de T_3 y T_4, lo que provoca los síntomas clínicos del **hipertiroidismo**.

El bocio multinodular es la causa más frecuente de crecimiento del tiroides en los ancianos

En estudios *post mortem* muchos ancianos presentan distorsión modular de la arquitectura tiroidea. Sin embargo, sólo los pacientes con gran aumento de tamaño del tiroides solicitan tratamiento, generalmente por **razones estéticas** (el crecimiento del tiroides produce un feo abultamiento en el cuello) o por aparición de **síntomas compresivos** a nivel de la tráquea. Estos síntomas son más probables si el crecimiento afecta al istmo tiroideo y un nódulo de gran tamaño se insinúa por detrás del manubrio (bocio retroesternal).

El bocio multinodular produce un aumento de tamaño hiperplásico irregular del tiroides debido a la aparición de nódulos bien delimitados de tamaño variable. Puesto que muchos de los nódulos más grandes están rellenos de coloide gelatinoso parduzco, los bocios más grandes suelen denominarse **bocios coloides multinodulares** (*fig. 14.5*). Algunos nódulos pueden mostrar signos de hemorragia y cicatrización fibrosa. A veces los nódulos son pequeños, de color cremoso, carnosos y con poco coloide, y están formados principalmente por células foliculares.

La mayoría de los pacientes con bocio multinodular presentan una función tiroidea normal pero, en ocasiones, uno de los nódulos se hace funcional y estructuralmente hiperplásico, y segrega un exceso de T_3 y T_4.

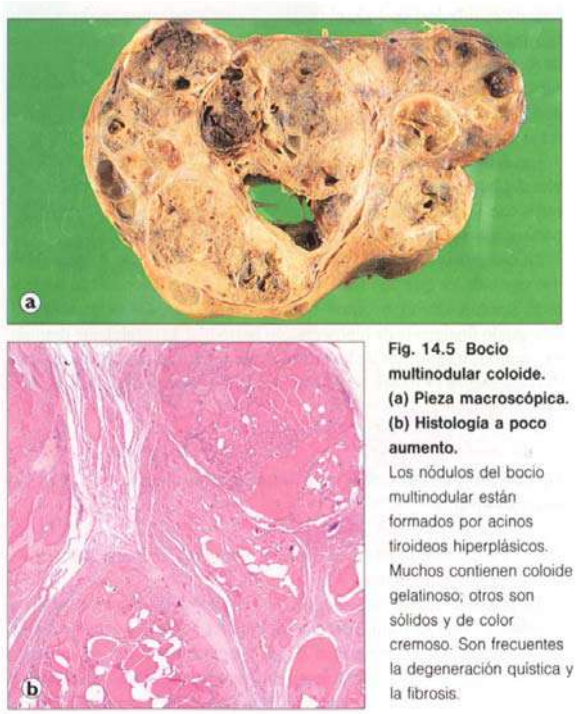


Fig. 14.5 Bocio multinodular coloide. (a) Pieza macroscópica. (b) Histología a poco aumento. Los nódulos del bocio multinodular están formados por acinos tiroideos hiperplásicos. Muchos contienen coloide gelatinoso; otros son sólidos y de color cremoso. Son frecuentes la degeneración quística y la fibrosis.

La causa del bocio coloide multinodular es desconocida, pero puede deberse a una respuesta irregular de diferentes partes del tiroides a ni-veles fluctuantes de TSR a lo largo de muchos años.

El aumento de tamaño liso y difuso del tiroides suele deberse a hiperplasia de células foliculares

La hiperplasia estructural responsable del aumento de tamaño de todo el órgano en conjunto puede asociarse a secreción normal (**eutiroidea**), aumentada (**hipertiroidea**) o disminuida (**hipotiroidea**) de hormonas tiroideas, según cuál sea el estímulo que produce la hiperplasia.

El patrón de aumento de tamaño difuso simétrico puede estar causado por **deficiencia de yodo en la dieta** (**bocio endémico**), que se debe a la presencia de niveles bajos de yodo en el agua y el suelo del área geográfica en que se observa. La deficiencia de yodo produce niveles bajos de T_3 y T_4 en sangre, que estimulan una mayor secreción de TSR por la hipófisis. Esto provoca una hiperplasia compensadora de las células foliculares tiroideas en todo el órgano, lo que condiciona ese característico patrón de crecimiento. Frecuente antes en pequeñas comunidades de ciertas zonas montañosas de Europa (por lo que dio lugar a expresiones como «cuello de Derbyshire»), actualmente es raro en el mundo occidental. A pesar del intento de hiperplasia compensadora, los pacientes son hipotiroideos.

Las **deficiencias enzimáticas congénitas** también pueden ser responsables del bocio parenquimatoso. Esto ocurre en algunos trastornos muy raros con falta de síntesis normal de T_3 y T_4. Los pacientes son hipotiroideos a pesar del intento de hiperplasia compensadora.

La causa más frecuente, sin embargo, es la **tiroiditis autoinmune**. Hay dos tipos, de los que uno (**enfermedad de Graves**) se asocia especialmente al hipertiroidismo, mientras que el otro (**enfermedad de Hashimoto**) va seguido finalmente de hiposecreción hormonal, generalmente después de períodos transitorios de hipertiroidismo y eutiroidismo. Estas dos importantes enfermedades serán estudiadas con mayor detalle más adelante.

La tiroiditis suele deberse a inflamación viral o autoinmune

La inflamación de la glándula tiroides, que se denomina **tiroiditis**, puede ser viral o autoinmune.

La **tiroiditis viral** es rara y su patrón clínico más frecuente es el de la **tiroiditis de De Quervain**. Afecta a las mujeres jóvenes y de edad media en forma de ligera tumefacción difusa y dolorosa del tiroides, y generalmente se asocia a un síndrome febril transitorio, a menudo durante diversas epidemias virales. Muchas de las pacientes son madres jóvenes cuyos hijos presentan al mismo tiempo, o acaban de hacerlo, paperas, sarampión u otras enfermedades virales. La destrucción inflamatoria de los folículos suele asociarse a una reacción granulomatosa de células gigantes frente al coloide escapado de los folículos, de donde vienen los sinónimos de «tiroides de células gigantes» o «tiroiditis granulomatosa».

La **tiroiditis autoinmune** incluye la enfermedad de Graves y la enfermedad de Hashimoto, de las que nos ocuparemos con mayor detalle más adelante. Con la edad se observa una infiltración linfocítica progresiva del tiroides, que puede ser un rasgo normal del envejecimiento. No obstante, algunos pacientes presentan una infiltración linfocítica focal mayor de lo esperable para su edad, situación que a veces se denomina **tiroiditis linfocítica focal**.

La secreción excesiva de HT produce hipertiroidismo

El hipertiroidismo se debe a una secreción excesiva de HT. La mayoría de los síntomas clínicos (conocidos en conjunto como **tirotoxicosis**) (*fig. 14.6*) son manifestaciones del aumento persistente del metabolismo basal y entre las alteraciones patológicas que se producen está la pérdida de grasa subcutánea, la disminución de masa muscular esquelética y, a veces, una miocardiopatía. Además, puede haber un aumento de tamaño visible o palpable de la glándula tiroides (bocio).

La tirotoxicosis puede ser producida por un nódulo autónomo de tejido tiroideo hiperactivo que escapa al control de la TSR. Este nódulo autónomo «caliente» puede ser un adenoma tiroideo solitario o formar parte de un bocio multinodular.

Otra posible causa es una hiperactividad tiroidea difusa secundaria a secreción del estimulador tiroideo de larga duración (LATS) en la tiroiditis autoinmune (enfermedad de Graves), como veremos más adelante.

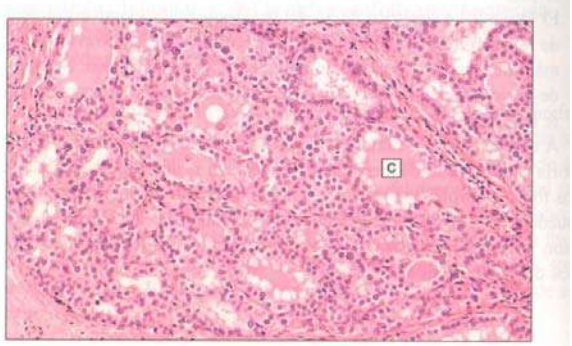


Fig. 14.6 Hiperplasia tirotóxica.
Las células epiteliales están aumentadas en número y tamaño, y los bordes del coloide (**C**) aparecen festoneados, lo que indica captación activa de coloide para convertirlo en tiroxina.

La enfermedad de Graves es la causa más importante de hipertiroidismo

La enfermedad de Graves es un tipo de tiroiditis autoinmune que se manifiesta por síntomas de hipertiroidismo (*fig. 14.7*), aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides y exoftalmos (ojos saltones y protuberantes debido a la expansión del tejido retroorbitario, sobre todo del tejido adiposo) (*fig. 14.8*).

La enfermedad se debe a la presencia de un anticuerpo IgG denominado **LATS**, que actúa directamente sobre las células foliculares tiroideas, estimulando su división, con lo que aumenta el número de células (hiperplasia), y la síntesis y secreción continua de HT, fuera del control de la TSH hipofisaria. Por tanto, la HT es sintetizada y segregada sin tener en cuenta las necesidades y eludiendo el mecanismo normal de retroalimentación. El tiroides aumenta difusamente de tamaño y los folículos están tapizados por células foliculares grandes y activas, con una cantidad casi nula de coloide almacenado en su luz (*fig 14.8*). Otra característica histológica de la enfermedad es la presencia de gran número de agregados linfoides, incluidos algunos folículos linfoides. Existe una alta prevalencia del antígeno HLA-DR3 en pacientes con enfermedad de Graves.

La disminución de secreción de hormona tiroidea produce los síntomas y signos físicos del hipotiroidismo

En los lactantes, el hipotiroidismo produce el síndrome clínico denominado **cretinismo**, con rostro abotargado y lengua macroglósica (facies tosca), abdomen protruyente y retraso del desarrollo físico y mental. Las principales causas de cretinismo son:

- **Hipotiroidismo materno no tratado.** Actualmente es raro, debido a una mejor prevención, detección y tratamiento del hipotiroidismo materno. Sigue constituyendo un problema en algunas partes del mundo donde existe bocio endémico por carencia de yodo en la dieta.

Síntomas clínicos del hipertiroidismo
Sensación de calor
Aumento de la sudoración
Pérdida de peso, con debilidad muscular proximal
Frecuencia cardiaca rápida, palpitaciones
Fibrilación auricular (en ocasiones)
Diarrea
Ansiedad e hiperactividad

Fig. 14.1 Síntomas clínicos del hipertiroidismo.

- **Defectos enzimáticos congénitos.** Producen cretinismo esporádico, debido a la falta de síntesis normal de T_3 y T_4.

En adultos, el hipotiroidismo se manifiesta por el síndrome denominado mixedema, que está causado por la disminución del metabolismo basal. Se produce una disminución progresiva de todas las actividades físicas y mentales, asociada a aumento de la somnolencia y la sensibilidad al frío, junto con rostro abotargado, piel seca y rugosa, adelgazamiento de los cabellos (y especialmente de las cejas), voz ronca y profunda, y diversas alteraciones internas, sobre todo insuficiencia cardiaca y propensión a la hiperlipidemia y al coma hipotérmico. Las principales causas de esta manifestación del hipotiroidismo son las que se enumeran seguidamente:

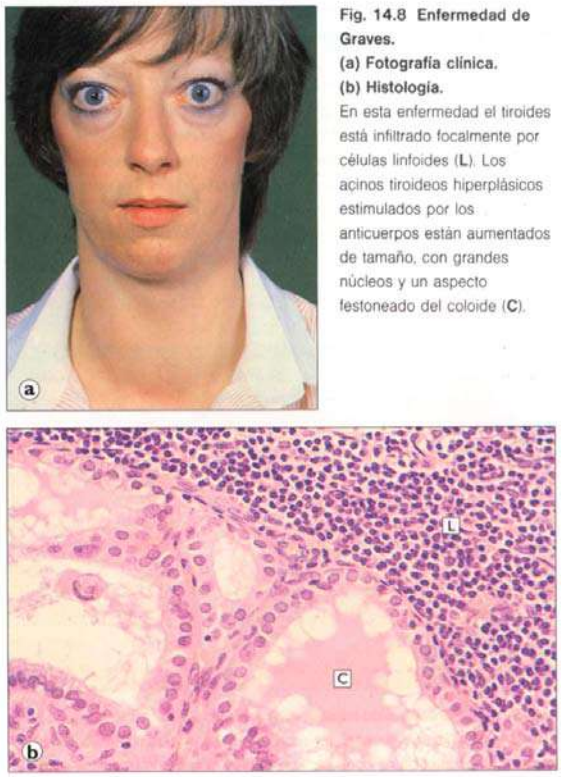


Fig. 14.8 Enfermedad de Graves.
(a) Fotografía clínica.
(b) Histología.
En esta enfermedad el tiroides está infiltrado focalmente por células linfoides (**L**). Los acinos tiroideos hiperplásicos estimulados por los anticuerpos están aumentados de tamaño, con grandes núcleos y un aspecto festoneado del coloide (**C**).

- **Ablación quirúrgica de la glándula tiroides,** generalmente a consecuencia de tiroidectomía total por neoplasia maligna o de tiroidectomía subtotal agresiva por enfermedad de Graves hipertiroidea.
- **Enfermedad de Hashimoto** (véase más adelante).
- **Algunos tratamientos farmacológicos,** por ejemplo, litio.

Sin embargo, algunos pacientes desarrollan mixedema por vez primera a una edad avanzada y sólo algunos de ellos poseen antecedentes de cirugía o enfermedad tiroidea previa. En el estudio *post mortem,* estos pacientes presentan una glándula uniformemente fibrosada, con escaso tejido folicular residual y un mínimo infiltrado linfocítico, que representa un tiroides «en estado terminal». No existen datos en los antecedentes ni en la histología sobre la etiología de la atrofia tiroidea, pero algunos pacientes poseen anticuerpos antitiroideos demostrables. Estos casos se denominan a veces **tiroiditis atrófica primaria**. Se piensa que algunos pacientes con la llamada tiroiditis linfocítica focal podrían progresar a esta situación, al igual que aquellos con enfermedad de Hashimoto subclínica o tiroiditis de De Quervain previa.

La enfermedad de Hashimoto es una tiroiditis autoinmune destructiva que acaba produciendo hipotiroidismo

La enfermedad de Hashimoto es más frecuente en la edad media y afecta más a las mujeres que a los hombres. Es un ejemplo de enfermedad autoinmune con especificidad de órgano (véase pág. 103). Los autoanticuerpos más frecuentes son un anticuerpo antimicrosomal y un anticuerpo frente a la tiroglobulina. La enfermedad de Hashimoto es más frecuente en pacientes con el antígeno HLA-DR5.

Los síntomas clínicos consisten en un aumento de tamaño difuso del tiroides, a veces con una fase previa de hipertiroidismo, pero, cuando consultan, la mayoría de los pacientes ya han pasado las fases hipertiroidea y eutiroidea, y se están convirtiendo progresivamente en hipotiroideos.

En la exploración clínica, el tiroides suele estar simétricamente aumentado de tamaño y su consistencia es firme, con una superficie abollonada. Debido a la desaparición del coloide pardo (rico en yodo) y a su sustitución por linfocitos, la superficie de corte (*fig. 14.9*) tiene color blanco en vez del pardo normal.

Puede que algunos tiroides con enfermedad de Hashimoto progresen a tiroiditis atrófica primaria. La demostración analítica de anticuerpos antitiroideos establece el diagnóstico de enfermedad de Hashimoto haciendo innecesaria la biopsia.

Los pacientes con enfermedad de Hashimoto (y enfermedad de Graves) sufren una incidencia elevada de otras enfermedades autoinmunes (p. ej., vitíligo, LES, etc.).

Los nódulos tiroideos solitarios generalmente deben ser extirpados para comprobar su naturaleza

Dado que la mayoría de los tumores epiteliales tiroideos se manifiestan inicialmente por un nódulo tiroideo solitario, suele ser necesaria su extirpación quirúrgica completa con un borde de seguridad de tejido tiroideo normal. No obstante, debe tenerse en cuenta el hecho de que a menudo puede realizarse un diagnóstico preoperatorio ajustado tras el examen citológico de células obtenidas mediante **aspiración con aguja fina** del nódulo.

Los nódulos tiroideos solitarios palpables pueden corresponder a:

- **Un nódulo desproporcionadamente prominente** en el seno de un bocio multinodular.

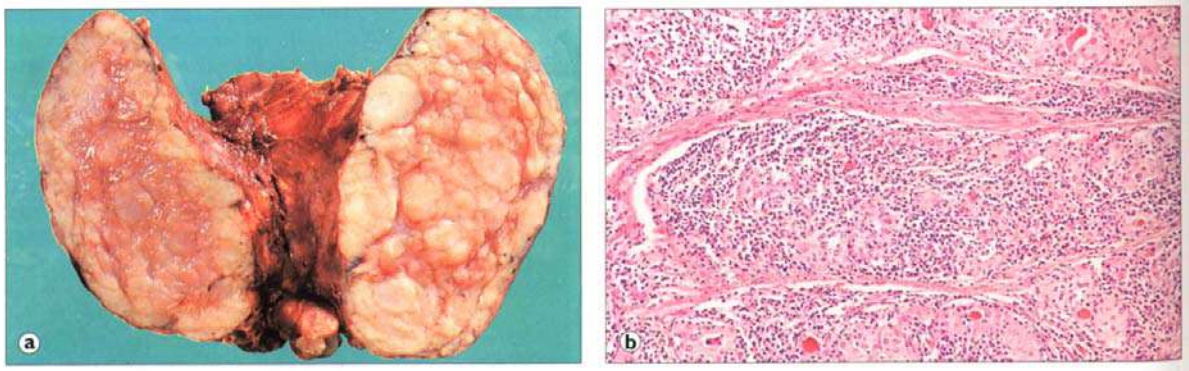


Fig. 14.9 Enfermedad de Hashimoto.
El tiroides está difusamente aumentado de tamaño y ligeramente abollonado (a), con una superficie de corte carnosa debido al infiltrado linfocítico y a su sustitución por coloide de color pardo. La histología (b) muestra un infiltrado folicular y linfocítico difuso, que sustituye a los folículos tiroideos.

- **Un adenoma tiroideo solitario** (*fig. 14.10*), que puede estar lleno de coloide o presentar un patrón folicular rico en células. Estos últimos tienen aspecto carnoso al corte.
- **Un tumor tiroideo maligno** (especialmente carcinomas derivados del epitelio folicular). Sólo el examen histológico puede distinguir entre estos tumores y los adenomas tiroideos solitarios de patrón folicular rico en células.

Hay tres tipos principales de tumores malignos derivados de células foliculares tiroideas

Los tres tipos principales de tumor maligno derivado de células foliculares tiroideas (*fig. 14.11*) tienen historias naturales, comportamiento y pronóstico muy distintos. El tipo más frecuente es el **carcinoma papilar**, un tumor bien diferenciado que aparece generalmente en adultos jóvenes. Con frecuencia es multifocal dentro del tiroides y tiende a metastatizar a través de los linfáticos a los ganglios cervicales. Es de crecimiento lento y su pronóstico es excelente; incluso los tumores metastásicos crecen con lentitud y pueden curarse mediante extirpación quirúrgica.

El **carcinoma folicular** afecta sobre todo a personas de edad media. Metastatiza a través del torrente sanguíneo y es uno de los tumores que diseminan típicamente al hueso. Los pacientes pueden sufrir ocasionalmente una fractura espontánea secundaria a una metástasis, antes de la detección del tumor primario. Su pronóstico es bueno.

Prácticamente limitado a ancianos, el **carcinoma anaplásico** crece muy rápidamente, e invade de forma extensa los tejidos vecinos del tiroides, como tráquea y partes blandas cervicales. Puede manifestarse por una masa tiroidea rápidamente progresiva que produce compresión traqueal o invasión de las venas yugulares. Su pronóstico es muy malo. Las células del tumor, que suelen ser pequeñas, indiferenciadas y redondas, deben distinguirse histológicamente del **linfoma maligno**; este último puede afectar también al tiroides en ancianos, pero responde mejor al tratamiento.

La única alteración importante de las células «C» o parafoliculares del tiroides es el tumor conocido como carcinoma medular

El carcinoma celular posee características de tumor neuroendocrino y está formado por pequeñas células que contienen gránulos neuroendocrinos. Un rasgo especial es la presencia ocasional de amiloide en el estroma conectivo. Aparecen en personas de edad media y avanzada, y ocasionalmente en niños y adultos jóvenes, formando parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) de tipo II (véase más adelante).

Estos tumores son de crecimiento lento, metastatizan en los ganglios linfáticos locales (*fig. 14.12*) y son de buen pronóstico. Los que surgen en el seno de un síndrome NEM suelen ser más agresivos y su pronóstico es peor. Sin embargo, esto se debe a los efectos adversos de los demás tumores endocrinos más que al propio carcinoma medular. Este carcinoma segrega calcitonina y su diagnóstico es apoyado por el hallazgo de niveles plasmáticos elevados de calcitonina. Este aumento de calcitonina no produce manifestaciones sistémicas.

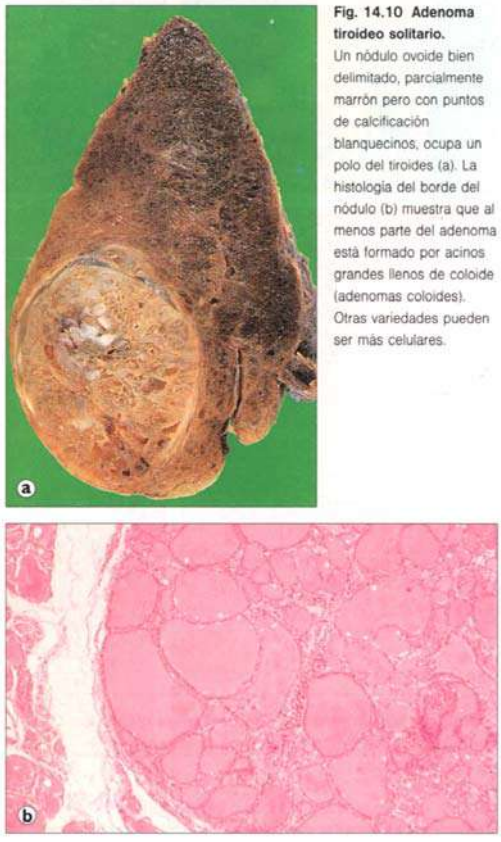


Fig. 14.10 Adenoma tiroideo solitario. Un nódulo ovoide bien delimitado, parcialmente marrón pero con puntos de calcificación blanquecinos, ocupa un polo del tiroides (a). La histología del borde del nódulo (b) muestra que al menos parte del adenoma está formado por acinos grandes llenos de coloide (adenomas coloides). Otras variedades pueden ser más celulares.

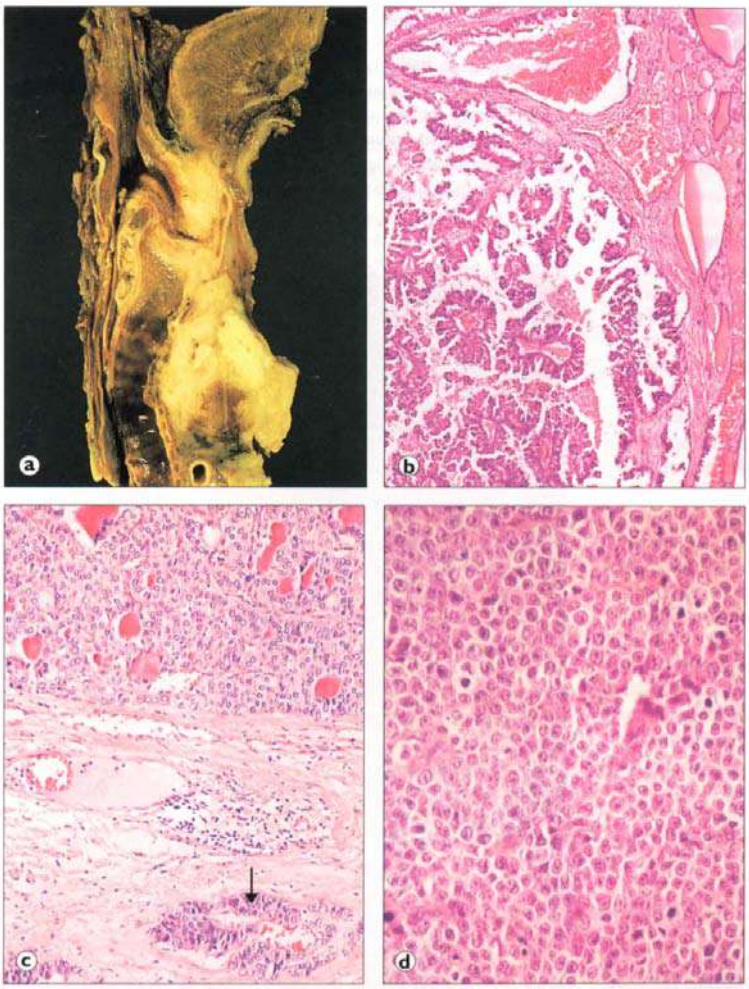


Fig. 14.11 Carcinoma del tiroides.
(a) Esta pieza macroscópica muestra un carcinoma muy infiltrante del tiroides, que ocasiona compresión traqueal. Su comportamiento corresponde al de un carcinoma anaplásico.
(b) Histología de un carcinoma papilar, cuyo patrón papilar es fácilmente reconocible.
(c) Histología de un carcinoma folicular. Aunque el tumor intenta reproducir el patrón folicular del tiroides normal, es mucho menos celular y forma menos coloide. Se ha producido invasión vascular local (flecha).
(d) Histología de un carcinoma anaplásico. El tumor está formado por células redondas, pequeñas e indiferenciadas, sin signos de diferenciación folicular o papilar. Histológicamente, es difícil distinguir este tipo de tumor de un linfoma.

PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides son pequeñas glándulas endocrinas cuya única función es la secreción de parathormona

Habitualmente hay cuatro glándulas paratiroides, aunque en ocasiones llegan a ocho, generalmente localizadas cerca de la glándula tiroides. Dos de ellas se sitúan junto a los polos superiores de los lóbulos tiroideos derecho e izquierdo, y las otras se localizan cerca de los polos inferiores, aunque su posición es variable; puede haber glándulas paratiroides dentro del tejido tiroideo y en los restos de grasa tímica situados por debajo del tiroides, así como en el mediastino. Esta localización variable es clínicamente importante porque las principales enfermedades paratiroideas se tratan quirúrgicamente y las glándulas pueden ser difíciles de encontrar, en gran medida debido a su pequeño tamaño (aproximadamente 5x3x2 mm).

La parathormona (PTH), u hormona de las paratiroides, es importante en el metabolismo del calcio, y actúa en dos lugares:

- **La superficie ósea,** donde estimula la reabsorción del hueso mineralizado por los osteoclastos, con liberación de calcio al torrente sanguínea.
- **Los túbulos renales,** donde estimula la reabsorción preferente de iones calcio a partir de la orina y reduce la reabsorción de ión fosfato. También cataliza la producción de 1,25 dihidroxivitamina D a partir de un precursor menos activo (véase pág. 478).

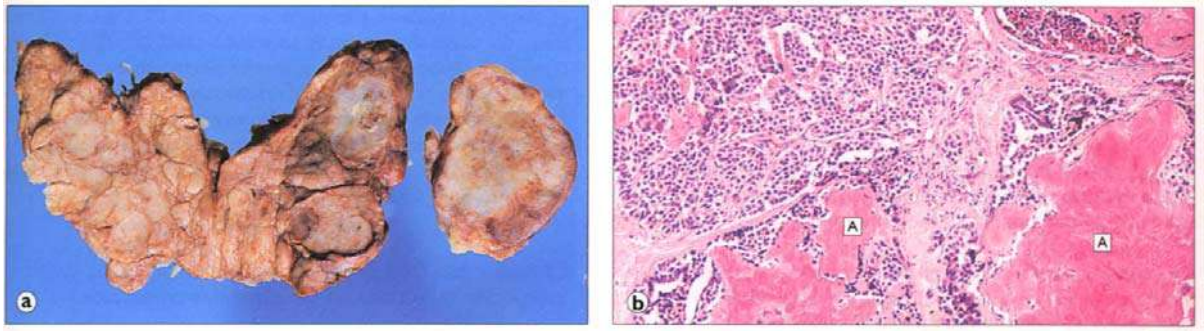


Fig. 14.12 Carcinoma medular del tiroides.
El tumor de (a) se detectó como un nódulo tiroideo solitario, pero ya había metástasis en un ganglio linfático cervical en el momento del diagnóstico. Su histología (b) muestra un patrón de crecimiento neuroendocrino, con células tumorales y grandes masas de amiloide en el estroma (**A**).

En general, el aumento de secreción de PTH aumenta los niveles séricos de calcio y su disminución los reduce. Los niveles de calcio suelen mantenerse dentro de su marco fisiológico normal mediante variaciones limitadas de la secreción de PTH; un aumento o disminución inadecuados de la secreción de PTH producen un aumento (**hipercalcemica**) o disminución (**hipocalcemia**) patológicos de los niveles séricos de calcio. Las alteraciones óseas producidas por una actividad excesiva de PTH se estudian en el capitulo 22.

El aumento de secreción de PTH suele deberse a un adenoma paratiroideo benigno

El adenoma paratiroideo es generalmente un tumor solitario que afecta sólo a una de las paratiroides, mientras que las restantes a menudo se atrofian. Los tumores suelen ser pequeños y rara vez pueden palparse en el cuello. Los principales síntomas iniciales se deben a la secreción excesiva de hormona paratiroidea (**hiperparatiroidismo primario**), que produce síntomas y signos de hipercalcemia. La *figura 14.13* muestra el aspecto histológico de un adenoma paratiroideo. Los tumores paratiroideos malignos, con invasión y diseminación metastásica, son muy raros, aunque algunos adenomas paratiroideos pueden mostrar un considerable pleomorfismo y atipias citoplasmáticas.

El adenoma paratiroideo primario es sólo una de las posibles causas de hipercalcemia (véase fig. *14.14*).

En raras ocasiones, el hiperparatiroidismo primario se debe a una hiperplasia difusa de las paratiroides, en vez de a un tumor solitario.

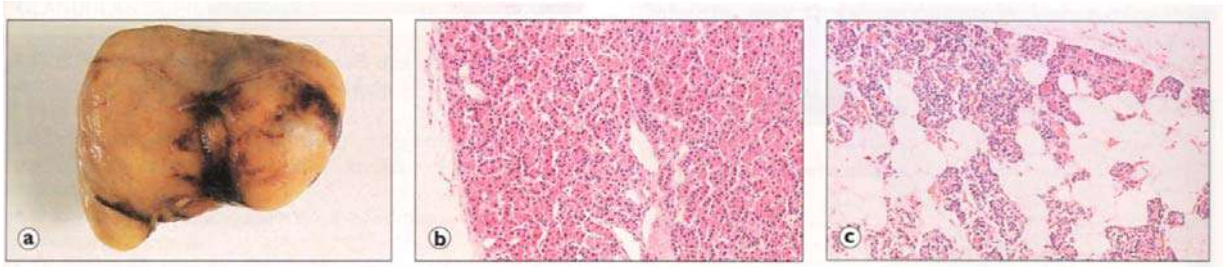


Fig. 14.13 Adenoma paratiroideo.
(a) Adenoma paratiroideo extirpado quirúrgicamente de un paciente con hipercalcemia.
(b) Borde de un adenoma paratiroideo, donde se observa una masa sólida de células paratiroideas.
(c) La paratiroides normal muestra cómo las células productoras de hormona sólo ocupan normalmente una pequeña parte de la glándula, mientras que el resto está ocupado por tejido adiposo.

La hiperplasia difusa de todas las glándulas paratiroides suele ser una respuesta compensadora ante niveles de calcio séricos persistentemente bajos

La causa más frecuente de hiperplasia paratiroidea compensadora es la insuficiencia renal, en la cual la excesiva pérdida de calcio por la orina provoca una hipocalcemia sérica persistente (*fig. 14.15*). La hiperplasia paratiroidea produce un aumento de secreción de PTH, que moviliza el calcio del hueso al estimular la actividad osteoclástica. Sin embargo, el calcio así liberado sólo logra acercar los niveles séricos de calcio a la normalidad, sin producir nunca hipercalcemia. Este mecanismo compensador se denomina **hiperparatiroidismo secundario** y se asocia a niveles de calcio normales o bajos. Muy raramente puede aparecer un adenoma paratiroideo autónomo en una de las paratiroides hiperplásicas (**hiperparatiroidismo terciario**).

Hipercalcemia

Tumor metastásico extenso en hueso	Liberación de calcio por destrucción de hueso esponjoso por el tumor
Adenoma paratiroideo	El aumento de secreción de PTH libera calcio del hueso mediante reabsorción osteoclástica
Mieloma múltiple	Los tumores de células plasmáticas de la médula ósea liberan calcio por erosión ósea
Secreción ectópica de PTH	Algunos tumores, por ejemplo, carcinoma bronquial de células de avene, segregan PTH
Intoxicación por vitamina D Sarcoidosis Síndrome leche-alcalinos	Infrecuentes

Fig. 14.14a Causas de hipercalcemia.

Efectos patológicos de fa hipercalcemia
Depósitos de calcio en los túbulos renales (nefrocalcinosis)
Cálculos renales
Extensa calcificación de los vasos sanguíneos
Calcificación corneal

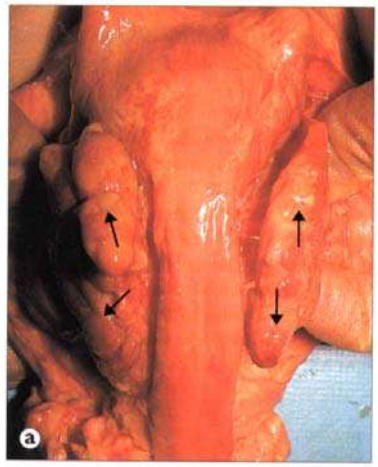
Fig. 14.14b Efectos patológicos de la hipercalcemia.

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides

Las glándulas paratiroides pueden ser extirpadas inadvertida o deliberadamente durante intervenciones en la glándula tiroides. Aunque no se extirpen, pueden resultar gravemente dañadas por el traumatismo quirúrgico o por interferencias con su aporte vascular.

Con mucha menor frecuencia, las glándulas paratiroides pueden ser dañadas por un proceso autoinmune (enfermedad paratiroidea autoinmune) asociada a autoanticuerpos; esto ocurre generalmente en pacientes con otras enfermedades endocrinas autoinmunes, por ejemplo, enfermedad de Hashimoto o enfermedad de Addison.

La disminución de secreción de PTH provoca una reducción del calcio sérico, con un aumento correspondiente de los niveles séricos de fosfato. El hipoparatiroidismo es sólo una de las causas de hipocalcemia (véase *fig. 14.16*).



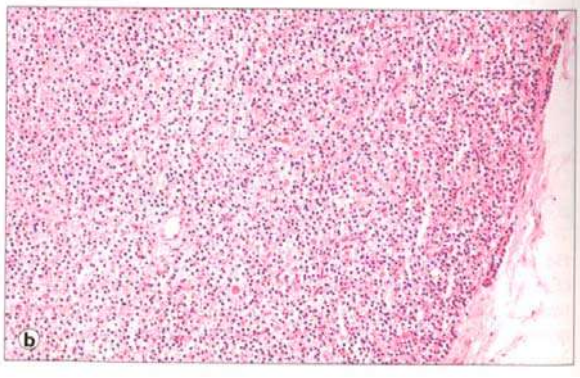


Fig. 14.15 Hiperplasia paratiroidea. (a) Fotografía de la cara posterior de la glándula tiroides obtenida en un estudio *post mortem*. Se observa aumento de tamaño de todas las glándulas paratiroides (flechas). (b) La paratiroides hiperplásica es casi idéntica histológicamente al adenoma paratiroideo de la *figura 14.13(a)*; compárese la celularidad con la de la paratiroides normal de la *figura 14.13(c)*.

Hipocalcemia

Insuficiencia renal crónica	Debido a las pérdidas excesivas de calcio y a la retención de fosfato en el riñón enfermo. Como compensación se produce un hipertiroidismo secundario y una alteración ósea (véase pág. 480)
Hipoparatiroidismo	Extirpación quirúrgica, enfermedad autoinmune
Deficiencia de vitamina D	Produce osteomalacia y raquitismo(véase cap. 22)

Fig. 14.16 Causas de hipocalcemia.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales poseen dos componentes endocrinos distintos: corteza y médula

La corteza suprarrenal (*fig. 14.17*) sintetiza, almacena y segrega tres tipos principales de hormona, todas ellas esteroideas, sintetizadas a partir del colesterol:

Hormonas glucocorticoides, por ejemplo, hidrocortisona en las zonas fasciculada y reticular.
Hormonas mineralocorticoides (aldosterona), en la zona glomerulosa.
Esteroides sexuales, en la zona reticular.

La médula suprarrenal deriva embriológicamente de la cresta neural ectodérmica y forma parte del sistema nervioso simpático. Sintetiza y segrega dos aminas vasoactivas, la **adrenalina** y **noradrenalina** (**epinefrina** y **norepinefrina**).

La producción excesiva de hormonas corticosuprarrenales suele deberse a hiperplasia o tumor

La producción de hidrocortisona y esteroides sexuales por la corteza suprarrenal es controlada por la ACTH producida por la hipófisis; la secreción de aldosterona es controlada por la renina producida por el aparato yuxtaglomerular del riñón.

La producción excesiva de ACTH, por ejemplo, por un adenoma hipofisario secretor de ACTH, estimula un aumento del número, tamaño y actividad secretora de las células corticosuprarrenales, y provoca una hiperplasia de la corteza suprarrenal (*fig. 14.18*), que puede ser difusa o nodular.

La producción excesiva y descontrolada de hormonas de la corteza suprarrenal puede producir un síndrome de Cushing (véase Puntos Clave).

El **adenoma corticosuprarrenal** es un tumor amarillo, bien delimitado (*fig. 14.19*), de la corteza suprarrenal, por lo general de 2 a 5 cm de diámetro. El color del tumor, al igual que el de la corteza suprarrenal en conjunto, se debe a los lípidos almacenados (sobre todo, colesterol), a partir de los cuales se sintetizan las hormonas corticales. Estos tumores son hallazgos incidentales frecuentes en exámenes *post mortem,* sin que parezcan haber producido ningún trastorno metabólico; sólo un mínimo porcentaje de ellos producen un síndrome de Cushing. De todos modos, estos adenomas aparentemente «no funcionantes» son más frecuentes en personas ancianas obesas. Se discute la posibilidad de que se trate realmente de nódulos de una hiperplasia nodular difusa de la corteza.

Muy ocasionalmente, un adenoma cortical suprarrenal verdadero se asocia a manifestaciones del síndrome de Conn y puede demostrarse que segrega mineralocorticoides.

Fig. 14.18 Hiperplasia de la corteza suprarrenal.
La suprarrenal de la derecha es normal, la de la izquierda presenta hiperplasia.

El **carcinoma corticosuprarrenal** es raro y prácticamente todos los casos se asocian con una producción excesiva de hormonas, generalmente glucocorticoides y esteroides sexuales. En consecuencia, los pacientes suelen presentar signos de síndrome de Cushing, junto con efectos androgénicos, que son especialmente visibles en mujeres. Los tumores suelen ser grandes y blancoamarillentos, y es frecuente la invasión local y la diseminación metastásica.

La **secreción ectópica de ACTH** puede asociarse a tumores no suprarrenales, especialmente el carcinoma bronquial de células de avena y algunos tumores carcinoides. En casos de tumores bronquiales muy malignos, los síntomas son principalmente metabólicos, con hipopotasemia, alcalosis y disminución de la tolerancia a la glucosa. El paciente no suele sobrevivir el tiempo suficiente para desarrollar los signos físicos del síndrome de Cushing, aunque tanto éstos como la hipertensión pueden aparecer si la secreción inadecuada se debe a un tumor de progresión menos rápida.

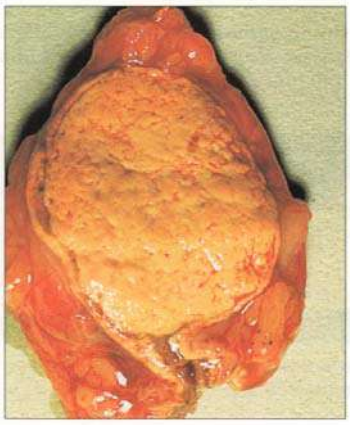


Fig. 14.19 Adenoma de la corteza suprarrenal. La suprarrenal contiene un adenoma solitario amarillo y bien delimitado derivado de la corteza.

PUNTOS CLAVE:
Síndrome de Cushing

- *Debido a exceso de glucocorticoides; la causa más frecuente es la administración terapéutica de corticosteroides. También puede deberse a un adenoma hipofisario (productor de secreción excesiva de ACTH), un adenoma suprarrenal, una secreción ectópica de ACTH (p. ej, por un carcinoma bronquial) o un carcinoma de la corteza suprarrenal.*
- *Afecta a la mayoría de los sistemas, con síntomas de facies típica (cara de luna llena), con acné e hirsutismo; intensa osteoporosis, con frecuentes aplastamientos vertebrales; miopatía (debilidad y atrofia muscular); fragilidad cutánea y mala curación de las heridas, obesidad troncular con formación de estrías; úlcera péptica, hipertensión y diabetes; hipopotasemia, y trastornos psiquiátricos.*
- *El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos y en la demostración de niveles elevados de cortisol plasmático.*
- *Para dilucidar su causa se realiza una prueba de supresión con dexametasona, se practica IRM y TC de hipófisis y glándulas suprarrenales, y se valora el nivel san guineo de ACTH (alto:adenoma hipofisario o fuente ectópica de ACTH; bajo: tumor suprarrenal primario).*

PUNTOS CLAVE:
Síndrome de Conn

- *Debido a secreción excesiva de un mineralocorticoide, la aldosterona, que es autónoma (aldosteronismo primario). La secreción excesiva de aldosterona secundaria a niveles altos de renina plasmática (aldosteronismo secundario) es más frecuente, por ejemplo, en la cirrosis hepática y el síndrome nefrótico.*
- *El aldosteronismo primario es producido casi invariablemente por un adenoma de la corteza suprarrenal.*
- *Sus efectos son: retención de sodio y agua (al combinarse provocan hipertensión sistémica) y pérdida excesiva de potasio con la orina (riesgo de arritmias cardíacas).*
- *El diagnóstico se realiza demostrando la presencia de hiperaldosteronismo mediante análisis de electrólitos sanguíneos (Na^+ alto, K^+ bajo, alcalosis metabólica) y se confirma por la detección de niveles elevados de aldosterona en plasma y visualización de un adenoma de la corteza suprarrenal mediante TC o IRM. La renina plasmática está disminuida en el síndrome de Conn y elevada en el aldosteronismo secundario.*

La insuficiencia crónica de la corteza suprarrenal produce la enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison se debe a una falta de glucocorticoides y mineralocorticoides secundaria a insuficiencia crónica de la corteza suprarrenal. Los principales signos y síntomas de la enfermedad son: hiposodemia e hiperpotasemia, con deshidratación crónica; hipotensión, a menudo marcadamente postural; somnolencia y debilidad; vómitos y pérdida del apetito, y pigmentación parduzca de piel y mucosa bucal.

La causa más frecuente es la destrucción de la corteza de ambas suprarrenales por una adrenalitis autoinmune (*fig. 14.20*), a menudo aso ciada a tiroidopatía autoinmune (véanse págs. 303 y 304), gastritis autoinmune y otras enfermedades autoinmunes de órganos endocrinos. Otras causas son la tuberculosis suprarrenal bilateral, infecciones por hongos y destrucción de las suprarrenales por un tumor, pero todas ellas son infrecuentes.

La insuficiencia aguda de la corteza suprarrenal suele deberse a un infarto hemorrágico, pero puede ser iatrogénica

La necrosis hemorrágica bilateral de las suprarrenales suele asociarse a coagulación intravascular diseminada, que se produce en el seno de una septicemia grave, especialmente de origen meningocócico, en lo que se conoce como «síndrome de Waterhouse-Friederichsen» (*fig. 14.21*). Se produce un shock hipovolémico e hipotensivo, con hipoglucemia y alto riesgo de muerte súbita.

La insuficiencia suprarrenal aguda yatrogénica puede presentarse al suspender bruscamente un tratamiento prolongado con corticosteroides terapéuticos a altas dosis. El tratamiento corticosteroide prolongado suprime la producción endógena normal de esteroides por la corteza suprarrenal, que se atrofia marcadamente. La suspensión del tratamiento esteroideo exógeno produce una insuficiencia corticosuprarrenal aguda (**crisis suprarrenal**), con shock hipovolémico e hipotensivo, hipoglucemia y riesgo de muerte súbita.

Los tumores de la médula suprarrenal pueden producir un exceso de adrenalina/noradrenalina o de sus productos de degradación

Los dos principales tipos de tumor de la médula suprarrenal son el feocromocitoma (que se da en adultos) y el neuroblastoma (que se da en niños). Nos ocuparemos de los neuroblastomas en una sección posterior, en la página 316.

El feocromocitoma es un tumor de las células secretoras de adrenalina (y noradrenalina) de la médula suprarrenal. Produce gran cantidad de ambas hormonas y de sus productos de degradación, el ácido vanilmandélico (AVM) y el ácido homovanílico (AHV), ambos excretados por la orina, donde pueden detectarse en pruebas diagnósticas.

El tumor suele ser esférico (*fig. 14.22*) y de menos de 5 cm de diámetro. Presenta una superficie de corte pálida y cremosa que se vuelve pardo oscuro casi instantáneamente al exponerla al aire, debido a la oxidación de los pigmentos tumorales. A pesar de que el tumor suele ser pequeño y no origina metástasis, se trata de una enfermedad peligrosa, con una elevada mortalidad perioperatoria.

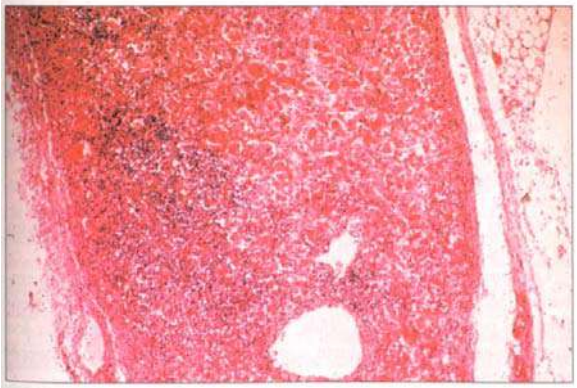


Fig. 14.20 Enfermedad de Addison autoinmune.
La suprarrenal está disminuida de tamaño y presenta un denso infiltrado linfocítico, correspondiente a una adrenalitis autoinmune.

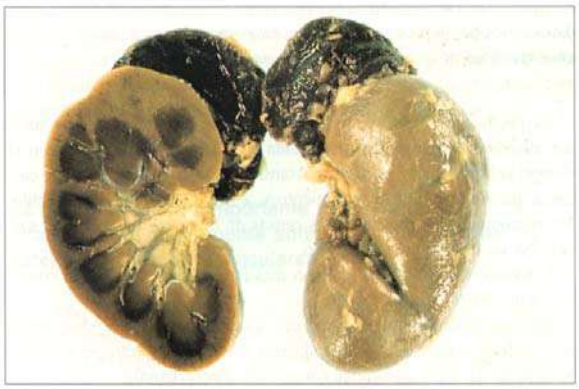


Fig. 14.21 Síndrome de Waterhouse-Friederichsen.
Suprarrenales de un niño que sufrió septicemia meningocócica: necrosis hemorrágica aguda que causó insuficiencia suprarrenal fulminante.

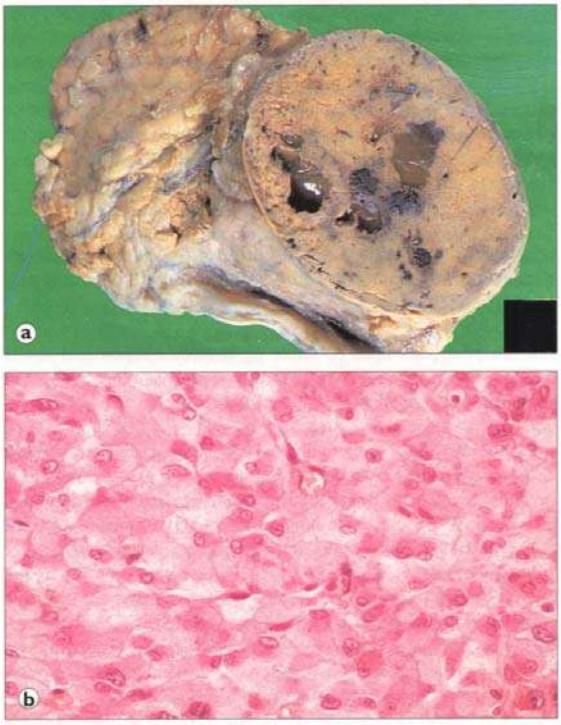


Fig. 14.22 Feocromocitoma.
(a) La glándula suprarrenal contiene un tumor pardo, esférico y bien delimitado, con pequeños focos hemorrágicos.
(b) La histología es la de un típico tumor neuroendocrino, con células parecidas a las de la médula suprarrenal normal.

La producción excesiva de aminas produce hipertensión, que suele ser inicialmente paroxística y asociada a cefaleas intensas, pero con el tiempo la hipertensión se hace constante. Puede existir insuficiencia cardiaca que no responde al tratamiento y, a menudo, sin causa conocida. El feocromocitoma es una de las causas de hipertensión sistémica susceptible de tratamiento quirúrgico.

Los casos de tumor bilateral son más frecuentes en pacientes con el síndrome NEM (véase pág. 315).

El feocromocitoma puede aparecer ocasionalmente en tejidos simpáticos extrasuprarrenales, principalmente en la región retroperitoneal a lo largo de la aorta abdominal (órgano de Zuckerkandl).

Diagnóstico del feocromocitoma

Historia: cefaleas, insuficiencia cardiaca inexplicada.
Exploración: hipertensión sistémica irregular.
Análisis de laboratorio: aumento de AVM en orina (recogida durante 24 horas).
Visualización: masa suprarrenal en IRM o TC.

TEJIDO PANCREÁTICO ENDOCRINO

La mayor parte del tejido pancreático endocrino se localiza en islotes aislados

Los grupos de células endocrinas, o **islotes de Langerhans**, se hallan diseminados por la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas, englobados dentro del componente exocrino secretor de enzimas. Los islotes son nidos de células endocrinas de citoplasma granular rosado que contienen gránulos neuroendocrinos; cada nido posee una red capilar propia, donde se vierten las secreciones. Existe un componente endocrino menor, con células endocrinas dispersas por los conductos que nacen en los acinos exocrinos, sobre todo en los conductos de menor tamaño.

Las células endocrinas segregan las siguientes hormonas:

- **Insulina,** que permite la entrada de glucosa en las células y estimula la síntesis de glucógeno en el hígado y el músculo esquelético. La insulina disminuye los niveles sanguíneos de glucosa; cuando falta, el nivel aumenta y las células quedan exhaustas de glucosa.
- **Glucagón,** que tiene acciones opuestas a las de la insulina.
- **Somatostatina,** que posee muchas funciones y se encuentra en muchas partes del organismo. En el páncreas inhibe la liberación de insulina y glucagón por los islotes; en otros órganos, por ejemplo, estómago e hipotálamo, ejerce otras funciones.
- **Polipéptido pancreático,** que es un producto menor, de función desconocida.
- **Amilina** (**IAPP**), de función desconocida.

Más del 60% de las células de los islotes se asocian a la producción de insulina; alrededor del 20% lo hacen a la de glucagón.

La nomenclatura de las células de los islotes ha sido compleja. Sin embargo, dado que el empleo de técnicas inmunocitoquímicas permite identificar el producto de cada célula, actualmente es mejor clasificar los tipos celulares según el producto segregado, por ejemplo, células «secretoras de insulina».

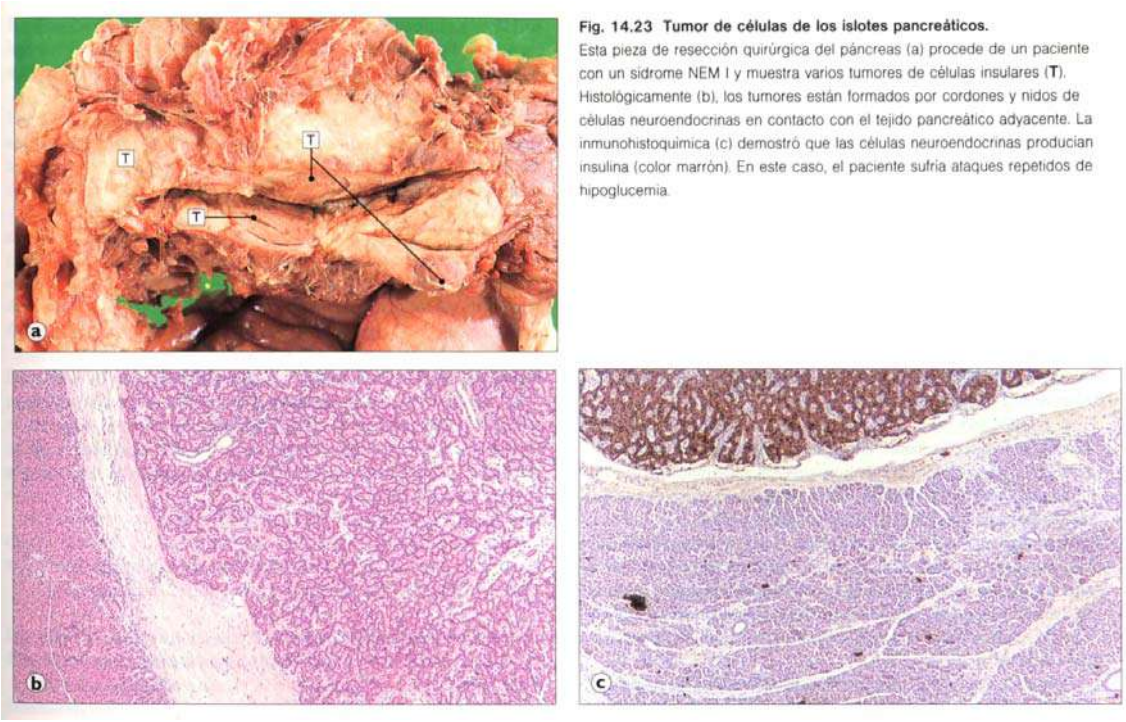


Fig. 14.23 Tumor de células de los islotes pancreáticos.
Esta pieza de resección quirúrgica del páncreas (a) procede de un paciente con un sídrome NEM I y muestra varios tumores de células insulares (**T**). Histológicamente (b), los tumores están formados por cordones y nidos de células neuroendocrinas en contacto con el tejido pancreático adyacente. La inmunohistoquímica (c) demostró que las células neuroendocrinas producían insulina (color marrón). En este caso, el paciente sufría ataques repetidos de hipoglucemia.

La enfermedad más frecuente e importante relacionada con el páncreas endocrino es una forma de diabetes mellitus

La diabetes mellitus debida a lesión de las células secretoras de insulina de los islotes es la enfermedad más frecuente e importante del páncreas endocrino.

La diabetes mellitus es el síndrome clínico que resulta del trastorno del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, debido a la falta de glucosa intracelular. Esta ausencia puede deberse a deficiencia primaria importante de insulina en sangre, con falta de transporte de glucosa al interior de las células, o a la imposibilidad de que la glucosa entre en las células por aumento de la resistencia de las membranas celulares a responder a niveles de insulina que pueden ser normales.

El primer tipo se denomina **diabetes mellitus de tipo I** (**insulinodependiente**) (**DMID**), y el segundo, **diabetes mellitus de tipo II** (**no insulinodependiente**) (**DMNID**). La diabetes de tipo I se asocia a lesión de las células secretoras de insulina de los islotes de Langerhans, con el consiguiente déficit de producción de insulina y niveles elevados de glucosa en sangre.

Aunque algunas de las manifestaciones de ambos tipos de diabetes mellitus son el resultado de los trastornos bioquímicos, muchos de los problemas clínicos que producen gran morbilidad y mortalidad son complicaciones estructurales que afectan a muchos tejidos y órganos en todo el organismo. Por tanto, la diabetes mellitus se expondrá con detalle en el capitulo sobre procesos patológicos sistémicos (cap. 23).

La otra enfermedad importante debida a una alteración del componente endocrino del páncreas es el tumor de células insulares

Los tumores de las células de los islotes pancreáticos son ejemplos de tumores neuroendocrinos (apudomas). La mayoría son benignos, y producen síntomas por secreción excesiva de alguna hormona, habitualmente insulina. Los tumores suelen ser solitarios, pero en los síndromes NEM generalmente son múltiples (*fig. 14.23a*).

El **insulinoma** produce hipersecreción de insulina, que provoca ataques de hipoglucemia a veces suficientemente intensos para producir coma; los síntomas de precoma son confusión y trastornos de la conducta (a veces, agresividad).

El **glucagonoma** es muy infrecuente. El exceso de secreción de glucagón suele ser asintomático, aunque los pacientes pueden estar anémicos y desarrollar una diabetes secundaria inexplicada. A veces aparece un exantema cutáneo típico llamado eritema necrolítico migratorio.

Muy raramente, los tumores de células insulares pueden segregar hormonas raras, como péptido intestinal vasoactivo (VIP) y gastrina (con presentación del síndrome de Zollinger-Ellison, en el que se observan ulceras pépticas múltiples y recidivantes en estómago e intestino delgado proximal), e incluso puede producir ACTH.

OVARIO Y TESTÍCULO

El ovario es un órgano endocrino importante que produce estrógenos y progestágenos

El ovario produce cíclicamente estrógenos y progesterona bajo la influencia de la producción cíclica de hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) por la hipófisis que, a su vez, es estimulada por las hormonas hipotalámicas liberadoras de gonadotropinas.

- Los **estrógenos**, producidos por el folículo ovárico maduro, estimulan la proliferación del endometrio y son los responsables del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, por ejemplo, en la mama (véase cap. 18). Los estrógenos se producen también en pequeña cantidad en otras partes del ovario, por ejemplo, el estroma y las células hiliares.
- Los **progestágenos**, producidos por el cuerpo lúteo, estimulan la transformación secretora del endometrio. La persistencia del cuerpo lúteo tras la concepción hace que continúe segregándose progesterona, fundamental para el desarrollo de la decidua y el mantenimiento del embarazo. También influye sobre la estructura y función de la mama.

Los desequilibrios de estrógenos y progestágenos pueden tener efectos patológicos importantes sobre útero y mamas, produciendo alteraciones menstruales, infertilidad, aborto espontáneo, tumefacción mamaria irregular y abultamientos mamarios. Estos desequilibrios han sido implicados en el desarrollo del cáncer de la mama y del endometrio. Muchas de estas enfermedades serán estudiadas en los capítulos 17 y 18.

El ovario puede producir a veces cantidades anormales de andrógenos y causar una masculinización

Aunque los folículos maduros producen principalmente estrógenos, también (al igual que las células hiliares) pueden segregar andrógenos. Normalmente, éstos se producen en cantidad mínima y no tienen un impacto clínico significativo, pero algunas enfermedades poco frecuentes de los folículos o de las células hiliares (síndrome de Stein-Leventhal y tumores de las células de Sertoli-Leydig, véase cap. 17) pueden asociarse a secreción excesiva de andrógenos. Esto produce masculinización, con cese de la menstruación, infertilidad, pérdida de caracteres sexuales secundarios y adquisición de características masculinas, como el hirsutismo. También se segregan estrógenos en exceso, pero son superados generalmente por los efectos de los andrógenos.

El componente endocrino del testículo segrega testosterona

Las células intersticiales o de Leydig forman el componente endocrino del testículo. Estas células segregan testosterona, la hormona responsable del comienzo de la espermatogénesis en la infancia y de su mantenimiento en la vida adulta. También es la responsable del mantenimiento de la estructura y función de los conductos genitales masculinos (p. ej., el conducto deferente) y de glándulas secretoras accesorias (p. ej., la próstata), y del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios.

La falta completa de testosterona es rara, aunque la cantidad segregada disminuye en edades avanzadas

El cese patológico de la producción de testosterona produce pérdida de los caracteres masculinos y disminución de la espermatogénesis. Es rara como enfermedad espontánea, pero se produce inevitablemente tras la orquidectomia bilateral, que se realiza en ocasiones en el tratamiento del cáncer de la próstata avanzado (véase cap. 16). El testículo no descendido sigue produciendo testosterona, aunque sea incapaz de espermatogénesis (véase pág. 350). Las células de Leydig también pueden segregar estrógenos, pero normalmente lo hacen en cantidad tan pequeña que son superados por el efecto de la testosterona. No obstante, algunos tumores raros de las células de Leydig (tumor de células intersticiales, véase pág. 357) segregan con frecuencia cantidades anormales de estrógenos y pueden producir signos de feminización, como pérdida de la libido y del vello corporal, y ginecomastia.

La glándula pineal y el timo segregan hormonas

Aunque la glándula pineal y el timo segregan hormonas, son muy infrecuentes las enfermedades de estos órganos que producen síntomas. Del timo nos ocupamos en el capitulo 13.

En los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM), los pacientes desarrollan tumores en varios órganos endocrinos

Las personas afectadas por los síndromes NEM suelen tener antecedentes familiares claros de tumores endocrinos múltiples, con herencia autosómica dominante. Estos pacientes son más jóvenes que los que desarrollan tumores esporádicos aislados.

En el **síndrome NEM I** los pacientes suelen presentar una combinación de hiperplasia de las paratiroides, tumores de los islotes pancreáticos (a menudo, múltiples) y adenomas hipofisarios. Éstas son las manifestaciones más frecuentes, pero también puede haber adenomas paratiroideos, hiperplasia de las células parafoliculares secretoras de calcitonina del tiroides e hiperplasia de la corteza suprarrenal.

Los pacientes con **síndrome NEM IIa** presentan una combinación de feocromocitoma (a veces, bilateral) y carcinoma medular de tiroides (que puede ser multifocal). Ocasionalmente existe paratiroidismo secundario a hiperplasia de las paratiroides. Un pequeño subgrupo, el **NEM IIb** (llamado a veces NEM III, también presenta gran número de neuromas y ganglioneuromas en dermis y en regiones submucosas de todo el organismo.

El carcinoma medular del tiroides de la *figura 14.12* y el tumor de células insulares de la *figura 14.23* proceden de pacientes con síndromes NEM II y NEM I, respectivamente.

La enfermedad más frecuente del sistema neuroendocrino difuso es la formación de tumores

Gracias a los avances de los métodos inmunocitoquímicos se ha observado que muchas células dispersas en las superficies epiteliales y en órganos sólidos son de naturaleza neuroendocrina. Además, se han identificado muchas de sus hormonas peptídicas y proteínicas. En condiciones normales, estas células son paracrinas, es decir, producen hormonas que actúan localmente y no pasan a la circulación sanguínea. No obstante, algunos tumores envían cantidades excesivas de hormonas a la circulación y pueden producir efectos sistémicos, por ejemplo el tumor carcinoide del intestino delgado y el síndrome carcinoide (véase pág. 235, cap. 11).

ENFERMEDADES ENDOCRINAS DE LA INFANCIA

ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS EN NIÑOS

La deficiencia de hormona del crecimiento en niños produce enanismo hipofisario

Los niños con enanismo hipofisario están perfectamente formados, pero son muy pequeños y no crecen a la velocidad normal. La edad ósea está retrasada, la voz es aguda, y los genitales, pequeños (esto es más evidente en los varones). Los afectados son propensos a padecer repetidas crisis de hipoglucemia. La alteración hipofisaria puede ser una deficiencia familiar de hormona del crecimiento o deberse a la sustitución de la hipófisis por un tumor (p. ej., un adenoma hipofisario grande o un craneofaringioma); en el caso de los tumores hay también deficiencia de otras hormonas de la hipófisis anterior.

TIROIDES

El hipotiroidismo infantil provoca cretinismo

Nos hemos referido ya al cretinismo en este capítulo (véase pág. 303). Puede ser endémico, debido a hipotiroidismo materno por falta de yodo o a una deficiencia enzimática congénita.

Durante la pubertad es frecuente un hipertiroidismo transitorio en las niñas

El hipertiroidismo transitorio suele asociarse a un ligero aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides. Es tan frecuente que casi puede considerarse una respuesta fisiológica transitoria. Los síntomas de hipertiroidismo son generalmente mínimos y desaparecen poco tiempo después, aunque en ocasiones persiste el crecimiento tiroideo y el hipertiroidismo puede convertirse en permanente.

GLANDULAS SUPRARRENALES

Las alteraciones de la corteza suprarrenal son raras en la infancia

Los tumores de la corteza suprarrenal son muy raros en niños. La mayoría de los síndromes de Cushing infantiles se deben a tumores hipofisarios o a tratamiento esteroideo exógeno. Una alteración rara, aunque importante, que se da en niños es la **hiperplasia suprarrenal congénita**, un trastorno autosómico recesivo asociado a la falta de 21-hidroxilasa en la corteza suprarrenal. La 21-hidroxilasa participa en la producción de aldosterona y

cortisona a partir de sus precursores; en su ausencia, estos precursores se convierten en cambio en testosterona. Los pacientes sufren, por tanto, una deficiencia de cortisona y aldosterona, pero un exceso de testosterona, que se manifiesta como desarrollo sexual precoz en niños y como virilización en niñas (con masculinización de los genitales externos femeninos, por ejemplo, hiperplasia del clítoris). Dado que los niveles plasmáticos de cortisona son bajos, el mecanismo de retroalimentación estimula la producción de un exceso de ACTH por la hipófisis, que ocasiona una hiperplasia marcada de la corteza suprarrenal. Este cuadro clínico se conoce con el nombre de **síndrome adrenogenital**. Los pacientes pueden presentar también alteraciones electrolíticas, como pérdida excesiva de sal, debido a la deficiencia de aldosterona.

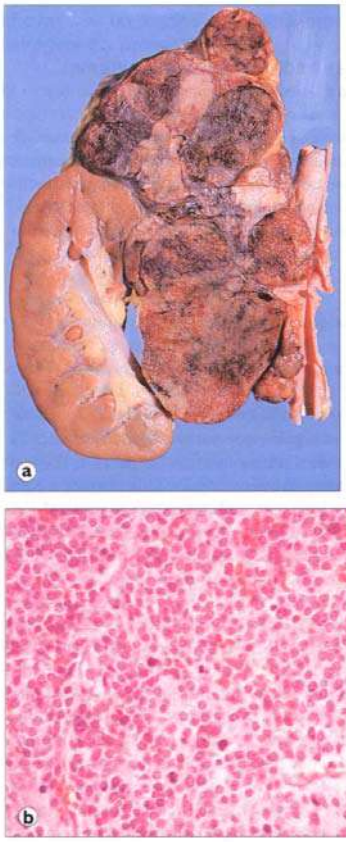


Fig. 14.24 Neuroblastoma. (a) Neuroblastoma suprarrenal avanzado en el polo superior del riñón, que se extiende formando una gran masa al lado de la aorta, con ganglios linfáticos paraaórticos. El aspecto pardo y hemorrágico de la superficie de corte es típico. (b) La histología muestra células indiferenciadas, predominantemente pequeñas (neuroblastos), con una pequeña cantidad de estroma central en forma de fibras nerviosas.

El neuroblastoma de la médula suprarrenal es un tumor maligno importante en niños

El neuroblastoma suprarrenal es un ejemplo de «**tumor embrionario**» y procede de los neuroblastos primitivos. Los tumores aparecen en la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos del sistema nervioso autónomo. Es uno de los tipos de tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP). La mayoría de los tumores se producen en niños menores de 3 años y, especialmente, en menores de un año.

Macroscópicamente, los neuroblastomas oscilan desde pequeños nódulos hasta enormes masas (*fig. 14.24a*). Con frecuencia afectan a la médula ósea y a menudo presentan metástasis óseas en el momento del diagnóstico.

Histológicamente, los tumores están formados por células neuroblásticas primitivas pequeñas, mitóticamente activas, que muestran grados variables de maduración neuronal (*fig. 14.24b*).

Algunos tumores contienen zonas de células ganglionares maduras, además de las neuroblástícas, en cuyo caso se los denomina **ganglioneuroblastomas**.

El pronóstico del neuroblastoma depende mucho de la edad de presentación de la enfermedad, con el siguiente índice de supervivencia a los dos años: neonatos (70%), casos desarrollados en menores de un año (30%), entre uno y dos años (20%) y mayores de dos años (5%).

El **estadio tumoral** también influye mucho en el pronóstico. La clasificación por estadios se basa en sí el tumor está restringido a la suprarrenal o cruza la línea media, si hay afectación de ganglios linfáticos y si se ha producido diseminación hematógena. Un estadio importante del neuroblastoma es el definido como **estadio 4S**, en el cual el tumor primario está localizado, con metástasis en piel e hígado, y mínima afectación de la médula ósea; se presenta sólo en niños menores de 1 año. Paradójicamente, el **estadio 4S** se asocia a un pronóstico muy bueno y a **regresión espontánea del tumor** con tratamiento escaso o nulo.

La historia natural del neuroblastoma no tratado es una diseminación local y metastásica que produce la muerte. Con tratamiento, muchos tumores responden parcial o totalmente.

Neuroblastoma - Medicina de laboratorio

- Los neuroblastomas segregan catecolaminas, por lo que pueden encontrarse niveles elevados de metabolitos en la orina. Los marcadores que se miden son el ácido vanilmandélico (AVM), el ácido homovanílico (AHV) y la dopamina.
- El diagnóstico del neuroblastoma debe basarse siempre en el diagnóstico histológico: biopsia del tumor primario o presencia de células típicas en un aspirado de médula ósea.
- El análisis genético del neuroblastoma ha mostrado la presencia frecuente de una ausencia del brazo corto del cromosoma 1, una amplificación del oncogén N-*myc,* una pérdida de alelos del cromosoma 14 o una combinación de los anteriores. Los tumores con amplificación de N-*myc* tienen peor pronóstico (10% de supervivencia a los 3 años) que aquellos con una sola copia de este gen (50-90% de supervivencia a los 3 años).

15

APARATO URINARIO

El aparato urinario puede dividirse en tracto urinario superior y tracto urinario inferior.

El **tracto urinario superior** está formado por el riñón, que es el responsable de la ultrafiltración de la sangre (para eliminar los productos de desecho de los procesos metabólicos del organismo en forma de orina) y del mantenimiento de la homeostasis del agua y los electrólitos. La alteración de la función renal se manifiesta por diversos trastornos metabólicos y, según su gravedad, se denomina **insuficiencia renal parcial** o **insuficiencia renal total**.

El **tracto urinario inferior** está formado por los sistemas pielocaliciales, los uréteres, la vejiga y la uretra, que son los responsables de efectuar la recogida, el transporte, el almacenamiento y la excreción de la orina.

El riñón se forma a partir de una masa mesodérmica, el blastoma metanéfrico, en la parte alta de la pared abdominal posterior, a ambos lados de la línea media. El sistema pielocalicial y los uréteres se forman a partir del brote ureteral, que es una ramificación del conducto mesonéfrico primitivo. La vejiga y la uretra se desarrollan a partir del seno urogenital.

RIÑÓN

El riñón realiza numerosas funciones metabólicas

El **glomérulo** es el responsable de la filtración de la orina, con retención de proteínas y otras moléculas grandes en la sangre. La selectividad de la filtración se debe a la estructura y a la carga iónica de la membrana basal glomerular (MBG). La neutralización de los puntos aniónicos de la membrana hace que se pierda esta propiedad.

Los **sistemas tubular y ductal** poseen varias funciones principales, que dependen del funcionamiento celular normal de las células epiteliales tubulares. Estos sistemas son los responsables de la reabsorción de glucosa y aminoácidos filtrados por el glomérulo, de la reabsorción selectiva de agua bajo el control de la ADH y de la reabsorción o secreción selectiva de sodio, potasio, calcio, fosfato e hidrogeniones.

La **eritropoyetina** es segregada por el riñón y resulta imprescindible para la producción normal de glóbulos rojos por la médula ósea.

La **renina**, segregada por el aparato yuxtaglomerular, es la responsable de la activación de la angiotensina, que estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La aldosterona actúa sobre los túbulos, en los que estimula la reabsorción de iones de sodio y agua del filtrado glomerular, lo que permite que se mantenga el volumen plasmático y la presión arterial.

La principal unidad funcional del riñón es la nefrona

La estructura de la nefrona se muestra en un esquema simplificado en la *figura 15.1*. Sus componentes principales son:

- **Los vasos sanguíneos preglomerulares,** que son los responsables del aporte sanguíneo al glomérulo.
- **El glomérulo,** que es un sistema capilar altamente especializado. La membrana basal del revestimiento endotelial está fusionada con la del epitelio que rodea al capilar, creando una barrera de filtración muy selectiva. El ovillo capilar del glomérulo está situado dentro de la **cápsula de Bowman**, que recoge el ultrafiltrado y lo envía al siguiente componente de la nefrona.
- **El sistema tubular,** que está dividido en varias partes; los túbulos proximales participan sobre todo en la reabsorción selectiva de diversos componentes del filtrado glomerular, el asa de Henle actúa creando un gradiente de concentración iónica en la médula renal, y el túbulo distal participa principalmente en el equilibrio acidobásico y en la reabsorción de sodio y potasio.
- **Los túbulos y conductos colectores,** que son los responsables de la reabsorción de agua de la orina diluida bajo el control de la hormona antidiurética (ADH).
- **Los vasos posglomerulares** realizan dos funciones principales; proporcionan sangre oxigenada al epitelio tubular y participan también en la homeostasis; iones, agua y otras moléculas pequeñas pasan de los túbulos y conductos de la nefrona a los vasos posglomerulares. Los capilares posglomerulares (peritubulares) se hallan, por tanto, en estrecho contacto con el sistema tubular y ductal.

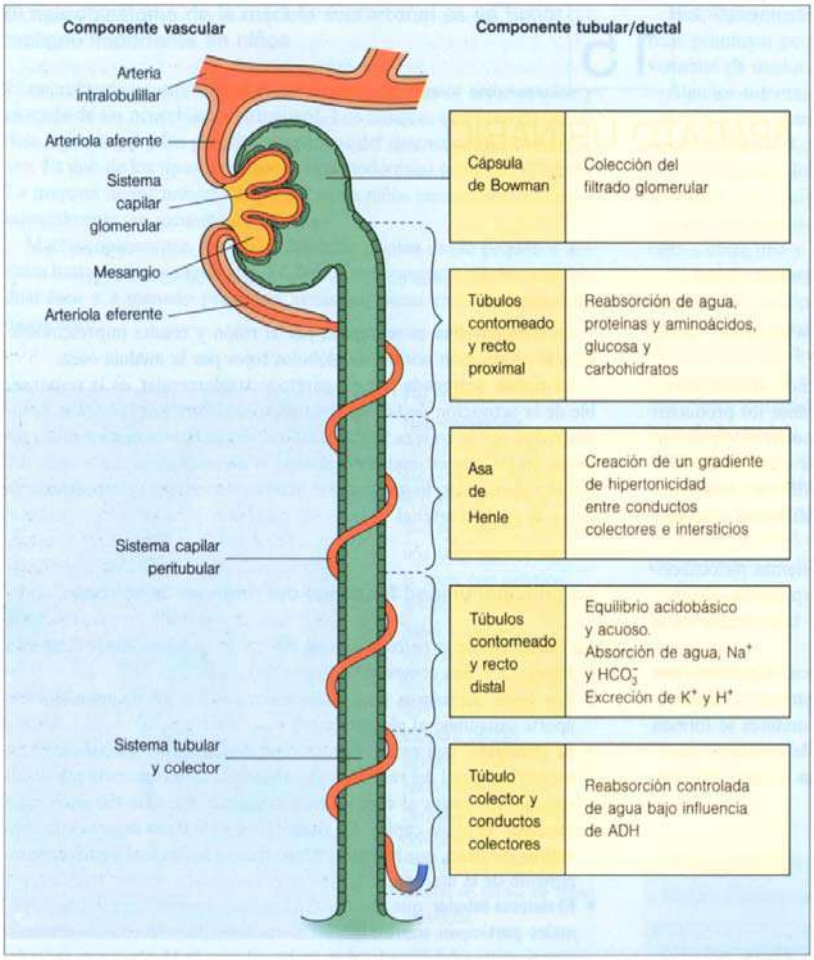


Fig. 15.1 La nefrona.
La principal unidad funcional del riñón es la nefrona.

Las enfermedades glomerulares se deben a trastornos estructurales, mientras que las tubulares son principalmente secundarias a trastornos metabólicos

Funcionalmente, la actividad del glomérulo viene determinada principalmente por la integridad de su estructura. Por el contrario, la actividad del túbulo renal depende sobre todo de la actividad metabólica de sus células epiteliales de revestimiento.

La función glomerular tiende a alterarse por enfermedades que destruyen la estructura glomerular (afectando a membrana basal, endotelio, epitelio o mesangio) y la función tubular tiende a alterarse por trastornos metabólicos de las células tubulares (p. ej., hipoxia o toxinas).

Dado que tanto la función glomerular como la tubular dependen en gran parte de una perfusión sanguínea adecuada, si ésta deja de serlo ambas funciones se verán alteradas.

Una vez trastornada la función de una parte de la nefrona suelen aparecer alteraciones secundarias en otras partes, debido a las estrechas relaciones estructurales y funcionales que existen dentro de la nefrona.

Los riñones poseen un grado considerable de reserva funcional, pero cuando un proceso patológico daña un número suficiente de nefronas como para superar la capacidad de compensación de las restantes, se produce una insuficiencia renal.

Los síndromes de insuficiencia renal parcial afectan sólo a algunas partes de la función renal

Hay dos tipos principales de insuficiencia renal parcial: el síndrome nefrítico y el síndrome nefrótico.

El **síndrome nefrítico** se debe a un trastorno de la estructura glomerular con proliferación celular reactiva. Esto provoca disminución del flujo sanguíneo folicular (lo que lleva a una disminución de la diuresis-**oliguria**), paso a la orina de glóbulos rojos en consiguiente de productos de desecho (uremia). El bajo flujo renal activa el sistema reninaangiotensina, con retención de liquido e hipertensión leve. También los glomérulos lesionados (**hematuria**) y retención se pierde una pequeña cantidad de proteína con la orina, pero habitualmente sin importancia. La hematuria no es macroscópica y suele manifestarse por orina de color marrón.

El **síndrome nefrótico** se debe a alteraciones de la MBG o del mesangio, de modo que el glomérulo pierde la capacidad de retención selectiva de las proteínas en la sangre. Esto provoca la pérdida de gran cantidad de proteínas, sobre todo albúmina, por la orina (**proteinuria**), con la consiguiente disminución de las proteínas sanguíneas (**hipoalbuminemia**) y producción de **edemas**. Se observa **propensión a las infecciones**, al disminuir los niveles de inmunoglobulinas y de complemento, **propensión a la trombosis**, por aumento de los niveles sanguíneos de fibrinógeno, e **hiperlipidemia**, secundaria a la disminución de apolipoproteinas séricas.

Otros signos de alteración renal son la **hematuria intermitente** y la **proteinuria persistente**, que pueden indicar una insuficiencia renal parcial precoz. La segunda puede preceder al desarrollo de un síndrome nefrótico.

La insuficiencia renal aguda se caracteriza por una detención brusca del funcionamiento de la mayoría de las nefronas

La insuficiencia renal aguda es un tipo de insuficiencia renal total en el cual la mayoría de las nefronas dejan de funcionar simultáneamente y de forma brusca. Clínicamente, esto provoca una enorme disminución de la producción de orina (**oliguria**), que a menudo es total (**anuria**). Con escasas posibilidades de compensación metabólica, rápidamente aparecen trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y eliminación insuficiente de agua e iones. Se produce aumento del potasio sérico y acidosis metabólica, así como retención de nitrógeno y uremia.

Hay varias enfermedades que pueden producir insuficiencia renal aguda, al originar todas ellas una detención generalizada y brusca de la actividad de las nefronas. Entre las principales causas están las glomerulopatías; una causa frecuente de enfermedades conocidas bajo el término común de «glomerulonefritis» es una lesión inmunológica de los glomérulos. Las enfermedades tubulares e intersticiales secundarias a lesión hipóxica, tóxica o infecciosa de las células epiteliales tubulares también pueden producir insuficiencia renal aguda, así como problemas vasculares que originen una perfusión renal insuficiente, por ejemplo, el shock hipovolémico.

La insuficiencia renal aguda suele ser reversible sí el estimulo lesivo cede y permite la restauración de la estructura renal normal mediante regeneración de los elementos dañados, especialmente de las células epiteliales tubulares. Sí se ha producido una necrosis generalizada muy grave del riñón, puede que la recuperación no sea ya posible.

La insuficiencia renal crónica se debe a una destrucción lenta y progresiva de nefronas individuales durante mucho tiempo

La insuficiencia renal crónica es un tipo de insuficiencia renal producida por una destrucción progresiva de nefronas individuales durante mucho tiempo. Cuantas más nefronas se destruyen, más se altera la función renal. Sin embargo, a diferencia de la insuficiencia renal aguda, puede producirse una compensación metabólica.

Algunas de las principales consecuencias de la insuficiencia renal crónica son la retención progresiva de metabolitos del nitrógeno (**uremia**) y la insuficiencia progresiva de la función tubular. Esta última produce una incapacidad precoz para concentrar la orina (**poliuria**) y alteraciones de la homeostasis bioquímica (como retención de sal y agua, acidosis metabólica compensada y otros trastornos electrolíticos, especialmente hiperpotasemia). La retención de sodio y agua puede producir hipertensión.

La falta de activación renal de la vitamina D produce hiperparatiroidismo secundario y osteopatía (osteodistrofia renal, véase pág. 480), y la destrucción del parénquima renal produce una disminución de los niveles de eritropoyetina que, junto con el efecto supresor directo de la uremia sobre la médula ósea, da lugar a anemia. La uremia también produce alteraciones de la función plaquetaria y diástesis hemorrágica.

Diversas enfermedades pueden producir insuficiencia renal crónica. Todas ellas causan una destrucción generalizada, irreversible, lenta y progresiva de nefronas (glomérulos y túbulos). Las principales causas de insuficiencia renal crónica son vasculopatías (hipertensión de larga evolución), glomerulopatías (glomerulonefritis y enfermedad glomerular diabética) y enfermedades de túbulos e intersticio (lesión infecciosa, tóxica y obstructiva de los túbulos y las papilas renales).

Patrón	Total/parcial	Mecanismo	Consecuencias
Síndrome nefrótico	Parcial	Aumento de la permeabilidad glomerular	Pérdida proteica intensa en orina, con hipoalbuminemia y edemas
Síndrome nefrítico	Parcial	Perfusión glomerular insuficiente (generalmente transitoria)	Aumento de la presión arterial y de la urea plasmática, hematuria, edemas poco intensos
Insuficiencia renal aguda	Total	Perfusión glomerular insuficiente aguda e insuficiencia del epitelio tubular (a menudo reversible)	Oliguria/anuria, retención nitrogenada (uremia), acidosis, retención de potasio
Insuficiencia renal crónica	Total	Fallo crónico e irreversible de la nefrona, por insuficiencia glomerular y tubular	Retención nitrogenada (uremia), retención de hidrogeniones (acidosis), retención de potasio, disminución de eritropoyetina, alteración del metabolismo de la vitamina D

Fig. 15.2 Síndromes de insuficiencia renal.

PUNTOS CLAVE:
Insuficiencia renal

- *Hay dos síndromes de insuficiencia renal total: insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica.*
- *Hay dos síndromes principales de insuficiencia renal parcial síndrome nefrítico (oliguria, hematuria y uremia) y síndrome nefrótico (proteinuria, hipoproteinemia, edemas).*
- *La insuficiencia renal crónica es irreversible, puesto que se debe a una destrucción permanente de la nefronas.*
- *La insuficiencia renal aguda a veces se cura al ceder el estímulo que la causa*.

A diferencia de muchos casos de insuficiencia renal aguda, la insuficiencia renal crónica no es reversible, al haberse producido destrucción de nefronas. Un riñón en el que todas las nefronas están irreversiblemente dañadas es macroscópicamente pequeño y arrugado y se denomina **riñón terminal**.

Las principales características clínicas y bioquímicas de los cuatro principales síndromes de alteración renal aparecen resumidas en la fi*gura 15.2*.

VASCULOPATÍAS Y RIÑÓN

Como hemos subrayado, la función renal requiere un aporte vascular normal. Por tanto, las vasculopatías influyen mucho sobre la función renal. Los principales problemas surgen ante cambios isquémicos inducidos por la **hipertensión** y ante la oclusión de los vasos renales por émbolos, con formación de **infartos**.

Varias vasculopatías afectan en gran medida a los capilares del ovillo glomerular, especialmente vasculitis y enfermedades asociadas con trombosis intravascular.

La reducción del flujo sanguíneo renal, por ejemplo en caso de hipotensión prolongada, suele producir necrosis del epitelio tubular renal, que se denomina **necrosis tubular aguda**. Nos ocuparemos de ella en una sección posterior sobre enfermedades tubulointersticiales (véase pág. 338).

Las enfermedades de los vasos preglomerulares pueden producir insuficiencia renal crónica o aguda

La función renal normal requiere un aporte sanguíneo adecuado, con flujo suficiente para mantener el filtrado glomerular, además de la oxigenación de los componentes tubular y ductal de la nefrona. Las enfermedades de los vasos preglomerulares o el fallo de la bomba cardiaca afectan mucho a la función renal.

En general, las **vasculopatías lentamente progresivas** provocan una destrucción muy lenta de las nefronas, fallo isquémico de la filtración glomerular y atrofia tubular isquémica, con desarrollo en última instancia de una insuficiencia renal crónica y un riñón terminal pequeño y retraído.

El efecto inicial de las **vasculopatías rápidamente progresivas** o de la insuficiencia de la bomba cardiaca es una disminución brusca del filtrado glomerular y el desarrollo de necrosis hipóxica del epitelio tubular. Esto produce insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria, y el riñón afectado suele estar hinchado.

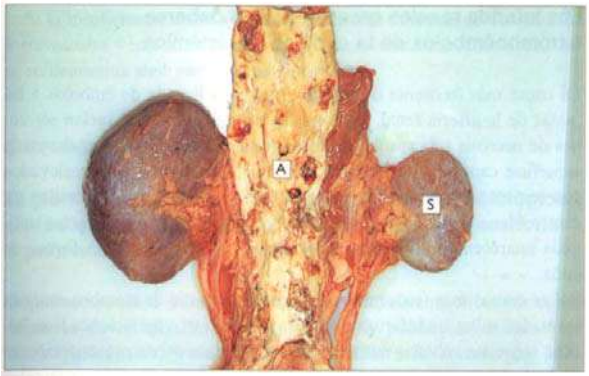


Fig. 15.3 Estenosis de la arteria renal.
Un gran ateroma aórtico (**A**) ha ocluido la luz de una de las arterias renales. Esto ha provocado isquemia del riñón, que está reducido de tamaño (**S**). El riñón isquémico puede inducir hipertensión por hipersecreción de renina.

La estenosis de la arteria renal produce isquemia renal y puede inducir una hipertensión secundaria

La **aterosclerosis generalizada** afecta especialmente a la aorta y al origen de las arterias renales, pero en casos intensos puede extenderse a las arterias renales y sus ramas principales. En la mayoría de los casos, la oclusión aterosclerótica de la arteria renal es más grave en su zona proximal, junto a la aorta; esta estenosis de la arteria renal puede producir isquemia crónica del riñón afectado, con disminución de la función de todas las nefronas de ese lado, lo que da lugar finalmente a un riñón terminal atrófico. El riñón no afectado sufre una hipertrofia compensadora, por lo que la función renal prácticamente no se altera en la mayoría de los casos (*fig. 15.3*). La estenosis de la arteria renal también puede deberse a una **displasia fibromuscular arterial**.

La estenosis de la arteria renal puede producir una **hipertensión renovascular**, que se supone consecuencia de una actividad anormal del sistema reninaangiotensina en el riñón con isquemia crónica. Es importante, por ser una de las causas reconocidas de hipertensión susceptibles de corrección quirúrgica.

La hipertensión benigna provoca un engrosamiento de la pared de los vasos renales, con disminución permanente del flujo

En la hipertensión benigna de larga evolución se producen cambios en las arterias y arteriolas renales que disminuyen el flujo sanguíneo glomerular (*fig. 15.4)*. Las ramas intrarrenales de la arteria renal presentan un engrosamiento de su pared secundario a la suma de proliferación íntima fibroelástica, reduplicación de la lámina elástica e hipertrofia muscular de la media (véase pág. 322). Las arteriolas aferentes sufren una hialinización, que consiste en la sustitución de sus paredes musculares por un material amorfo, rígido e inelástico (véase pág. 135).

La disminución crónica y progresiva del flujo sanguíneo a la nefrona provoca isquemia crónica, con conversión lenta de los glomérulos en una masa de tejido hialino desprovista de luces capilares. Dado que el riego sanguíneo del túbulo procede del flujo glomerular a través de la arteriola eferente y los capilares peritubulares, la isquemia del túbulo asociado provoca su destrucción. Este proceso hace que se pierdan nefronas a lo largo de muchos años, al principio sin que haya síntomas clínicos. Bioquímicamente, se observa un aumento gradual de las cifras de urea en sangre y una disminución del aclaramiento de creatinina.

Con el tiempo, la falta de funcionamiento de un número suficiente de nefronas hace que el paciente presente síntomas de insuficiencia renal crónica. Esta secuencia de cambios, denominada **nefroesclerosis hipertensiva benigna**, es una complicación importante de la hipertensión benigna de larga evolución, y la insuficiencia renal crónica es una de las secuelas más importantes de este tipo de hipertensión.

En la hipertensión acelerada «maligna», las paredes de los vasos renales sufren una lesión aguda

En la hipertensión acelerada, el aumento de la presión arterial es muy rápido y produce un tipo de lesión renal diferente del que se da en la hipertensión benigna. Los vasos musculares de mayor tamaño responden con una proliferación fibroelástica de la íntima, pero las arteriolas aferentes expuestas bruscamente a presiones elevadas sufren con frecuencia necrosis, generalmente con fibrina en las paredes dañadas (**necrosis fibrinoide**, véase pág. 30). De modo similar, la red capilar glomerular puede sufrir una **necrosis glomerular segmentaria**. Si el número de nefronas con ovillos glomerulares y arteriolas aferentes lesionados es suficiente, el paciente desarrolla una insuficiencia renal aguda.

Las alteraciones renales de las nefroesclerosis hipertensivas benigna y acelerada se resumen en la *figura 15.4*.

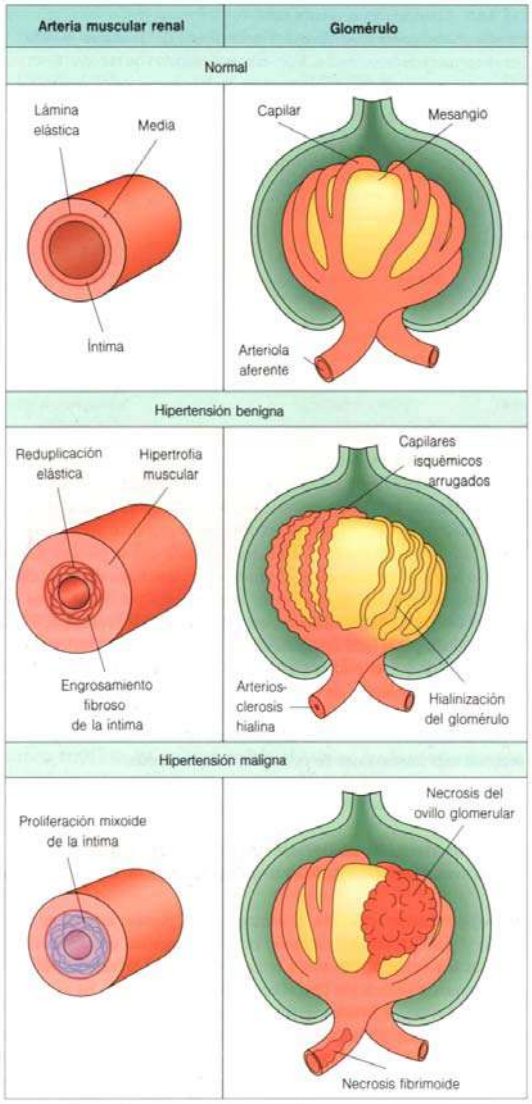


Fig. 15.4 Nefropatía hipertensiva.
Los principales efectos de la lesión hipertensiva renal afectan a las pequeñas arterias musculares, las arteriolas aferentes y a los ovillos glomerulares.

Los infartos renales grandes suelen deberse a tromboémbolos de la circulación sistémica

La causa más frecuente de infarto renal es la llegada de émbolos a las ramas de la arteria renal. Los infartos renales embólicos suelen ser zonas de necrosis subcapsular en forma de cuña, con la base ancha en la superficie capsular. Los infartos son inicialmente rojos y sobreelevados con respecto a la superficie capsular, pero a los 4-5 días desarrollan un centro blanco amarillento con un borde hiperémico. Los infartos antiguos aparecen como cicatrices hundidas, estrechas y tienen forma de cuna.

Las causas más frecuentes son émbolos a partir de trombos murales formados sobre un infarto de miocardio reciente, vegetaciones trombóticas sobre las válvulas mitral y aórtica, trombos sobre prótesis valvulares mitrales o aórticas, o trombos de la aurícula izquierda en pacientes con fibrilación auricular.

La oclusión total de una arteria renal por trombosis produce infarto de todo el riñón. No obstante es muy rara, excepto cuando se genera como complicación de la intervención quirúrgica de la artería durante un trasplante renal.

Enfermedades como la poliarteritis microscópica, la hipertensión acelerada y la púrpura de Henoch-Schönlein (y otros trastornos con destrucción de la pared de los pequeños vasos) producen **microinfartos**, habitualmente múltiples («riñón apolillado»). Si la enfermedad se limita a vasos muy pequeños, la necrosis afecta sólo a algunos segmentos del ovillo capilar (**necrosis glomerular**).

La **necrosis cortical renal** es un tipo raro de infarto renal asociado a situaciones clínicas de hipotensión intensa. Las situaciones clínicas más frecuentes en las que esto ocurre son shock hipovolémico, sepsis intensa y eclampsia del embarazo (véase pág. 382). Macroscópicamente, la necrosis se limita a la parte externa de la corteza renal que, en la fase aguda, es pálida y con hemorragias focales. Esta enfermedad produce insuficiencia renal aguda y, dado el tipo de lesión y su extensión, no es posible la recuperación funcional. El mecanismo de la necrosis es desconocido, aunque se cree que juega un papel importante el espasmo difuso de los vasos sanguíneos renales como precipitante de la lesión isquémica.

La coagulación intravascular puede precipitar una insuficiencia renal

Al producirse una coagulación intravascular diseminada (véase pág. 297) se forman trombos de fibrina y se produce una hemólisis intravascular de glóbulos rojos. Esto ocurre sobre todo en la septicemia, pero también en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (véase pág. 62). En el riñón se produce una oclusión de los capilares glomerulares renales por trombos de fibrina/plaquetas. Ciertos factores procedentes de las plaquetas degranuladas estimulan la proliferación del mesangio y puede producirse una necrosis glomerular, que causa insuficiencia renal aguda.

Si la insuficiencia renal aguda se asocia con síntomas de coagulación intravascular y hemólisis microangiopática, el síndrome clínico resultante se denomina **síndrome hemolítico urémico**.

ENFERMEDADES GLOMERULARES

El glomérulo es la diana de muchos procesos patológicos, en los que producen una alteración funcional transitoria o permanente

Como componente altamente especializado del sistema circulatorio, responsable de la ultrafiltración, el glomérulo puede ser dañado por: **vasculopatías generalizadas**, sobre todo la hipertensión (véase pág. 322), vasculitis y diabetes mellitus (véase pág. 335); **trastornos inmunológicos**, especialmente aquellos en los cuales se depositan complejos inmunes en las paredes capilares glomerulares, y **depósito de materiales extraños**, por ejemplo, amiloide (véase cap. 23).

El término de **glomerulonefritis** se emplea tradicionalmente para describir un grupo de enfermedades en las cuales la lesión principal es algún tipo de alteración estructural del glomérulo. A pesar del sufijo *-itis,* la mayor parte no se caracterizan por cambios inflamatorios. La lesión glomerular puede ser intensa y provocar una fibrosis permanente, en cuyo caso el túbulo asociado se atrofia. Otras veces, algunas enfermedades producen alteraciones transitorias y, tras su resolución, la nefrona vuelve a funcionar.

Las enfermedades glomerulares se clasifican según el patrón histológico de la lesión observada en la biopsia renal, por tanto, es necesario conocer este aspecto de la histopatología para comprender estas enfermedades. Esta clasificación se complementa con otras de tipo etiológico. En muchos casos no está clara la causa de la glomerulopatía, por lo que algunos tipos se consideran idiopáticos.

El glomérulo posee un número limitado de respuestas histológicas frente a la lesión

El glomérulo consta de cuatro componentes principales (*fig. 15.5*):

- Las **células endoteliales,** que revisten los capilares.
- La **membrana basal glomerular** (**MBG**).
- El **mesangio,** que es el «mesenterio» que sostiene a los capilares, formado por células mesangiales (células conectivas fagocíticas) y material extracelular asociado (matriz mesangial).
- Las **células epiteliales** o «**podocitos**», que forman el revestimiento externo de los capilares. Estas células están en contacto con la superficie externa de la membrana basal a través de una serie de prolongaciones o «pies».

En el hilio vascular del glomérulo las células epiteliales se continúan con las células epiteliales aplanadas que revisten la cápsula de Bowman.

En el glomérulo se observan cinco patrones principales de respuesta frente a la lesión. Combinándolos pueden describirse todos los tipos de glomerulopatías.

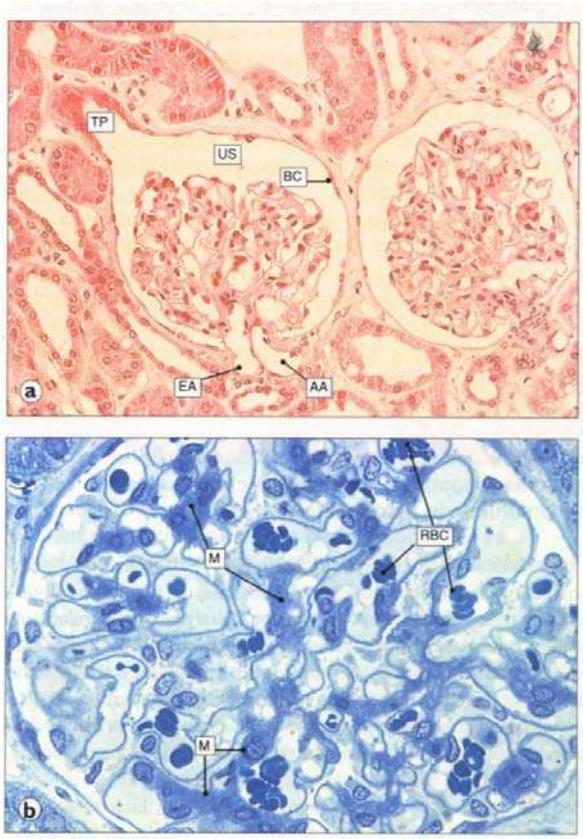


Fig. 15.5 Glomérulo normal.
(a) Parafina H-E.
(b) Resina fina - Azul de toluidina.
Clave: TP - polo tubular; EA y AA - arteriolas eferentes y aferentes; BC - cápsula de Bowman; US - espacio urinario; M - mesangio; RBC - glóbulos rojos en la luz de un capilar glomerular.
El glomérulo posee cuatro componentes principales: células endoteliales, membrana basal, células epiteliales y mesangio.

La **proliferación de las células endoteliales** produce oclusión de las luces capilares, a menudo con presencia de neutrófilos. Esta proliferación reduce el flujo a través del glomérulo, y se asocia a oliguria y uremia.

La **proliferación de las células mesangiales,** que suele ir acompañada de un aumento de la producción de matriz, es típica de muchas glomerulopatías. En algunos casos, puede regresar una vez resuelto el episodio agudo; en otros, la producción de un exceso de matriz mesangial durante años acaba produciendo una esclerosis (hialinización) de todo o parte del ovillo glomerular, con pérdida de luces capilares.

El **engrosamiento de la membrana basal** puede deberse a depósito de una sustancia anormal (complejos inmunes o amiloide), síntesis de nuevo material de la membrana basal, insinuación del citoplasma y la matriz mesangiales, o una combinación de estas causas.

La **necrosis de la pared capilar,** generalmente del tipo de la necrosis fibrinoide (véase pág. 30), se produce en enfermedades con lesión aguda intensa de la pared capilar, por ejemplo, vasculitis necrotizante e hipertensión acelerada (maligna).

La **formación de semilunas** es una reacción importante frente a lesiones intensas de los capilares glomerulares, estimulada por el escape de sangre y fibrina al espacio urinario. Las semilunas se forman al proliferar las células epiteliales que revisten la cápsula de Bowman, comprimen el resto del glomérulo y terminan destruyendo permanentemente toda la nefrona (véase *fig. 15.13*). La presencia de semilunas diseminadas es un signo de mal pronóstico, que se asocia a enfermedad grave y casi siempre rápidamente progresiva.

Las glomerulopatías pueden no afectar a todos los glomérulos de modo uniforme

La mayoría de las glomerulopatías afectan a distintos glomérulos en distinto grado; sólo unas cuantas enfermedades afectan a todos los glomérulos de forma uniforme. Esto explica por qué algunas glomerulopatías producen insuficiencia renal aguda (las que afectan a todos los glomérulos de modo uniforme), mientras que otras producen un síndrome de insuficiencia renal parcial selectivo (enfermedades que afectan a pequeñas zonas en una pequeña parte de los glomérulos). Se ha establecido una nomenclatura uniforme para los diversos tipos de lesión patológica (*fig. 15.6*).

Por tanto, una enfermedad glomerular puede describirse como «global difusa», «segmentaría difusa», «global focal» o «segmentaria focal». La inmensa mayoría son «globales difusas» o «segmentarías focales».

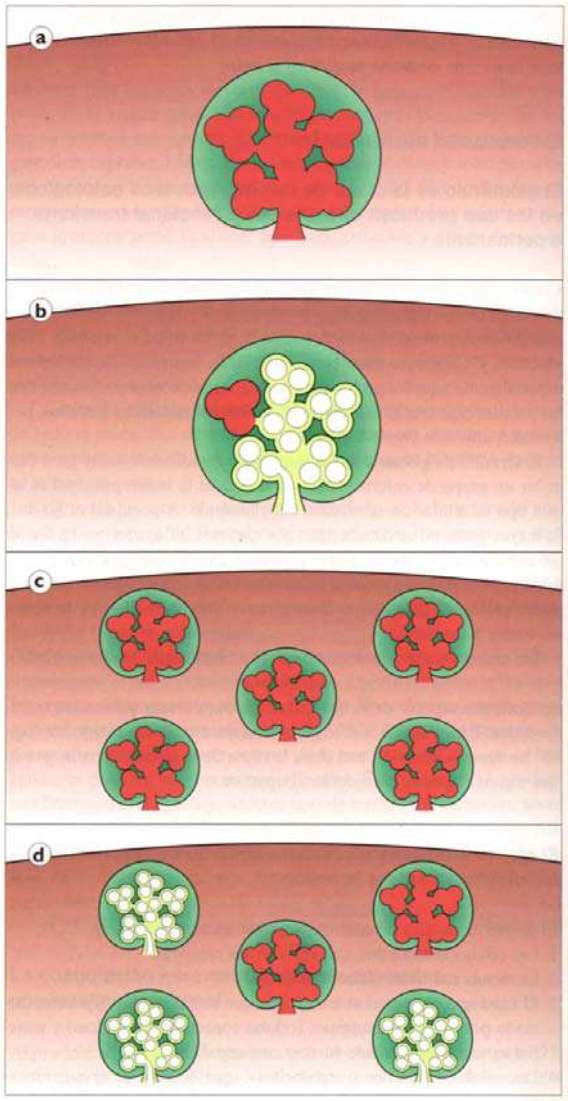


Fig. 15.6 Tipos de glomerulopatía.
(a) Global: afecta a todo el glomérulo de manera uniforme.
(b) Segmentaria: afecta a un solo segmento glomerular, y respeta todos los demás.
(c) Difusa: afecta a todos los glomérulos de ambos riñones.
(d) Focal: afecta a parte de los glomérulos, pero no al resto.

Mecanismos inmunológicos de las glomerulopatías

Muchas glomerulopatías se deben a lesión inmunológica, a través de tres mecanismos principales:

1. **Complejos inmunes circulantes:** Es el tipo más frecuente de enfermedad inmunológica. Los complejos inmunes que circulan en la sangre son atrapados o se depositan en la membrana glomerular, el mesangio, o ambos. El tipo de glomerulopatía depende de la naturaleza, cantidad y distribución de los complejos inmunes y el tipo de reacción frente a su presencia (proliferación celular, necrosis y engrosamiento de la membrana). En algunos casos no se conoce la causa de los complejos inmunes circulantes (p. ej., respuesta frente a una infección reciente o un tumor), y en otros se indetermina.

2. **Atrapamiento de antígenos circulante.** Se supone que en algunas enfermedades un antígeno circulatorio es atrapado en el glomérulo, donde posteriormente se le unen anticuerpos circulantes. Se cree que esto ocurre en algunos casos de una enfermedad autoinmune, el lupus eritematoso sistémico (LES) (véase pág. 496), en el cual ADN libre en sangre queda atrapado en la MBG, donde es atacado por anticuerpos anti-ADN. También se cree que ocurre en casos de hepatitis B viral, en los que se deposita ADN viral en la membrana basal glomerular, donde favorece la formación de complejos inmunes.

3. **Anticuerpos anti-MBG:** En casos raros de lesión inmunológica existen autoanticuerpos dirigidos frente a un componente de la MBG (enfermedad anti-MBG). Esto ocurre en el síndrome de Goodpasture en el cual hay anticuerpos que lesionan directamente la membrana basal (véase pág. 332). La naturaleza del antígeno implicado a podido se determinada. El colágeno tipo IV, uno de los componentes principales de la membrana basal, no esta formado por una sola proteína, sino por una familias de cinco cadenas (denominadas α1- α5), por lo menos, cada una con un dominio no colágeno. El antígeno del síndrome de Goodpasture es el dominio no colágeno de la cadena de colágeno Tipo IV α3, que es la diana de los anticuerpos anti-MBG en los pacientes con **síndrome de Goodpasture**.

En algunas de estas glomerulopatías inmunológicas se produce una activación secundaria del complemento, que atrae neutrófilos y activa el sistema de la coagulación.

En otros tipos no se conoce cuál es la causa de la reacción celular frente a los complejos inmunes.

Al estudiar las enfermedades renales es importante identificar la localización, el tipo y el patrón de complejos inmunes y complemento dentro del glomérulo mediante inmunohistoquímica y estudio con el microscopio electrónico. Los diferentes patrones apuntan a diferentes diagnósticos, que veremos al ocuparnos de los principales tipos de glomerulonefritis.

La biopsia renal

El diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades renales ha avanzado mucho con el empleo habitual de la punción-biopsia renal percutánea.

La punción-biopsia se realiza con anestesia local y control radiológico. Se obtiene un cilindro de tejido renal de 2 cm de longitud por 0,2 cm de anchura.

Se realiza un **examen histológico** de los glomérulos y los túbulos para identificar alteraciones estructurales y caracterizar los tipos de lesión glomerular, tubular e intersticial.

Es necesario un **examen inmunohistoquímico** para identificar inmunoglobulinas y componentes del complemento en las glomerulopatías inmunológicas, y un **examen con el microscopio electrónico** para observar los detalles de la estructura glomerular, incluida la localización de los complejos inmunes en el glomérulo.

Los síntomas clínicos de las glomerulonefritis se relacionan ampliamente con los hallazgos histológicos

Aunque el aprendizaje de los diferentes patrones clínicos relacionados con cada uno de los tipos de glomerulonefritis parece desalentador a primera vista, existen cuatro reglas mnemotécnicas que, aunque no son absolutas, explican la gran mayoría de los casos.

1. La alteración estructural de la MBO (generalmente asociada a engrosamiento) o el depósito de material excesivo en la matriz mesangial producen una pérdida anormal de proteínas por la orina, o **síndrome nefrótico**.
2. Las lesiones glomerulares asociadas a proliferación de las células endoteliales o mesangiales se acompañan de hematuria o **síndrome nefrítico**.
3. Si existe tanto lesión de la membrana basal como proliferación celular, es probable que se presente un síndrome **mixto nefrítico/nefrótico**.
4. Si la lesión glomerular es rápida, se producirán síntomas de insuficiencia renal aguda.

Otro obstáculo conceptual frecuente es el de entender cómo alguien con un síndrome de insuficiencia renal parcial, como un síndrome nefrótico, termina desarrollando una insuficiencia renal crónica total. En la mayoría de las glomerulopatías, la lesión que produce el síndrome nefrótico o nefrítico también produce destrucción glomerular (hialinización), con pérdida de nefronas a lo largo del tiempo. Al destruirse cada vez más nefronas, el síndrome de insuficiencia renal parcial (nefrítico o nefrótico) se convierte en el síndrome de insuficiencia renal total de la insuficiencia renal crónica. Esto se asocia a disminución progresiva del tamaño del riñón, que se convierte en un órgano pequeño y cicatricial, denominado «**riñón terminal**».

TIPOS IMPORTANTES DE GLOMERULONEFRITIS

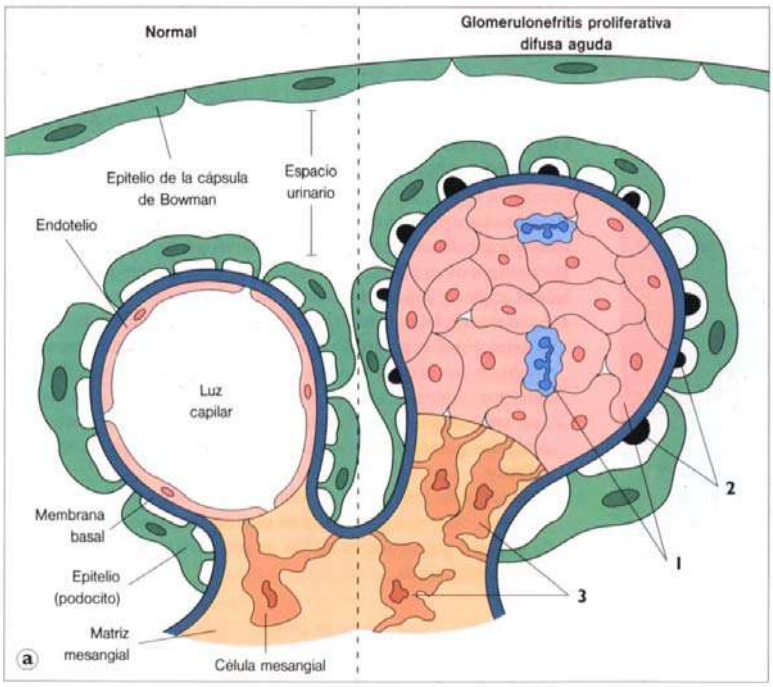
La glomerulonefritis proliferativa difusa aguda suele manifestarse en forma de síndrome nefrítico

La glomerulonefritis proliferativa aguda es una enfermedad global y difusa de los glomérulos. Se debe al depósito de complejos inmunes en los glomérulos, estimulado por una infección previa. Aunque la infección suele ser estreptocócica, diversas infecciones bacterianas, virales y protozoarias también pueden favorecer esta enfermedad.

Histológicamente se observa un aumento de celularidad en el glomérulo, con cuatro características principales (*fig. 15.7*).

- La **proliferación de células endoteliales** produce una oclusión de las luces capilares, con disminución de la filtración glomerular, aumento de la presión arterial y de los niveles sanguíneos de compuestos nitrogenados (urea y creatinina).
- **Presencia de complejos inmunes** en forma de gibas sobre la cara epitelial de la MBG.
- **Presencia de neutrófilos polimorfonucleares** en los capilares.
- **Proliferación celular mesangial leve.**

En niños, la enfermedad suele ser clínicamente leve y transitoria. Al existir proliferación celular, los pacientes presentan síntomas de síndrome nefrítico, con oliguria, hematuria, hipertensión y edema periorbitario. Es necesario un tratamiento de apoyo hasta que se resuelva el síndrome nefrítico, generalmente en unas 36 semanas, al aclararse los complejos inmunes de la MBG. Al resolverse la enfermedad se desprenden las células endoteliales proliferadas, se corrige el aumento de células mesangiales y se abren de nuevo las luces capilares, normalizándose la función renal.



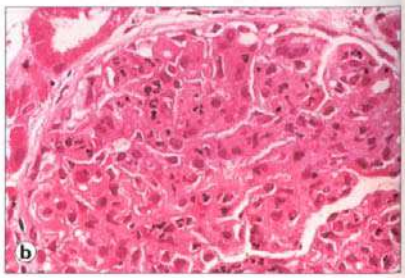


Fig. 15.7 Glomerulonefritis proliferativa difusa aguda.
(a) En la glomerulonefritis proliferativa difusa aguda hay proliferación endotelial con neutrófilos (1), depósitos subepiteliales de inmunocomplejos en forma de giba (2) y aumento de células mesangiales (3). El glomérulo es hipercelular, a causa de la proliferación de células endoteliales y mesangiales. No pueden identificarse luces capilares glomerulares por estar obliteradas debido a la proliferación de células endoteliales. Los depósitos de inmunocomplejos sólo se ven con el microscopio electrónico.

En un pequeño porcentaje de casos la enfermedad no se resuelve totalmente, sino que persiste, con síntomas de **progresión rápida hacia la insuficiencia renal**. Estos casos desarrollan semilunas epiteliales, que comprimen los glomérulos, e insuficiencia renal rápidamente progresiva («glomerulonefritis rápidamente progresiva»). Esto es más frecuente en adultos que en niños. Esta enfermedad se estudia en la página 334.

En algunos casos, raros, se produce una **deterioro lento pero inexorable de la función renal** a lo largo de muchos años. Aunque el paciente parece recuperarse del síndrome nefrítico agudo, el análisis de orina revela proteinuria persistente. Esto se asocia con aumento persistente del mesangio, que no se corrige al hacerlo la proliferación endotelial. Con los años, las células mesangiales producen un exceso de matriz, que termina formando grandes masas hialinas que comprimen los capilares glomerulares y con el tiempo ocupan todo el ovillo vascular. Durante este tiempo, el paciente permanece asintomático, hasta que el aumento de la proteinuria produce un síndrome nefrótico. Cuando este proceso difuso y global ha hialinizado todos los glomérulos, se desarrolla una insuficiencia renal.

Patogenia de la glomerulonefritis proliferativa difusa aguda

La causa más frecuente de la glomerulonefritis difusa aguda es la infección faríngea por *Streptococcus* ß-hemolíticos del grupo A de Lancefield. No todas las cepas producen esta enfermedad, sino que existen las llamadas cepas «nefritogénicas» (tipos 12, 4, 1, 25 y 49 de Griffith). Afectan sobre todo a niños, 1-2 semanas después de la infección primaria. Se forman inmunocomplejos que circulan y son filtrados en el glomérulo. La inmunofluorescencia muestra unos depósitos granulares de IgG y C3 en la MBG y también en el mesangio. Ultraestructuralmente, estos depósitos son localizados bajo el epitelio.

La activación del complemento atrae neutrófilos al glomérulo. Estos se degranulan y lesionan las células endoteliales, lo que estimula su proliferación. La proliferación de las células mesangiales es mediada por factores derivados del complemento y las plaquetas, y se acompañan de aumento de expresión de PDFG y proteínas receptoras de PDGF, en lo que constituye un mecanismo autocrino de proliferación celular.

Si la lesión de los capilares glomerulares es intensa, se produce el paso de fibrina y sangre al espacio de Bowman, donde estimulan la proliferación de las células epiteliales, formando una semiluna que destruye permanentemente el glomérulo. Si el 80% de los glomérulos presenta semilunas, la enfermedad entonces se asocia a progresión rápida, a insuficiencia renal y tiene un mal pronóstico (véase pág. 334).

PUNTOS CLAVE:
Glomerulonefritis proliferativa difusa

- *Producida por inmunocomplejos en el glomérulo, generalmente tras una infección estreptocócica.*
- *Produce síndrome nefrítico, con proliferación del endotelio y del mesangio y reclutamiento de neutrófilos.*
- *La mayoría de los casos se recuperan, pero una pequeña parte pueden progresar rápidamente a insuficiencia renal o desarrollar lentamente una insuficiencia renal crónica.*

La nefropatía membranosa se manifiesta por proteinuria y síndrome nefrótico

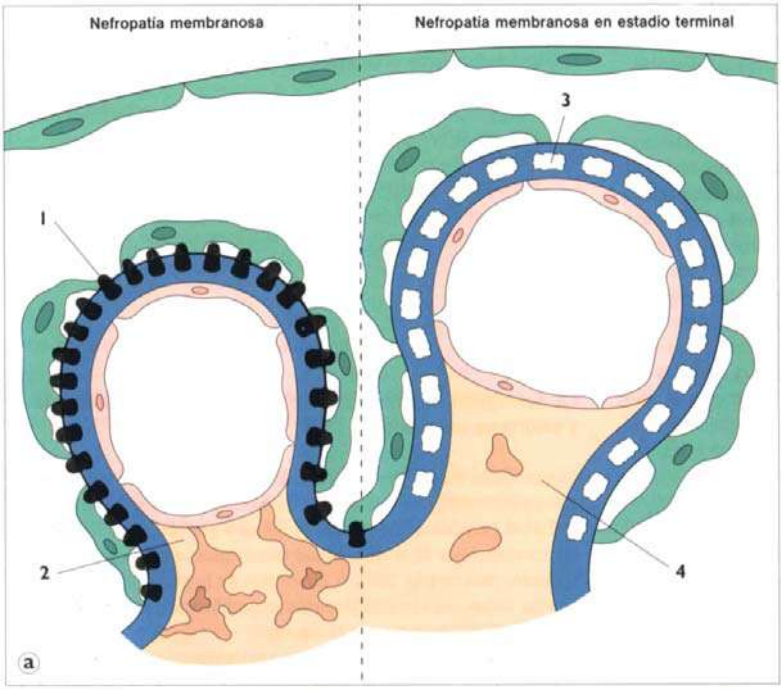
La nefropatía membranosa se caracteriza por la presencia de depósitos de inmunocomplejos en la membrana basal en todos los segmentos de todos los glomérulos, por lo que es difusa y global. La etiología de los inmunocomplejos de la enfermedad membranosa es desconocida (véase el cuadro rosa de pág. 239). A diferencia de la glomerulonefritis proliferativa difusa, no existe inflamación ni proliferación endotelial o epitelial, aunque puede aumentar el mesangio.
La enfermedad pasa por tres fases anatomopatológicas (*fig. 15.8*):

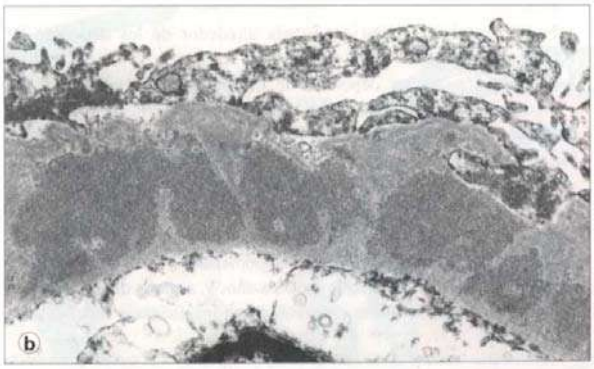
1. Depósito de inmunocomplejos en la cara epitelial de la membrana basal.
2. Nueva membrana basal depositada alrededor de los depósitos de inmunocomplejos.
3. Desaparición de los depósitos de inmunocomplejos, dejando una membrana basal engrosada «en telaraña».

La alteración de la membrana basal la hace anormalmente permeable; deja de retener las proteínas de forma selectiva, por lo que existe proteinuria intensa y **síndrome nefrótico**. Con el tiempo, en los glomérulos anormales aumenta la matriz mesangial producida por las células mesangiales. Esto, junto con el engrosamiento de la membrana provoca una hialinización progresiva de los glomérulos y la muerte de nefronas. Este proceso se da durante muchos años y, a partir de un síndrome nefrótico, el paciente puede desarrollar una insuficiencia renal crónica con uremia.

La historia natural de la enfermedad es variable. De forma aproximada hay remisión en un 25% de los pacientes, otro 25% se estabiliza con proteinuria persistente, y el 50% restante desarrolla insuficiencia renal crónica a lo largo de unos 10 años.

La nefropatía membranosa es una de las causas más importantes de síndrome nefrótico en adultos. Los pacientes pueden dividirse en dos grupos:





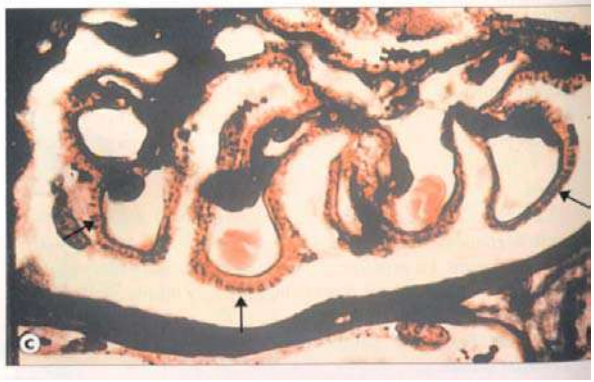


Fig. 15.8 Nefropatía membranosa.
(a) En la nefropatía membranosa hay depósitos electrodensos (subepiteliales) (1) y un ligero aumento del mesangio (2). En fases avanzadas desaparecen los depósitos, dejando una membrana engrosada en «tela de araña» (3) y un aumento de la deposición de matriz mesangial (4).
(b) Electromicrofotografía de una membrana basal engrosada por depósito de complejos antígeno-anticuerpo sobre la cara epitelial de la membrana basal, procedente de un paciente con nefropatía membranosa que presentaba un síndrome nefrótico.
(c) La tinción con metenamina argéntica muestra material en la matriz mesangial y en la membrana basal. En la nefropatía membranosa se deposita material de membrana basal neoformado alrededor de los inmunocomplejos en forma de espículas y puntos en la cara externa de la membrana (flechas).

- En el 80-90% de los casos no hay razón aparente para la formación de inmunocomplejos y se clasifican como nefropatía membranosa primaria o idiopática.
- En el 10-20% de los casos existe alguna razón para el desarrollo de inmunocomplejos, ya que hay antígenos anormales en la circulación.

Infecciosos: hepatitis B, paludismo, sífilis.
Farmacológicos: tratamiento con oro, penicilamina, captopril, heroína.
Asociados a tumores: cáncer de pulmón y linfoma.
LES: el 10% de las manifestaciones renales del lupus son de patrón membranoso.

En algunos casos, si existe una causa reconocible, el tratamiento eficaz de la causa (p. ej., retirada del fármaco o extirpación completa de un tumor pulmonar) va seguido de la remisión espontánea de la nefropatía membranosa.

Patogenia de la nefropatía membranosa

En la nefropatía membranosa se forman inmunocomplejos subepiteliales de los glomérulos (principalmente IgG, con una pequeña cantidad de complemento). En la mayoría de los casos no se logran demostrar inmunocomplejos circulantes en la sangre, y la idea de que se trate de complejos circulantes preformados que son filtrados por el glomérulo parece dudosa en este tipo de enfermedad. Es más probable que los inmunocomplejos se formen *in situ*, al quedar atrapado un antígeno circulante en el glomérulo, con fijación posterior del anticuerpo.

Esta formación *in situ* explicaría que, a diferencia de la glomerulonefritis proliferativa difusa, apenas participe el complemento y no haya respuesta inflamatoria ni proliferativa. La razón precisa por la cual la presencia de inmunocomplejos produce engrosamiento de la membrana basal es, hasta ahora, desconocida.

La membrana basal se hace anormalmente permeable al modificarse su composición. Disminuye el número de regiones polianiónicas, que normalmente «repelen» a las proteínas e impiden su filtración hacia la orina.

Cuando la causa es farmacológica, neoplásica p infecciosa, el tratamiento de la enfermedad subyacente se encarga de eliminar la fuente de antígeno circulante y puede lograr la remisión de la nefropatía.

PUNTOS CLAVE:
Nefropatía membranosa

- *Se observa sobre todo en adultos y es causa frecuente de síndrome nefrótico.*
- *Se debe a la formación de inmunocomplejos en el glomérulo.*
- *La membrana basal está engrosada y es anormalmente permeable.*
- *Produce insuficiencia renal crónica en el 50% de los casos.*
- *El 80-90% son idiopáticas, y el 10-20% son secundarias a antígenos anormales circulantes.*

La glomerulonefritis membranoproliferativa («mesangiocapilar») difusa suele manifestarse como síndrome nefrótico o mixto, nefrítico/nefrótico

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), también llamada **glomerulonefritis mesangiocapilar,** es un tipo de reacción glomerular frente a alteraciones del complemento. Algunas son secundarias a trastornos sistémicos, como LES, endocarditis infecciosa, paludismo y derivaciones LCR-ventriculares infectadas, pero la mayoría son idiopáticas y divididas por sus características clínicas y patológicas en dos tipos (tipo 1 y tipo II), cada uno con su propia patogenia.

Como indica su nombre, los factores habituales en este proceso son **proliferación mesangial y engrosamiento de la membrana basal,** como principales alteraciones estructurales.

- La alteración de la membrana basal es la responsable de la proteinuria o del síndrome nefrótico completo.
- Dado que existe proliferación celular, los pacientes también desarrollan hematuria o un síndrome nefrítico.
- En algunos casos se produce un síndrome mixto nefrítico/nefrótico.

La **GNMP de tipo I** representa el 90% de los casos y afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes. Existe una lobularidad acentuada de los segmentos glomerulares (*fig. 15.9a*), debido a la proliferación de células mesangiales. Los capilares están muy engrosados a causa de los depósitos subendoteliales de inmunocomplejos que contienen IgG o IgN y C3. El engrosamiento se debe también al crecimiento del citoplasma de las células mesangiales entre el endotelio y la membrana basal, con formación de un doble contorno o membrana basal «en vía de tren» (*fig. 15.9b*).

Una variante muy rara de la GNMP de tipo I (denominada a veces tipo III) presenta depósitos en otras partes de la membrana basal.

Típicamente se produce un deterioro progresivo de la función renal a lo largo de unos 10 años, que acaba en insuficiencia renal crónica.

La **GNMP de tipo II** representa el 10% de los casos y también se da en niños y adultos jóvenes. Existe un engrosamiento marcado de la MBG, pero la proliferación mesangial no suele ser tan llamativa como en el tipo I. La manifestación más característica son depósitos densos, continuos, en cinta, dentro de la membrana basal, por lo que también se denomina **enfermedad de los depósitos densos** (*fig. 15.9c*). La inmunohistoquímica muestra que estos depósitos no contienen inmunocomplejos, y que están formados por factor C3 del complemento. La patogenia de esta enfermedad se ha relacionado con la activación de la vía alternativa del complemento (véase cuadro rosa de pág. 330). Algunos casos se asocian a lipodistrofia parcial.

Este tipo tiene mal pronóstico. Produce insuficiencia renal crónica y recidiva con frecuencia en los riñones trasplantados.

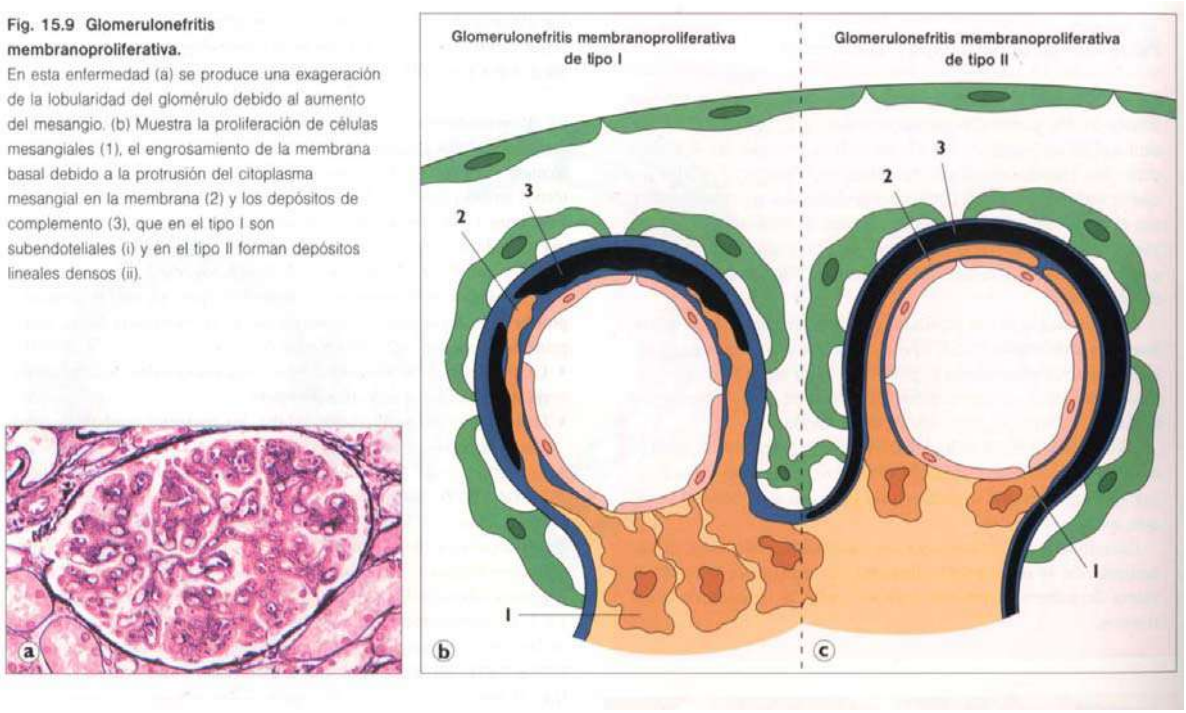


Fig. 15.9 Glomerulonefritis membranoproliferativa.
En esta enfermedad (a) se produce una exageración de la lobularidad del glomérulo debido al aumento del mesangio. (b) Muestra la proliferación de células mesangiales (1), el engrosamiento de la membrana basal debido a la protrusión del citoplasma mesangial en la membrana (2) y los depósitos de complemento (3), que en el tipo I son subendoteliales (i) y en el tipo II forman depósitos lineales densos (ii).

Patogenia de GNP

La glomerulonefritis membranoproliferativa es básicamente el resultado de alteraciones del depósito y la utilización del complemento en el glomérulo.

En la **GNP de tipo I**, el depósito de complemento en la MBG es complementado por un componente de inmunocomplejos, con presencia de complejos circulantes en cerca del 50% de los casos. El principal componente del complemento hallado en los depósitos glomerulares es C3, y las inmunoglobulina puede ser IgG, IgM y, en ocasiones, IgA. La presencia de C1q y C4 en los depósitos apoya la opinión de que la activación de la vía clásica del complemento juega un papel en la patogenia. La activación del complemento hace que se consuma complemento sérico, y los niveles séricos de C3 disminuyen en el 60% de los casos.

En la **GNP de tipo II** no hay inmunocomplejos y los depósitos dentro de C3 en la membrana basal se deben a una activación anormal del sistema de complemento. Esta es mediada por un autoanticuerpo frente a la C3 convertasa, que impide su degradación normal. Normalmente, la C3 convertasa activa el C3, pero su vida media es muy corta. El autoanticuerpo, denominado **factor C3 nefrítico**, estabiliza la C3 convertasa, lo que facilita la activación continua de C3. La ausencia de C1q y C4, componentes precoces de la vía clásica, se explica por la acción directa de la C3 convertasa. La activación del complemento puede producir consumo de complemento sérico y los niveles séricos de C3 están muy disminuidos en la mayoría de los casos. Existe predisposición familiar al desarrollo de esta enfermedad en algunos casos.

PUNTOS CLAVE:
Glomerulonefritis membranoproliferativa

- *Se da sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes.*
- *Puede producir hematuria, síndrome nefrótico o síndrome mixto, nefrítico/nefrótico.*
- *Proliferación mesangial y engrosamiento de la membrana basal. El complemento sérico está bajo.*
- *Idiopática de tipo 1 (90% de los casos); depósito de complemento, generalmente con depósito añadido de inmunocomplejos.*
- *Puede ser idiopática o secundaria a enfermedades sistémicas, p. ej, LES.*
- *Idiopática de tipo II (10% de los casos): activación primaria del complemento en los glomérulos, sin inmunocomplejos. También conocida como «enfermedad de los depósitos densos». Progresa a insuficiencia renal a lo largo de muchos años y tiende a recidivar en los riñones trasplantados*.

La glomerulonefritis segmentaria y focal puede ser primaria o secundaria

En casi todos los casos, la glomerulonefritis focal es también «segmentaría», afectando sólo a algunos lóbulos del ovillo glomerular. En este tipo de reacción, la proliferación celular afecta sólo a un segmento del ovillo glomerular y a una parte de los glomérulos. Al haber proliferación celular, los pacientes tienden a presentar hematuria o síndrome nefrítico con proteinuria. En algunos casos, la glomerulonefritis focal puede ser un estimulo para la formación de semilunas (véase pág. 334).

Esta reacción es producida por varias enfermedades diferentes, que pueden dividirse en dos grupos: **tipos primarios** (enfermedad mesangial IgA y síndrome de Goodpasture), y tipos asociados a otras enfermedades sistémicas y clasificados como glomerulonefritis segmentaría y focal **secundaria**. Para la evaluación de estos casos son imprescindibles el microscopio electrónico y la inmunohistoquímica, con el fin de confirmar la presencia de los depósitos de inmunocomplejos característicos de cada tipo.

De los tipos primarios, la enfermedad **mesangial IgA (de Berger)** es la causa más frecuente de glomerulonefritis en adultos. Generalmente se manifiesta por hematuria recurrente o proteinuria persistente. En una pequeña parte de los casos se produce un síndrome nefrítico.

Se produce una proliferación segmentaría y focal del ovillo glomerular y el microscopio electrónico muestra depósitos de IgA en el mesangio y en la unión entre éste y la membrana basal (paramesangiales). La proliferación del ovillo glomerular va seguida de un depósito de matriz mesangial y, finalmente, de esclerosis del segmento lesionado (*fig 15.10*). Alrededor del 25% de los pacientes evolucionan a insuficiencia renal crónica a lo largo de muchos años, cuando el número de segmentos glomerulares lesionados es suficiente para producir esclerosis glomerular y muerte de las nefronas.

La patogenia de la enfermedad es desconocida. La IgA que se deposita en el mesangio procede casi con toda seguridad de la médula ósea y no de las mucosas. Por tanto, es poco probable que sean las alergias mucosas crónicas los que predispongan a esta enfermedad, como se afirmaba.

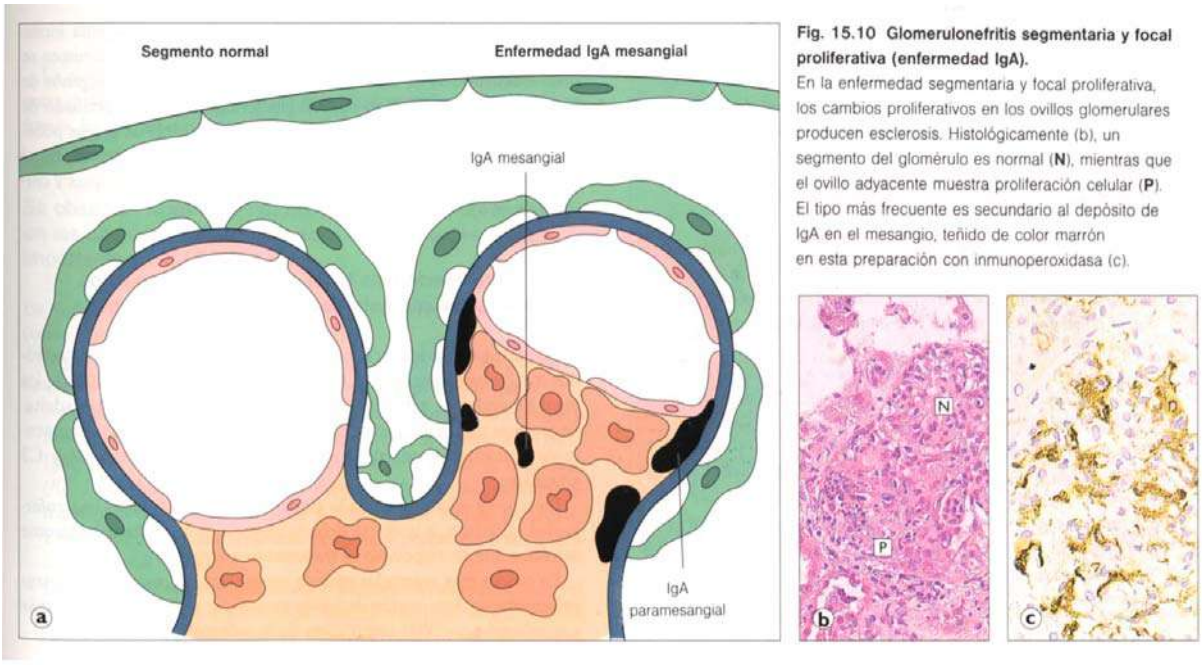


Fig. 15.10 Glomerulonefritis segmentaria y focal proliferativa (enfermedad IgA).
En la enfermedad segmentaria y focal proliferativa, los cambios proliferativos en los ovillos glomerulares producen esclerosis. Histológicamente (b), un segmento del glomérulo es normal (**N**), mientras que el ovillo adyacente muestra proliferación celular (**P**). El tipo más frecuente es secundario al depósito de IgA en el mesangio, teñido de color marrón en esta preparación con inmunoperoxidasa (c).

El **síndrome de Goodpasture** es una causa muy rara de glomerulonefritis proliferativa primaria, y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos frente al colágeno de tipo IV en la MBG (antiMBG, véase pág. 325), visibles en forma de depósitos lineales de IgG y C3 mediante inmunohistoquímica. En casos avanzados, los glomérulos están afectados difusamente. Dado que el autoanticuerpo también reacciona con la membrana basal de los alvéolos, se producen igualmente hemorragias pulmonares intraalveolares.

La glomerulonefritis focal proliferativa secundaria, a menudo con necrosis del ovillo glomerular, puede darse en **trastornos del tejido conectivo** como el LES, y se observa una glomerulonefritis segmentaría y focal con necrosis frecuente de ovillos glomerulares en casos de **vasculitis con afectación renal,** por ejemplo, poliarteritis microscópica y arteritis de Wegener. Otros tipos secundarios se dan en la endocarditis infecciosa y en la nefritis de Henoch-Schönlein.

La **endocarditis infecciosa** se asocia a glomerulonefritis segmentaría y focal en un 20% de los casos. Existe proliferación segmentaría asociada con depósitos de inmunocomplejos, y a menudo se observa necrosis.

La **nefritis de Henoch-Schönlein** suele aparecer en la infancia asociada a otros síntomas de la enfermedad de Henoch-Schönlein, como púrpura cutánea, artralgias y dolor abdominal; la nefritis se manifiesta en forma de hematuria. Se observa la existencia de IgA en los glomérulos afectados.

PUNTOS CLAVE:
Glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal

- *Hay varias enfermedades diferentes que producen el mismo patrón de respuesta, en el cual algunos segmentos de muy pocos glomérulos presentan proliferación celular. Es necesario el estudio con el microscopio electrónico y la inmunohistoquímica para distinguirlas.*
- *Produce hematuria o proteinuria persistente o síndrome nefrítico.*
- *La enfermedad mesangial IgA es el tipo primario más frecuente y produce insuficiencia renal progresiva a lo largo de muchos años.*
- *Además de los tipos primarios, hay tipos secundarios a enfermedades sistémicas.*
- *La enfermedad de Goodpasture es producida por anticuerpos antiglomerulares.*
- *Las causas secundarias son endocarditis infecciosa, vasculitis y conectivopatías*.

En algunos tipos de glomerulonefritis proliferativa segmentaría y focal, la necrosis del ovillo estimula la formación de semilunas, sobre todo en el síndrome de Goodpasture y en los casos secundarios a otras enfermedades.

La enfermedad de cambios mínimos es una causa frecuente de síndrome nefrótico en la infancia

La enfermedad de cambios mínimos afecta sobre todo a niños menores de 6 años, en los cuales origina proteinuria y un síndrome nefrótico. En adultos es más rara, aunque representa un 1025% de los casos de síndrome nefrótico.

Su característica principal, y la que le da nombre, es que con el microscopio fotónico no se observa nada anormal en los glomérulos. Con el microscopio electrónico se observa fusión de las prolongaciones de los podocitos (*fig. 15.11*). No se ven inmunocomplejos ni depósitos. Los túbulos pueden presentar acumulación de lípidos en las células de revestimiento, lo que dio origen a la antigua denominación de **nefrosis lipoidea**, que aún se utiliza en ocasiones.

El tratamiento con esteroides suele lograr la remisión de la enfermedad en 2 semanas, aunque con frecuencia ésta recidiva al suspender los esteroides.

La respuesta al tratamiento esteroideo sugiere una patogenia inmunológica, y se ha propuesto que la enfermedad de cambios mínimos se debe a anticuerpos no fijadores de complemento frente a antígenos de las membranas celulares del epitelio glomerular. El estudio detallado de la membrana basal ha mostrado que sufre una pérdida de cargas polianiónicas, lo que provoca incapacidad de retención de proteínas. En el adulto, esta enfermedad se ha asociado a tumores como linfomas y carcinomas de células renales.

La glomeruloesclerosis focal es la causa de muchos casos de síndrome nefrótico y su pronóstico es malo

La glomeruloesclerosis focal es una causa frecuente de síndrome nefrótico o proteinuria persistente. Numéricamente representa un 10% de los casos de síndrome nefrótico en la infancia y un 20% en la edad adulta. Se produce una hialinización focal de los glomérulos, debido al aumento de la matriz mesangial; la inmunohistoquímica muestra IgM y C3 granulares.

En niños y adultos jóvenes la glomeruloesclerosis focal es una enfermedad idiopática, a la que se debe la mayoría de los casos de síndrome nefrótico que no responden al tratamiento esteroideo.

En edades más avanzadas aparece como trastorno secundario a otras enfermedades. Este patrón de lesión glomerular se asocia cada vez más a la infección por VIH como parte de la nefropatía por VIH.

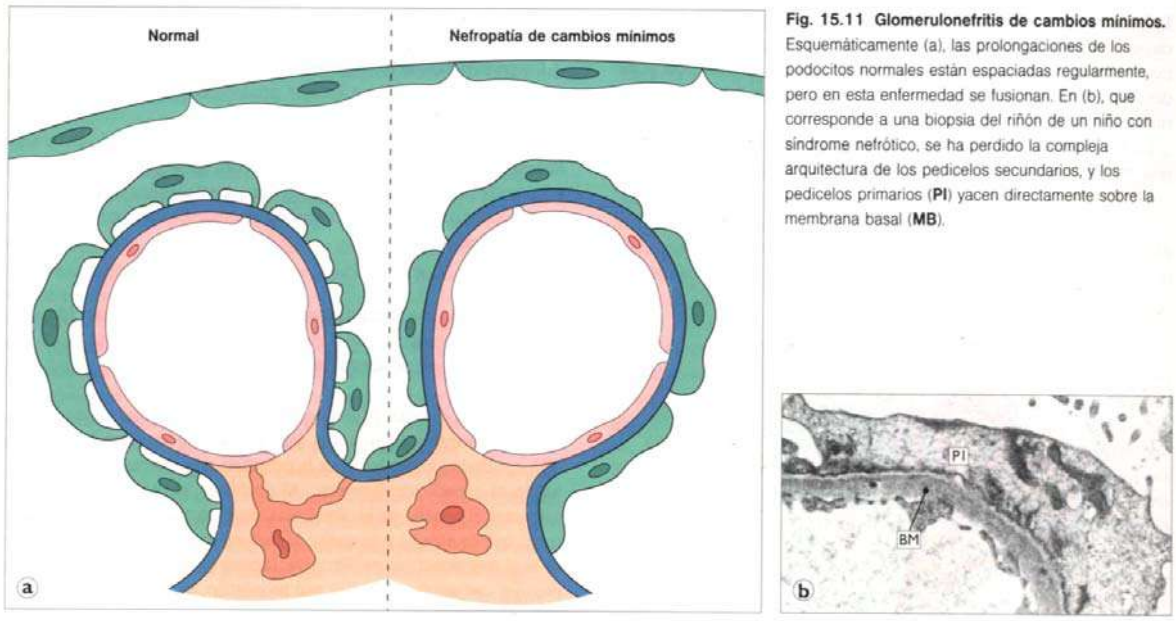


Fig. 15.11 Glomerulonefritis de cambios mínimos. Esquemáticamente (a), las prolongaciones de los podocitos normales están espaciadas regularmente, pero en esta enfermedad se fusionan. En (b), que corresponde a una biopsia del riñón de un niño con síndrome nefrótico, se ha perdido la compleja arquitectura de los pedicelos secundarios, y los pedicelos primarios (**PI**) yacen directamente sobre la membrana basal (**MB**).

La glomeruloesclerosis focal tiene mal pronóstico. La enfermedad progresa durante años, con hialinización de los glomérulos y pérdida de nefronas, hasta que se produce una insuficiencia renal crónica.

Se observan lesiones inmunológicas de los glomérulos en las conectivopatías sistémicas, de las cuales la más importante es el LES

En varios trastornos del tejido conectivo se observan glomerulopatías (véase cap. 23), pero sobre todo en el LES.

El glomérulo puede sufrir varios tipos de alteración en el LES, remedando los diversos patrones de glomerulonefritis primaria, como:

- **Nefropatía membranosa difusa.** Este patrón es similar a la nefropatía membranosa normal, pero se caracteriza por la presencia de IgG, IgM, IgA, C3 y Clq (es decir, que la «casa» está llena de depósitos) (*fig. 15.2*). Además, puede haber depósitos de inmunocomplejos intramembranosos, subendoteliales y mesangiales menos llamativos. Este patrón se asocia a síndrome nefrótico y progresión lenta a insuficiencia renal crónica.
- **Glomerulonefritis mesangial difusa o membranoproliferativa,** generalmente con grandes depósitos de inmunocomplejos subendoteliales (sobre todo, C3 y algo de IgG). También puede haber depósitos intramembranosos y mesangiales. Este patrón va seguido de progresión rápida a insuficiencia renal.
- **Glomerulonefritis proliferativa segmentaria** con proliferación mesangial segmentaria y a menudo necrosis fibrinoide del ovillo glomerular; este patrón se asocia a hematuria, proteinuria y progresión lenta.
- La **esclerodermia sistémica** (**esclerosis sistémica progresiva**) puede asociarse a necrosis fibrinoide de las arteriolas aferentes y de algunos segmentos del ovillo glomerular. Las arterias pequeñas y las arteriolas grandes muestran un típico **engrosamiento «en capas de cebolla»** de la íntima, similar al que se observa en la hipertensión maligna o acelerada.

La **poliarteritis nodosa,** al afectar a grandes arterias, produce múltiples infartos pequeños en el riñón: la **poliarteritis nudosa microscópica** afecta a arteriolas y ovillos glomerulares, y produce infartos de glomérulos enteros o segmentos, visibles en forma de necrosis fibrinoide.

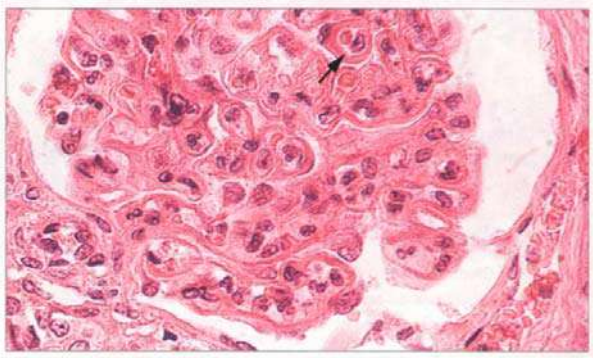
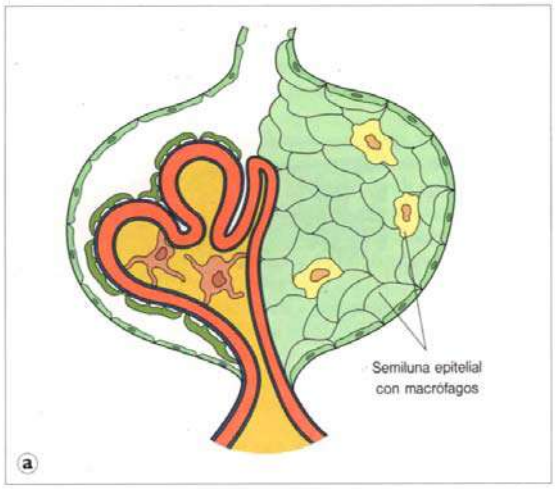


Fig. 15.12 Nefropatía lúpica. Este patrón de glomerulopatía lúpica es similar a la nefropatía membranosa, formándose lesiones en alambre.

La **granulomatosís de Wegener** (véase pág. 138) afecta a los riñones en el 90% de los casos, en los que produce insuficiencia renal rápidamente progresiva, con síndrome nefrítico.

La **artritis reumatoide** afecta al riñón especialmente cuando existe amiloidosis asociada (véase pág. 508) y, a veces, en casos de lesión tubular provocada por el tratamiento (p. ej., oro, penicilamina). En ocasiones, los pacientes desarrollan una vasculitis reumatoide, que puede dar lugar a necrosis glomerular.



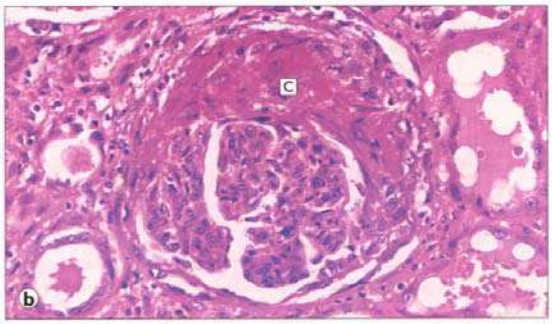


Fig. 15.13 Glomerulonefritis con semilunas.
(a) La semiluna epitelial de crecimiento rápido comprime el ovillo glomerular, que puede presentar signos de glomerulonefritis proliferativa focal, necrosis segmentaria del ovillo, glomerulonefritis mesangiocapilar o glomerulonefritis proliferativa aguda. (b) A veces puede observarse fibrina dentro de la semiluna epitelial (**C**).

La formación de semilunas epiteliales es una reacción ante alteraciones graves del ovillo glomerular y se caracteriza por progresión rápida

Una semiluna epitelial es una proliferación de las células epiteliales que revisten la cápsula de Bowman (*fig. 15.13a*). Se cree que la proliferación epitelial es estimulada por la presencia de proteínas séricas y fibrina en el espacio de Bowman. Al proliferar las células epiteliales y aumentar el tamaño de las semilunas, éstas comprimen el ovillo glomerular, que se encoge y se vuelve afuncional (*fig. 15.13b*). En el estudio de la glomerulonefritis proliferativa, la presencia de gran número de glomérulos con semilunas indica mal pronóstico, generalmente con rápida progresión a insuficiencia renal.

La formación de una semiluna epitelial que aumenta de tamaño es una reacción inespecífica frente a lesiones graves del ovillo capilar glomerular, caracterizadas por necrosis capilar y proliferación de células en el glomérulo. En la *figura 15.14* se recogen las principales enfermedades que provocan formación de semilunas. Éstas no forman, por tanto, parte de la nefropatia membranosa, en la que no existen reacciones celulares. Una vez establecida la formación de semilunas, sólo puede determinarse el tipo de alteración glomerular subyacente en los glomérulos donde todavía no se ha formado ninguna.

Semilunas glomerulares

Glomerulonefritis difusas
Glomerulonefritis proliferativa difusa aguda
Glomerulonefritis mesangiocapilar difusa
Glomerulonefritis de patrón difuso del síndrome de Goodpasture
Glomerulonefritis segmentarias focales
Nefritis de Henoch-Schönlein.
Poliarteritis nudosa y arteritis de Wegener
Esclerodermia renal aguda
Nefritis lúpica segmentaria

Fig. 15.14 Causas de formación de semilunas.

El riñón terminal, que es pequeño y retraído, puede ser causado por muchas enfermedades

Cuando se han perdido nefronas a causa de una enfermedad glomerular o vascular, y se ha desarrollado una insuficiencia renal crónica, el riñón se empequeñece y contrae.

Macroscópicamente, los riñones afectados son pequeños y su superficie externa es granular, como consecuencia de una cicatrización fina por hialinización de las nefronas. El sistema pielocalicial es normal, lo que sirve para diferenciarlo de los riñones terminales secundarios a pielonefritis crónica (véase pág. 337). Histológicamente se observa hialinización glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

El término de **glomerulonefritis crónica** se aplica a pacientes con insuficiencia renal crónica cuyos riñones son pequeños y están contraídos, y en los que todos los glomérulos están hialinizados. Dado que todos los glomérulos renales están destruidos, no es posible descubrir la causa.

Es probable que muchos pacientes que en el momento del diagnóstico presentan insuficiencia renal terminal y hialinización de la mayoría de los glomérulos, padezcan una enfermedad mesangial IgA.

DIABETES Y AMILOIDOSIS

La diabetes mellitus afecta con frecuencia al riñón

Los pacientes con diabetes mellitus presentan nefropatías con frecuencia, y la monitorización de la función renal es importante en el seguimiento.

Actualmente, la diabetes es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal terminal. La nefropatía asociada a la diabetes puede dividirse en tres tipos: complicaciones de la vasculopatía diabética, glomerulopatía diabética y aumento de la progresión a infecciones y a necrosis papilar.

La diabetes aumenta la gravedad de la aterosclerosis en arterias grandes, pequeñas e intermedias, por lo que favorece a la isquemia renal. Además, la diabetes produce una arteriolosclerosis hialina en las arteriolas aferentes, que provoca una lesión glomerular isquémica.

La **glomerulopatía diabética** consiste en un engrosamiento difuso de la membrana basal de los capilares glomerulares (*fig. 15.15a*), que provoca una aumento de la permeabilidad, proteinuria y, en ocasiones, síndrome nefrótico. En la superficie glomerular pueden verse lesiones exudativas secundarias a la combinación del aumento de permeabilidad de la membrana basal engrosada y de una alteración del mesangio, en forma de masas de fibrina rojiza coagulada (capuchones de fibrina) (*fig. 15.15b*). Los cambios mesangiales provocan una formación excesiva de matriz mesangial. Inicialmente, esto se produce de manera uniforme en todo el glomérulo (**glomerulosclerosis difusa diabética**), pero posteriormente lo hace en forma de esferas laminadas, conocidas como **nódulos de Kimmelstiel-Wilson (glomerulosclerosis nodular diabética)** (*fig. 15.15c*).

La glomerulosclerosis diabética produce hialinización glomerular progresiva, con obliteración de las asas capilares y muerte de nefronas individuales. Con los años se desarrolla una insuficiencia renal crónica.

Otra manifestación renal de la diabetes es la **predisposición a infecciones bacterianas**. La pielonefritis aguda es una complicación importante y frecuente de la diabetes mellitus, secundaria a la inmunosupresión relativa observada en los diabéticos, junto con la disminución de la función de los neutrófilos.

Otra manifestación es la **necrosis papilar**, en la cual los vértices de las papilas se necrosan y pueden ser eliminados con la orina, lo que provoca una insuficiencia renal aguda (*fig. 15.16*). Se asocia con frecuencia a una pielonefritis aguda y se cree que es secundaria a una trombosis inflamatoria de los vasos rectos que irrigan las papilas renales.

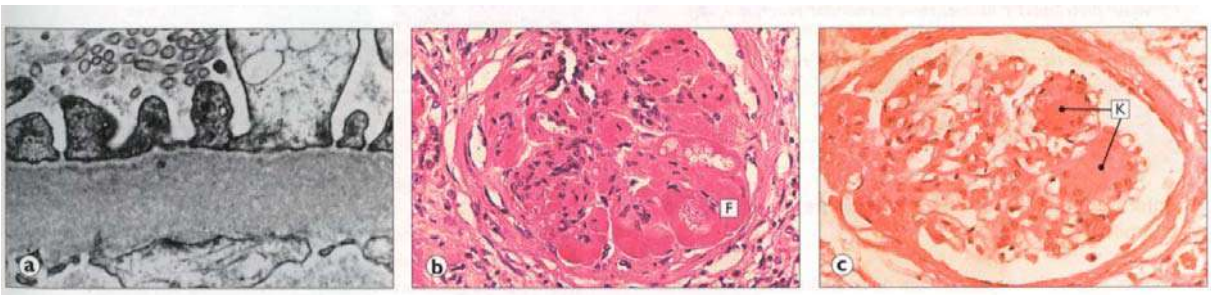


Fig. 15.15 Nefropatía diabética.
(a) Engrosamiento de la membrana basal.
(b) Lesiones exudativas.
(c) Glomerulosclerosis nodular.
La diabetes produce un engrosamiento de la membrana basal, visible con el microscopio electrónico (a). Las lesiones exudativas (b) se observan como material fibrinoide (**F**) en los vértices de las asas capilares glomerulares. En la glomerulosclerosis nodular (c) se forman zonas hialinas redondeadas en los glomérulos, denominadas «nódulos de Kimmelstiel-Wilson» (**K**).

Fig. 15.16 Necrosis de las papilas renales.
Las papilas renales (**P**) aparecen pálidas, con una línea que las separa del riñón viable adyacente. Los vértices de las papilas se desprenden posteriormente.

PUNTOS CLAVE:
Nefropatía diabética

- *La isquemia producida por el ateroma afecta a aorta y arterias renales.*
- *La arteriolosclerosis hialina produce isquemia glomerular.*
- *La glomerulosclerosis diabética (de tipos difuso y nodular) produce proteinuria e hialinización glomerular progresiva, que acaba en insuficiencia renal crónica.*
- *Aumento del riesgo de pielonefritis.*
- *Aumento del riesgo de necrosis papilar.*

La enfermedad infiltrativa más importante del glomérulo es la amiloidosis

El riñón es uno de los órganos diana de la amiloidosis, entidad en la que se deposita una proteína fibrilar extracelular en diversos tejidos. Para más detalles, consúltese el capítulo 23. El amiloide se deposita en forma de fibrillas en la MBG y el mesangio. Al depositarse en la membrana basal, ésta se engrosa y aumenta su permeabilidad, por lo que su primer síntoma es la **proteinuria**. Si se deposita mucho amiloide, la pérdida de proteínas aumenta hasta que el paciente desarrolla el cuadro clínico de un **síndrome nefrótico**.

La amiloidosis es una causa importante de síndrome nefrótico en el adulto. La deposición intensa de amiloide en el mesangio, junto con un aumento de formación de matriz mesangial, puede terminar produciendo una expansión del mesangio que comprima el sistema capilar glomerular y provoque **insuficiencia renal crónica.** También se deposita amiloide en las paredes de los vasos intrarrenales, especialmente en las arteriolas aferentes.

PUNTOS CLAVE:
Síndrome nefrótico del adulto

Las principales causas de síndrome nefrótico del adulto son:

- *Diabetes, LES, amiloidosis y otros trastornos sistémicos (40%).*
- *Glomerulonefritis membranosa (20%).*
- *Todos los tipos de glomerulonefritis proliferativa (15%).*
- *Glomerulonefritis de cambios mínimos (10%).*
- *Glomerulonefritis focal (10%).*
- *Glomerulonefritis membranoproliferativa (5%).*

Síndrome nefrótico de la infancia

Las principales causas de síndrome nefrótico en el niño son:

- *Glomerulonefritis de cambios mínimos (60%).*
- *Glomerulonefritis focal (10%).*
- *Todos los tipos de glomerulonefritis proliferativa (10%).*
- *Glomerulonefritis membranoproliferativa (10%).*
- *Glomerulonefritis membranosa (5%).*
- *Secundario a trastornos sistémicos (5%).*

PATOLOGÍA RENAL TUBULAR E INTERSTICIAL

La patología renal tubular e intersticial es la responsable de gran parte de los casos de insuficiencia renal. Las principales causas son infecciones, isquemia y trastornos tóxicos y metabólicos. Las principales enfermedades son la **pielonefritis** (aguda y crónica), la necrosis **tubular aguda** y la nefritis **intersticial** (aguda y crónica).

El tipo más importante y frecuente de inflamación tubulointersticial es la pielonefritis aguda secundaria a infección bacteriana

La pielonefritis aguda se debe a la infección bacteriana por microorganismos que llegan al riñón a través de dos vías:

- **Infección ascendente a partir del tracto urinario inferior** (más frecuente). Los factores que predisponen a este tipo de infección son embarazo, diabetes mellitus, estasis urinario, defectos estructurales del tracto urinario y reflujo de orina de la vejiga a los uréteres (reflujo vesicoureteral).
- **Diseminación hematógena en enfermedades con bacteriemia o septicemia** (inhabitual). Aunque menos frecuente, esta causa parece ser la más probable en ancianos que desarrollan pirexia de origen desconocido, a menudo con escalofríos e insuficiencia renal aguda.

Clínicamente, los pacientes presentan fiebre, escalofríos y dolor en la espalda, a menudo con signos de infección del tracto urinario inferior. El diagnóstico se establece a través del análisis de orina, especialmente mediante cultivo para demostrar el germen responsable. La mayoría de los casos de infección son producidos por *E. coli* y, con menor frecuencia, por otros gérmenes intestinales.

Macroscópicamente, los riñones presentan un número variable de pequeños abscesos corticales blancoamarillentos, generalmente esféricos y menores de 2 mm de diámetro, rodeados a veces por una zona de hiperenemia; los abscesos corticales suelen ser más llamativos en la superficie subescapular, una vez retirada la cápsula (*fig 15.17a*). En la mé4ula, los abscesos tienden a formar líneas blancoamarillentas convergentes hacia la papila. La mucosa pielocalicial aparece hiperémica o recubierta de un exudado fibrinopurulento. Histológicamente, el riñón está localmente infiltrado por neutrófilos (*fig. 15.17b*).

Si no se trata, la infección puede extenderse y producir septicemia por gramnegativos, con shock. En infecciones de gran intensidad, especialmente en diabéticos, puede producirse necrosis papilar renal por trombosis inflamatoria de los vasos rectos que irrigan las papilas. Si la infección se extiende a la grasa perirrenal, puede desarrollarse un absceso perirrenal.

La pielonefritis crónica se caracteriza por inflamación intersticial en relación con grandes cicatrices renales

La pielonefritis crónica es una causa frecuente de insuficiencia renal crónica terminal, de la que es responsable en un 15% de los casos. Se caracteriza por inflamación crónica intersticial y cicatrización, con destrucción de nefronas. Las zonas cicatriciales provocan una distorsión del sistema pielocalicial renal. Puede desarrollarse una hipertensión de origen renal y la lesión vascular resultante (pág. 322) puede agravar la lesión renal.

Hay dos tipos de pielonefritis crónica: la asociada a reflujo y la obstructiva. En la forma más frecuente, la **pielonefritis crónica por reflujo,** el reflujo urinario de la vejiga a los uréteres favorece episodios repetidos de inflamación, que provocan cicatrización. Esto ocurre en la infancia y la enfermedad se manifiesta en adultos jóvenes, con alteración progresiva de la función renal.

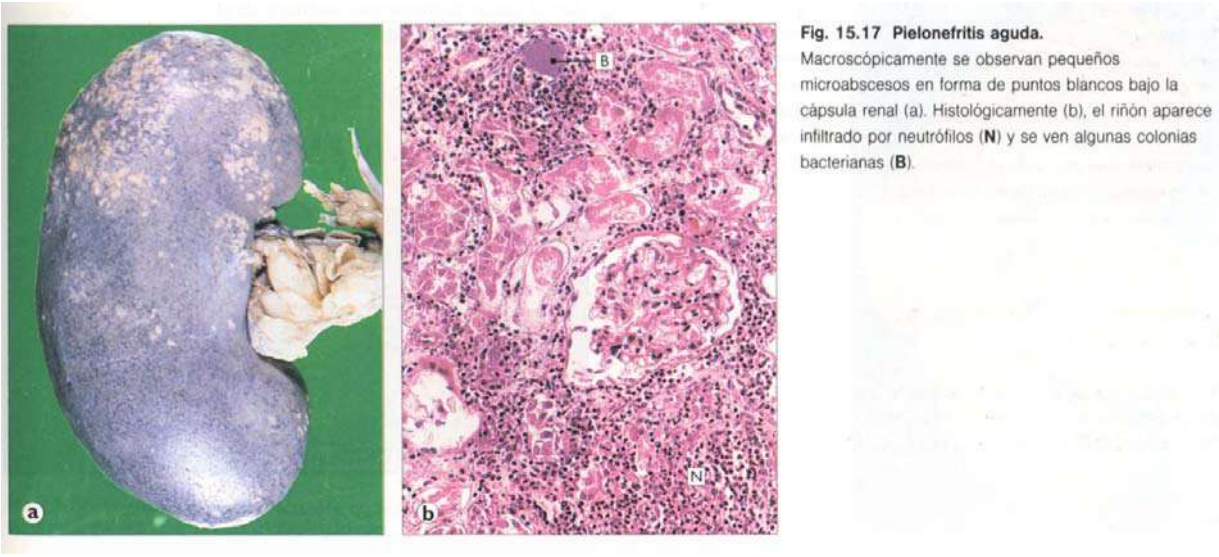


Fig. 15.17 Pielonefritis aguda. Macroscópicamente se observan pequeños microabscesos en forma de puntos blancos bajo la cápsula renal (a). Histológicamente (b), el riñón aparece infiltrado por neutrófilos (**N**) y se ven algunas colonias bacterianas (**B**).

En la **pielonefritis crónica obstructiva** se producen episodios repetidos de infección en un riñón que padece obstrucción del drenaje pielocalicial. La obstrucción, que puede producirse a cualquier nivel del tracto urinario inferior, puede deberse a alteraciones anatómicas o a un cálculo en las vías urinarias.

Los riñones presentan zonas cicatriciales irregulares, deprimidas, de 1-2 cm de tamaño. Las cicatrices se sitúan sobre cálices distorsionados en forma de maza, y se asocian a cicatrización fibrosa de la papila renal. Estas zonas son más frecuentes en los cálices de los polos renales.

Histológicamente, el riñón presenta zonas irregulares de fibrosis intersticial con un infiltrado inflamatorio crónico. Los túbulos pueden estar atróficos o dilatados, y contienen un material proteináceo. Los glomérulos presentan fibrosis periglomerular y pueden estar completamente hialinizados.

La pielonefritis tuberculosa puede destruir todo el riñón

La pielonefritis tuberculosa se caracteriza por un material caseoso blanquecino que ocupa el sistema pielocalicial, con posible afectación unilateral o bilateral (*fig. 15.18*). La infección es inicialmente renal pero, meses o años después, progresa, se abre al sistema pielocacicial y libera bacilos tuberculosos en el tracto urinario inferior. Esto puede ocasionar ureteritis, cistitis y, en el varón, prostatitis y epididimoorquitis tuberculosas.

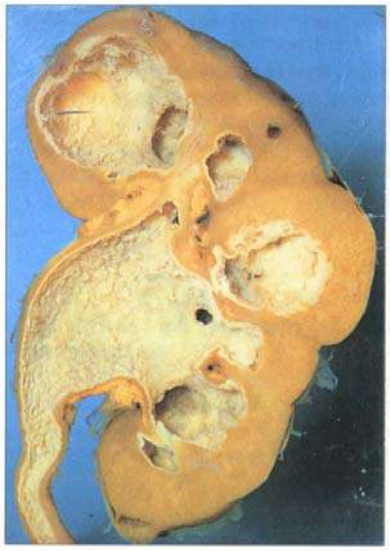


Fig. 15.18 Pielonefritis tuberculosa. El material caseoso llena la pelvis y los cálices renales.

Con el tiempo, la extensión de la inflamación granulomatosa destruye corteza y médula, por lo que en los estadios finales de la enfermedad los riñones están reducidos a masas quísticas de material caseoso parcialmente calcificado; si la afectación es bilateral, se produce una insuficiencia renal crónica.

Este patrón de afectación renal por la TB difiere de la que se observa en la **TB miliar** rápidamente progresiva, en la que el riñón es sólo uno de los muchos órganos que reciben gran número de bacilos tuberculosos, diseminados a partir de una infección pulmonar fulminante. En la TB miliar hay un gran número de pequeños granulomas tuberculosos diseminados por ambos riñones. El paciente suele morir antes de que los granulomas se desarrollen y contengan una gran cantidad de caseína.

La necrosis tubular aguda es una causa importante y frecuente de insuficiencia renal aguda reversible

En la necrosis tubular aguda (NTA) se trata de un trastorno metabólico o tóxico que produce necrosis de las células epiteliales de los túbulos renales. Aunque las células tubulares mueren y se desprenden, su regeneración es posible si se corrige el estimulo lesivo, ya que pueden proliferar células epiteliales tubulares viables que repueblan los túbulos. Esta capacidad regenerativa de las células tubulares permite una función tubular adecuada tras el trasplante renal, pese a que se produce una hipoxia prolongada del injerto.

Hay dos grupos principales de factores etiológicos: isquémicos y tóxicos. La **necrosis tubular isquémica** se debe a falta de perfusión renal. Ésta suele ser secundaria a hipotensión e hipovolemia durante el shock, o a una hemorragia aguda intensa. Situaciones clínicas con alto riesgo de NTA son la cirugía mayor, intensas quemaduras, hemorragias y todas las causas de hipotensión intensa y shock.

Las causas tóxicas de la NTA son raras y se resumen en la *figura 15.19*.

Productos endógenos	Hemoglobinuria y mioglobinuria
Metales pesados	Plomo, mercurio
Disolventes orgánicos	Cloroformo, tetracloruro de carbono
Fármacos	Antibióticos, AINE, ciclosporina
Otras toxinas	Paraquat, fenol, etilenglicol, hongos venenosos

Fig. 15.19 Causas tóxicas de necrosis tubular aguda.

La NTA presenta tres fases.

1. **Fase oligúrica.** Un estimulo lasivo produce necrosis del epitelio tubular renal. Los túbulos renales son obstruidos por células necróticas y la reducción secundaria del flujo sanguíneo glomerular (debido a constricción arteriolar) disminuye el filtrado glomerular. Macroscópicamente, los riñones se encuentran difusamente hinchados y edematosos (*fig. 15.20*). El paciente desarrolla insuficiencia renal aguda y oliguria. Son necesarias medidas de sostén para prevenir la hiperpotasemia y la sobrecarga de líquidos.
2. **Fase poliúrica.** A lo largo de 13 semanas se produce una regeneración del epitelio tubular renal, con eliminación del material muerto por células fagocíticas y con la orina, en forma de cilindros. Al abrirse los túbulos y aumentar el flujo sanguíneo glomerular, el paciente desarrolla poliuria. Esto se debe a que las células tubulares son indiferenciadas y no han desarrollado las especializaciones necesarias para reabsorber electrólitos y agua. Es necesaria la reposición de liquido y electrólitos para compensar las pérdidas urinarias excesivas.
3. **Fase de recuperación.** Las células tubulares se diferencian y se restaura la función renal.

La nefritis intersticial es una enfermedad inflamatoria del intersticio y de los túbulos renales

La nefritis intersticial se caracteriza por inflamación del intersticio, junto con atrofia o lesión tubular. Hay muchas causas, pero la principal de ellas es la exposición a fármacos, especialmente ciertos analgésicos y antibióticos. Con menor frecuencia, agentes físicos, como las radiaciones, producen un patrón similar de lesión tubulointersticial.

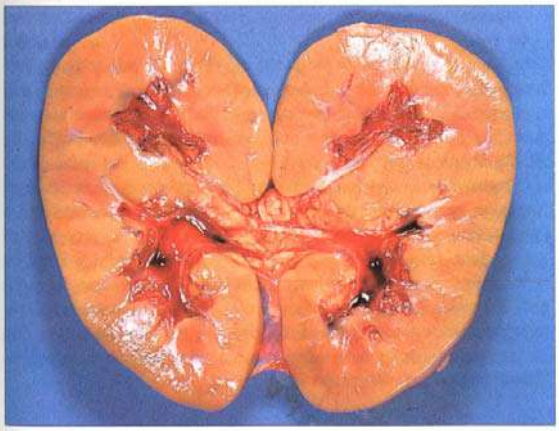


Fig. 15.20 Necrosis tubular aguda.
En la necrosis tubular aguda, los riñones están muy edematosos.

La **nefritis intersticial aguda inducida por fármacos** aparece 23 semanas tras la exposición a un agente causal, con fiebre, hematuria, proteinuria y aumento de la urea en sangre. En algunos casos se desarrolla una insuficiencia renal aguda. Existe edema intersticial, con infiltrado inflamatorio linfocítico y eosinófilo. Los túbulos pueden mostrar degeneración o necrosis epitelial. Se cree que el mecanismo subyacente es una reacción inmunológica frente a los fármacos. Al retirar el agente causal suele producirse una recuperación.

La **nefritis intersticial crónica inducida por fármacos** se caracteriza por insuficiencia renal crónica tras la exposición a un agente causal. Hay fibrosis intersticial, inflamación crónica y atrofia de los túbulos. En muchos casos de nefritis intersticial crónica no se halla la causa, por lo que se consideran idiopáticos.

La **nefropatía por analgésicos** es un tipo de enfermedad tubulointersticial secundaria a la administración de analgésicos, especialmente fenacetina y AINE. También se asocia a necrosis papilar renal. Tras una exposición prolongada al agente causal, los pacientes desarrollan insuficiencia tubular renal con poliuria, acidosis metabólica y, finalmente, insuficiencia renal crónica. La nefropatía por analgésicos se asocia a un mayor riesgo de carcinoma urotelial (véase pág. 346).

La **nefritis por radiaciones** aparece cuando se incluyen riñones en campos de irradiación para el tratamiento de neoplasias malignas. Se produce una hialinización de glomérulos y pequeños vasos, con posterior atrofia tubular isquémica y fibrosis intersticial.

Las alteraciones metabólicas pueden producir lesiones tubulares secundarias

La **nefropatía por uratos** afecta a una pequeña parte de los pacientes hiperuricémicos. Se produce una precipitación de cristales de urato en los túbulos colectores renales, donde causan lesión tubular, inflamación y, posteriormente, cicatrización.

La **nefrocalcinosis** es secundaria a una hipercalcemia persistente. Se producen calcificaciones en el parénquima renal, sobre todo en la membrana basal tubular, con lesión tubular y, posteriormente, fibrosis. Durante el desarrollo de esta enfermedad hay insuficiencia tubular, con aparición de poliuria.

En el **mieloma** (véase pág. 295) se producen cilindros de proteína de Bence-Jones segregada y precipitada en los túbulos renales, con obstrucción física de éstos. En los glomérulos puede depositarse amiloide (véase cap. 23) y, si el mieloma se asocia a hipercalcemia y destrucción ósea, puede haber nefrocalcinosis superpuesta. La urografía con ciertas sustancias de contrastes puede provocar obstrucción tubular aguda e insuficiencia renal.

Trastornos funcionales poco frecuentes de los túbulos

Se han descrito varios trastornos funcionales graves del transporte tubular renal que ocasionan alteraciones metabólicas. Algunos de ellos son adquiridos y secundarios a lesiones tubulares, mientras que otros son trastornos metabólicos hereditarios.

Se observa incapacidad para la reabsorción del agua en la insuficiencia renal crónica, la nefrocalcinosis y la hipopotasemia. También se da en la diabetes insípida nefrogénica (una enfermedad poco frecuente).

El **síndrome de Fanconi** es un trastorno generalizado del transporte tubular renal, con glucosuria, aminoaciduria y acidosis tubular renal. Aunque puede ser primario, generalmente es secundario a enfermedades tubulointersticiales, como la lesión tubular tóxica.

Los **síndromes de aminoaciduria** provocan la excreción de cantidades anormales de aminoácidos con la orina. Esto puede deberse a aumento de sus niveles sanguíneos o a defectos primarios del transporte tubular, como sucede, por ejemplo, en la cistinuria.

La **acidosis tubular renal de tipo I** se debe a una alteración funcional de los túbulos distales, con incapacidad para acidificar la orina. Puede ser adquirida, y se observa en algunas enfermedades tubulointersticiales, o (raramente) hereditaria, por trastorno metabólico.

La **acidosis tubular renal de tipo II** produce una alteración funcional del túbulo proximal, secundaria a un defecto de la reabsorción de bicarbonato. Suele formar parte del síndrome de Fanconi.

El **raquitismo resistente a la vitamina D** es una enfermedad dominante ligada a X y causada por un defecto de la reabsorción tubular del fosfato.

TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal se utiliza cada vez más como tratamiento de la insuficiencia renal terminal. Tras el trasplante pueden producirse varias complicaciones, como trombosis de la anastomosis vascular quirúrgica, que provoca isquemia del injerto; rechazo del trasplante, o recidiva de la nefropatía en el riñón trasplantado, por ejemplo, glomerulonefritis membranoproliferativa.

Hay cuatro tipos de rechazo en el trasplante renal

Los cuatro tipos de rechazo observados en el trasplante renal son: hiperagudo, agudo, acelerado y crónico.

El **rechazo hiperagudo** se produce poco tiempo después de que el órgano empiece a ser perfundido por la sangre del paciente. Toma la forma de una trombosis intravascular diseminada en los pequeños vasos, con necrosis focal e infiltrado neutrófilo. Se debe a anticuerpos preformados del huésped que reaccionan instantáneamente con antígenos del injerto, y antes se debía casi exclusivamente a anticuerpos del receptor frente a sustancias del grupo sanguíneo del donante; por tanto, se debía casi siempre a incompatibilidad de grupo sanguíneo. Más recientemente se debe a la presencia de anticuerpos anti-HLA preformados en la sangre del receptor, formados por exposición previa a transfusiones de sangre o a trasplantes anteriores. Aunque constituyó un problema en los primeros trasplantes renales, ha desaparecido prácticamente desde que se comprueba rutinariamente la posible presencia en el receptor de anticuerpos frente a linfocitos del donante.

El **rechazo agudo** se produce aproximadamente una semana después del trasplante, aunque también puede darse tras la suspensión del tratamiento inmunosupresor. Se denomina «agudo» porque progresa rápidamente. Es mediado por mecanismos humorales y celulares.

- El componente celular del rechazo agudo es mediado por células T que reaccionan frente a antígenos HLA del donante, especialmente de clase II. El injerto es infiltrado por linfocitos, la mayoría de ellos T, que destruyen diversos componentes del injerto, incluidos los túbulos.
- El componente humoral del rechazo agudo se caracteriza por vasculitis con necrosis endotelial, infiltración neutrófila de las paredes vasculares y lesión de íntima y lámina elástica de las grandes arterias del injerto.

La lesión parenquimatosa producida por el rechazo celular agudo suele responder rápidamente al tratamiento inmunosupresor, mientras que la producida por alteración vascular asociada al componente humoral puede ser permanente. El caso típico de rechazo agudo presenta una mezcla de ambos componentes.

El **rechazo agudo acelerado** puede darse en pacientes que han sido trasplantados anteriormente sin éxito y que, por tanto, están sensibilizados frente a antígenos de donante.

El **rechazo crónico** es lento y progresivo, y se produce a lo largo de varios meses. Se debe a una lenta alteración de la tolerancia del huésped, que puede ser causada por una inmunosupresión inadecuada. Histológicamente se observa fibrosis de la íntima en arterias del injerto, con lesiones isquémicas secundarias en el parénquima. El intersticio está infiltrado por células plasmáticas y eosinófilos.

PUNTOS CLAVE:
Complicaciones del trasplante renal

- *Trombosis del injerto vascular.*
- *Recidiva de la enfermedad.*
- *El rechazo hiperagudo (actualmente, infrecuente) se produce inmediatamente después del trasplante. Se debe a incompatibilidad de grupo sanguíneo o a anticuerpos anti-HLA preformados.*
- *El rechazo agudo se produce 23 semanas después del trasplante o tras suspender la inmunosupresión. Se debe a mecanismos humorales y celulares.*
- *El rechazo crónico se produce a lo largo de meses, con pérdida permanente de nefronas.*

TUMORES RENALES

Los tumores benignos renales son generalmente hallazgos casuales de escasa importancia clínica. Los principales tumores renales en adultos son los adenocarcinomas; puede haber tumores metastásicos, pero son raros. Los carcinomas de células transicionales de la pelvis renal se incluyen en la sección de enfermedades del tracto urinario inferior. El otro tumor renal frecuente es el nefroblastoma (tumor de Wilms), que aparece casi exclusivamente en niños pequeños.

Los tumores renales benignos son hallazgos casuales frecuentes

Los tumores renales benignos son hallazgos casuales frecuentes en estudios *post mortem* en un 20% de los pacientes, y también pueden aparecer como hallazgo casual en estudios con técnicas de imagen.

Los **adenomas renales** son tumores epiteliales benignos derivados del epitelio tubular renal. Su aspecto histológico se superpone con el de los carcinomas de células renales, por lo que es muy difícil distinguirlos. Para separar los adenomas de los carcinomas se ha adoptado el limite arbitrario de 3 cm de diámetro. Algunas lesiones pequeñas sospechosas de ser adenomas pueden ser carcinomas y metastatizar.

Los **oncocitomas renales** son tumores epiteliales benignos formados por células grandes con un citoplasma eosinófilo repleto de mitocondrias. Es mejor considerarlos como un tipo de adenoma.

Los **angiomiolipomas** son tumores formados por músculo liso, grasa y anchos vasos sanguíneos. Se asocian a la esclerosis tuberosa (véase pág. 422).

Los **fibromas renales** son tumores benignos muy raros, formados por células fusiformes. Normalmente, su tamaño es de 3-10 mm, no poseen ninguna importancia clínica y suelen localizarse en la médula.

El adenocarcinoma renal es el tumor maligno más frecuente del riñón

El adenocarcinoma renal, derivado del epitelio tubular renal, representa un 90% de los tumores renales malignos en el adulto. Generalmente aparece a partir de los 50 años, y se manifiesta por hematuria y dolor en fosa renal, aunque en ocasiones el primer síntoma es una masa lumbar o una fractura patológica secundaria a una metástasis ósea. Los carcinomas renales se asocian con frecuencia a síndromes paraneoplásicos como hipercalcemia, hipertensión, policitemia o síndrome de Cushing por secreción hormonal ectópica o inadecuada. Los adenocarcinomas renales representan un 3% de todos los carcinomas en el adulto.

Fig. 15.21
Adenocarcinoma renal. Los carcinomas renales aparecen como masas amarillentas (**M**), con zonas de necrosis y hemorragia.

Macroscópicamente, estos tumores suelen ser masas redondeadas, con una superficie de corte amarillenta y zonas de hemorragia y necrosis (*fig. 15.21*). Hay varios patrones histológicos de adenocarcinoma renal, de los que el más frecuente es el de «células claras», cuyas células poseen un citoplasma claro debido a su alto contenido en glucógeno y lípidos (*fig. 15.22*). Los carcinomas tubulares y papilares se caracterizan por la presencia de células epiteliales con citoplasma granular.

El tumor se disemina mediante expansión local (atravesando la cápsula renal hacia la grasa perirrenal) y metástasis hematógenas (a pulmón, hueso, cerebro y otros órganos, a consecuencia de la invasión tumoral de la vena renal). Es típico que los tumores grandes crezcan como un núcleo sólido a lo largo de la vena renal, llegando incluso a la vena cava inferior.

El pronóstico depende del estadio en el momento del diagnóstico: si el tumor no ha sobrepasado la cápsula renal, la supervivencia a los diez años es del 70%; sin embargo, el pronóstico es muy malo cuando hay metástasis.

Etiología y patología molecular del carcinoma renal

La incidencia del carcinoma renal está aumentada en el síndrome de Von Hippel-Lindau (hemangioblastomas familiares del sistema nervioso central, véase pág. 423), que se hereda a través de un gen del cromosma 3.

Existe un tipo familiar raro de carcinoma renal, cuyo gen también se localiza en el cromosoma 3, aunque separado del que produce el síndrome de Von Hippel-Lindau.

La mayoría de los carcinomas renales son esporádicos. Investigaciones recientes han hallado anomalías citogenéticas frecuentes, relacionadas con los diversos subtipos histológicos.

- Los carcinomas de células renales no papilares más frecuentes se caracterizan por la pérdida de secuencias del cromosoma 3p y pérdida de secuencias del cromosoma 14q.
- Los tumores de células renales papilares pueden dividirse en dos grupos: en los adenomas papilares se observa una trisonomía adicionales, por ejemplo, trisonomía 16, 20 o 12, son carcinomas papilares.
- Algunos tumores, conocidos como «carcinomas de células renales cromófobos», muestran una pérdida de varios alelos que no se observan en otros tipos, junto con un reordenamiento del ADN mitocondrial.

Aunque estos hallazgos citogenéticos no parecen tener relación alguna con el estadio, grado o comportamiento biológico de los tumores, están abriendo el camino a una clasificación molecular, en vez de histológica, de este tipo de carcinoma, para tratar de comprender su histología.

Fig. 15.22 Adenocarcinoma renal.
El carcinoma renal de células claras está formado por células vacuoladas uniformes.

PUNTOS CLAVE:
Carcinoma renal

- *El cociente varón:mujer es aproximadamente 3.1.*
- *La incidencia es superior en mayores de 50 años y aumenta con la edad.*
- *Los primeros síntomas son generalmente hematuria, dolor en fosa renal o masa lumbar.*
- *En ocasiones, la primera manifestación es una metástasis ósea cerebral, o policitemia.*
- *Extensión local a la grasa perirrenal a través de la cápsula renal*
- *Extensión linfática a ganglios paraaórticos y a otros.*
- *Diseminación hematógena a pulmones, hueso, cerebro, hígado.*
- *El pronóstico depende del estadio en el momento del diagnóstico; p. ej, los tumores que no han sobrepasado la cápsula renal tienen una supervivencia del 70% a los diez años, pero si hay metástasis en el momento del diagnóstico el pronóstico es muy malo.*

El nefroblastoma es uno de los tumores malignos más frecuentes en la infancia

El nefroblastoma (tumor de Wilms) es un tumor embrionario derivado del metanefros primitivo. Aunque aparece ocasionalmente en adultos, afecta predominantemente a niños pequeños, con una incidencia máxima entre 1 y 4 años.

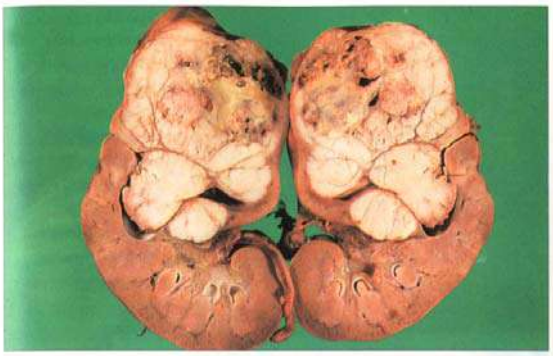


Fig. 15.23 **Nefroblastoma.**
El riñón está ampliamente sustituido por un tumor blanquecino y carnoso.

La primera manifestación del tumor es una masa abdominal o, con menor frecuencia, hematuria. Macroscópicamente, los tumores son masas redondeadas que ocupan gran parte del riñón, blanquecinas, carnosas y sólidas, con abundantes zonas de necrosis (*fig. 15.23*). Histológicamente existen varias combinaciones de cuatro elementos que son: un tejido blastomatoso de células pequeñas primitivas que recuerda al blastoma metanéfrico primitivo, estructuras glomerulares de aspecto inmaduro, túbulos epiteliales y estroma formado por células fusiformes y músculo estriado.

El pronóstico depende de la extensión del tumor en el momento del diagnóstico. La presencia de datos histológicos de anaplasia indica mal pronóstico. Aunque estos tumores crecen con rapidez y con frecuencia están ya diseminados cuando se diagnostican, el tratamiento con radio terapia y quimioterapia intensivas logra una elevada tasa de curaciones.

Patología molecular del tumor de Wilms

El tumor de Wilms parece representar más de una entidad genética. Existen al menos tres genes diferentes que parecen importantes en su etiología. El mejor caracterizado de ellos es el WT1, un gen supresor tumoral del cromosoma 11. las mutaciones de este gen pueden asociarse a ausencia congénita del iris (aniridia), y es probable que el desarrollo del tumor de Wilms siga un modelo «binario» de genes supresores tumorales (véase cap. 6), ya que hay casos en los que ambas copias del gen son defectuosas o faltan.

ENFERMEDADES DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

El tracto urinario inferior se extiende desde los cálices renales hasta el extremo distal de la uretra, y su estructura está adaptada para llevar la orina desde el riñón al exterior, pasando por la vejiga, que sirve de depósito. El tracto urinario inferior está revestido de urotelio (**epitelio de células transicionales**), que es capaz de resistir la sobrecarga osmótica del contacto con la orina.

Hay cuatro tipos principales de enfermedades que afectan al tracto urinario inferior: **infección**, que suele ser secundaria a estasis urinaria, tras obstrucción del flujo; **obstrucción** por oclusión intrínseca o compresión extrínseca; **formación de cálculos**, que suele ser secundaria a estasis urinaria e infección; **formación de tumores**, por ejemplo, neoplasia del epitelio transicional, y **alteraciones del desarrollo**.

INFECCIÓN

Las infecciones del tracto urinario inferior son favorecidas por la obstrucción y la estasis

Las **infecciones del tracto urinario inferior** suelen deberse a bacilos coliformes gramnegativos, por ejemplo, *E. coli* y *Proteus,* que son normalmente comensales del intestino grueso; Las mujeres, por tener una uretra corta, son especialmente propensas a sufrir infecciones ascendentes. En varones, la infección del tracto urinario inferior suele asociarse a alteraciones estructurales de ese tracto y estasis obstructiva. La diabetes mellitus también predispone a la infección.

En la mayoría de los casos, la infección del tracto urinario inferior permanece localizada en uretra y vejiga, pero los gérmenes pueden ascender por el uréter y entrar en el sistema pielocalicial, especialmente si existe una lesión obstructiva. La **uretritis** y la **cistitis bacteriana aguda** pueden producir **ureteritis** y **pielitis** (inflamación de los cálices y de la pelvis renal). De este modo, los gérmenes pueden llegar al parénquima renal y producir una **pielonefritis aguda** con formación de abscesos en médula y corteza renales (véase pág. 337).

Las principales complicaciones de la infección del tracto urinario inferior son pielonefritis aguda y crónica (véase pág. 337), pionefrosis (distensión del sistema pielocalicial por pus, generalmente por infección con obstrucción, a menudo en la unión pelviureteral) y necrosis papilar en infecciones graves, especialmente en diabéticos. Las principales causas de necrosis papilar se recogen en la *figura 15.24*.

Obstrucción del tracto urinario inferior, sin infección
Infección del tracto urinario, con o sin obstrucción
Nefropatía diabética, con o sin infección
Abuso de analgésicos, generalmente asociado a la fenacetina (causa rara desde que se descubrió esta patogenia)
Enfermedad de células falciformes

Fig. 15.24 Causas de necrosis papilar.

OBSTRUCCIÓN

La obstrucción del drenaje urinario del riñón produce hidronefrosis

La obstrucción, una de las consecuencias más importantes de las enfermedades del tracto urinario inferior, puede producirse en cualquier lugar de éste:

- **Pelvis renal** - cálculos, tumores.
- **Unión pelviureteral** - estenosis, cálculos, compresión extrínseca.
- **Uréter** - cálculos, compresión extrínseca (embarazo, tumor, fibrosis).
- **Vejiga** - tumores, cálculos.
- **Uretra** - hiperplasia o carcinoma prostático, válvulas uretrales, estenosis uretral.

Si la obstrucción se localiza en la uretra, la vejiga se dilata y sufre una hipertrofia secundaria de su pared muscular. Esto favorece la formación de divertículos de la mucosa vesical.

Si la obstrucción se sitúa en un uréter, se produce una dilatación de éste (**megauréter**), con dilatación progresiva del sistema pielocalicial renal, que se denomina **hidronefrosis** (*fig. 15.25a*). El líquido que pasa a los conductos colectores no puede vaciarse a la pelvis renal y se produce una reabsorción intrarrenal de líquido. En esta fase, si se alivia la obstrucción, la función renal se normaliza. No obstante, si la obstrucción persiste, se produce atrofia de los túbulos renales, hialinización glomerular y fibrosis. En fases terminales, el parénquima renal se atrofia y la función renal se altera de modo permanente (*fig. 15.25b*). Generalmente, la hidronefrosis terminal sólo se produce en casos de obstrucción ureteral unilateral, ya que la función renal se mantiene gracias al riñón no obstruido. Si la obstrucción es bilateral, como ocurre generalmente en lesiones de la base vesical o de los tejidos retroperitoneales, se desarrolla insuficiencia renal antes de que se atrofien ambos riñones. En la *figura 15.26* se muestran las causas de hidronefrosis.

La obstrucción del tracto urinario también predispone a la infección y la formación de cálculos.

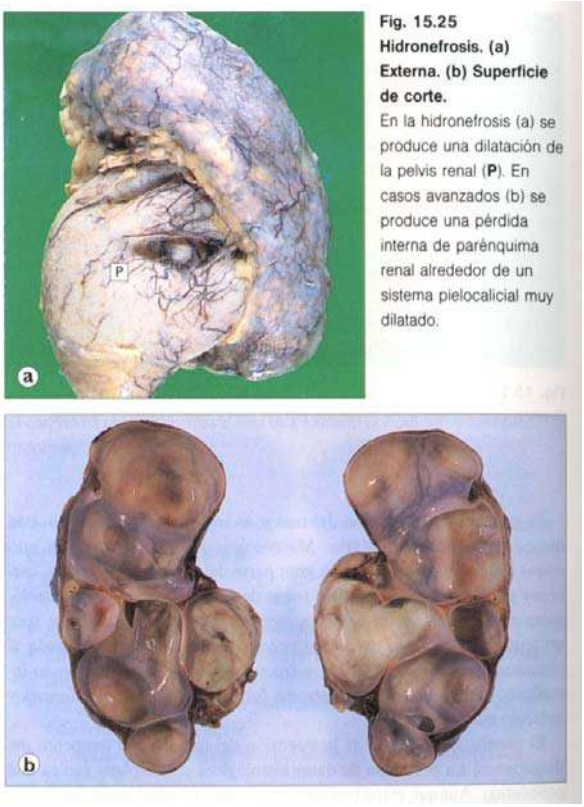


Fig. 15.25 Hidronefrosis. (a) Externa. (b) Superficie de corte.
En la hidronefrosis (a) se produce una dilatación de la pelvis renal (**P**). En casos avanzados (b) se produce una pérdida interna de parénquima renal alrededor de un sistema pielocalicial muy dilatado.

Hidronefrosis

Obstrucción idiopática de la unión ureteropélvica
Compresión extrínseca del uréter (tumor o fibrosis retroperitoneal)
Tumor en pelvis renal o uréter (carcinoma transicional)
Cálculos en el uréter
Alteraciones ureterales congénitas (ureterocele)
Alteraciones patológicas de la base vesical (carcinoma)
Compresión de la uretra prostática (hiperplasia o carcinoma).
Obstrucción uretral (estenosis o válvulas uretrales).

Fig. 15.26 Causas de hidronefrosis.
La hidronetrosis puede ser causada por obstrucción del drenaje renal a muchos niveles.

CÁLCULOS URINARIOS

La mayoría de los cálculos renales están formados por oxalato y fosfato cálcico

Los cálculos urinarios pueden formarse en cualquier parte del tracto urinario inferior (**urolitiasis**), pero son más frecuentes en el sistema pielocalicial y la vejiga. Los dos principales factores que predisponen a la formación de cálculos son el aumento de concentración de solutos en la orina (diuresis escasa o aumento de metabolitos) y la disminución de la solubilidad del soluto en la orina (debido a un pH urinario persistentemente anormal). Favorecen estos factores la baja ingesta de líquidos, la estasis urinaria, la infección persistente del tracto urinario y los trastornos metabólicos primarios.

Los cálculos urinarios más frecuentes, que representan un 80% de los casos, están formados por oxalato o fosfato cálcico. La mitad de los casos se asocian a hipercalciuria idiopática y sólo un 10% de ellos se deben a hipercalcemia. Otros casos pueden deberse a hiperoxaluria, que se asocia a varias entidades, como enfermedad inflamatoria intestinal. El segundo tipo más frecuente de cálculos, que representa un 15% de los casos, son los formados por fosfato magnésico, amónico y cálcico (estruvita). Se asocian a infección del tracto urinario inferior por gérmenes degradadores de la urea, que alcalinizan la orina.

Los cálculos de ácido úrico representan un 5% de los casos y su formación es más probable en enfermedades con hiperuricemia, por ejemplo, gota. No obstante, el 50% de los pacientes con cálculos de ácido úrico no presentan hiperuricemia y se ha sugerido, que el factor predisponente es la producción de una orina ácida.

Los cálculos de cistina son raros y representan menos del 1% de los casos. Se forman en caso de defectos hereditarios del transporte tubular que cause cistinuria.

PUNTOS CLAVE:
<u>Cálculos urinarios</u>

- *Secundarios a aumento de la concentración de solutos en la orina o a disminución de solubilidad de un producto en orina.*
- *Las principales causas subyacentes son infección, estasis y alteraciones metabólicas.*
- *Los más frecuentes son los formados por oxalato y fosfato cálcico, un 10% de ellos debidos a hipercalcemia o hiperoxaluria.*
- *En segundo lugar, los más frecuentes son los cálculos de fosfato triple, originados por infecciones crónicas.*
- *Los cálculos de urato y cistina son infrecuentes*.

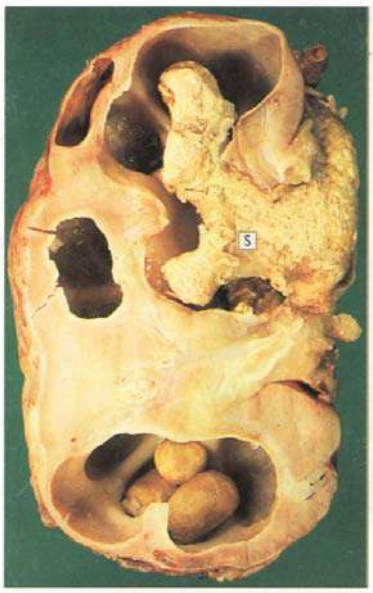


Fig. 15.27 Cálculo renal en asta de ciervo. La pelvis renal está ocupada por un gran cálculo moldeado según sus contornos, que recuerda un asta de ciervo (**S**). El sistema calicial del polo inferior contiene un cálculo redondeado separado.

Los cálculos de diferentes partes del tracto urinario tienen distinto aspecto

Los cálculos formados en diferentes partes del tracto urinario tienen diferente aspecto morfológico. Por ejemplo, los del sistema pielocalicial suelen ser múltiples y pequeños, en forma de gravilla. Sin embargo, ocasionalmente se forman **cálculos en asta de ciervo**, ramificados, por precipitación constante de sales de calcio y adaptación a los contornos del sistema pielocalicial (*fig. 15.27*).

La presencia de cálculos en el sistema pielocalicial favorece la infección persistente de éste, así como pionefrosis y abscesos perirrenales, más el desarrollo de una metaplasia escamosa en el urotelio. En ocasiones puede surgir un carcinoma epidermoide en las zonas metaplásicas.

La mayoría de los cálculos ureterales se forman en la pelvis renal y descienden secundariamente por el tracto urinario. A menudo se acompaña de dolor intenso en fosa renal, llamado **cólico ureteral,** que puede ir asociado a obstrucción ureteral e hidronefrosis.

En la vejiga, los cálculos son generalmente esféricos y laminados, y pueden alcanzar gran tamaño. Los principales factores predisponentes para la formación de cálculos vesicales son la estasis y la infección crónica. La presencia de cálculos vesicales provoca metaplasia escamosa en la vejiga urinaria y puede asociarse al desarrollo de un carcinoma epidermoide.

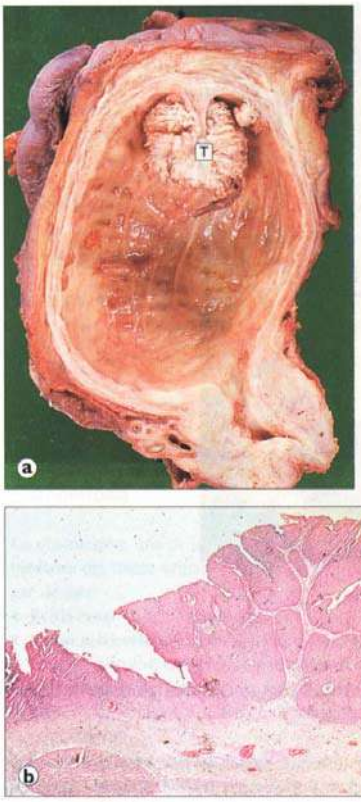


Fig. 15.28 Carcinoma transicional. Se observa un carcinoma papilar de células transicionales que surge de la cúpula vesical (a) en forma de coliflor (**T**). Histológicamente (b), las lesiones están formadas por papilas recubiertas de epitelio transicional.

TUMORES DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Los tumores del tracto urinario inferior derivan de las células transicionales del urotelio

La mayoría de los tumores del tracto urinario inferior se forman a partir del epitelio transicional y su causa principal son agentes ambientales excretados a concentraciones elevadas con la orina (véase el cuadro rosa adyacente). Se produce un cambio general de todo el urotelio, de forma que todas las zonas, desde la pelvis renal hasta la uretra, corren riesgo de desarrollar neoplasias. Por ello son frecuentes los tumores múltiples. Los tumores transicionales son más frecuentes en varones, pero también son relativamente habituales en mujeres.

La mayoría de los tumores derivados del epitelio transicional se localizan en la vejiga y tienen un patrón de crecimiento papilar (**carcinomas transícionales papilares**) (*fig. 15.28*). El epitelio que recubre las papilas oscila entre histológicamente anodino (bajo grado) y citológicamente anormal (grado moderado). Todos los tumores transicionales se consideran carcinomas, por muy anodino que aparezca el epitelio en el examen histológico. Los carcinomas de células transicionales que presentan intensas alteraciones citológicas (alto grado) tienden a no tener patrón papilar, sino que crecen como lesiones sólidas y ulcerativas. Está bien documentado que los pacientes pueden comenzar con un tumor de bajo grado que, con el tiempo, desarrolla atipias citológicas progresivas y se convierte en otro de alto grado.

Fig. 15.29 Carcinoma *in situ* del epitelio transicional. El carcinoma transicional *in situ* es una lesión plana caracterizada por atipias celulares marcadas, sin invasión.

Los carcinomas de células transicionales se clasifican histológicamente en grados I-IV, según su pleomorfismo celular y nuclear, y el número de mitosis. El grado del tumor se relaciona con su comportamiento biológico.

Alrededor del 80% de los tumores son carcinomas papilares de bajo grado no invasivos. Tras su resección, alrededor del 70% de estas lesiones recidivan localmente y, de ellos, un cuarto se convertirá en una lesión de mayor grado y un décimo se hará invasivo.

Alrededor del 20% de los tumores son lesiones invasivas de grado moderado o alto, con un patrón de crecimiento mixto sólido y papilar (invasivo ya en el momento del diagnóstico). Debe distinguirse entre carcinomas transicionales papilares no invasivos y la entidad denominada **carcinoma *in situ* del epitelio transicional**. Macroscópicamente, esta última lesión es plana y rojiza, a menudo con atipias citológicas llamativas, pero sin invasión (*fig. 15.29*). Este tipo de lesión plana y no invasiva tiene una reputación siniestra de conversión en carcinoma invasivo sólido de alto grado.

Cuando son invasivos, los carcinomas transicionales se diseminan por vía local, vascular y linfática. Por estudios, el carcinoma vesical se divide en tumores *in situ,* papilares no invasivos, superficialmente invasivos, invasivos en profundidad y metastásicos.

Los carcinomas transicionales de pelvis renal (*fig. 15.30*), uréter y uretra son histológicamente de naturaleza similar a los de la vejiga. Teniendo en cuenta el concepto de que se produce un cambio general de todo el urotelio en las neoplasias transicionales, el paciente que ha presentado un tumor en un punto del urotelio puede desarrollar un segundo tumor en otra zona del mismo.

Carcinogenésis del carcinoma transicional

Los carcinomas transicionales del tracto urinario inferior pueden desarrollarse tras la exposición a agentes ambientales excretados alta concentración con la orina. Esto ocurre a veces con carcinógenos ocupacionales, por lo que algunos casos de carcinoma transicional se consideran enfermedades laborales y pueden ser motivo de compensación económica. Los principales carcinógenos responsables se asocian a tabaco, tintes de anilina e industria del caucho (fábricas de neumáticos).

En la herencia cromosómica de la mitad de la población están ausentes dos genes de glutatión S transferasa M1 (GSTM1), la enzima que detoxifica normalmente muchos carcinógenos. Diversos estudios han demostrado que el genotipo 0/0 de GSTM1 aumenta el riesgo de desarrollar carcinomas transicionales en aquellos pacientes que están expuestos a los efectos carcinogénicos provocados por el humo del tabaco; se ha calculado que esta frecuente predisposición genética esta detrás de un 25% de los casos de carcinoma transicional.

Estudios de genética molecular han hallado varias alteraciones en el carcinoma transicional. La monosomía y la pérdida del estado heterocigoto para el cromosoma 9 sugiere que falta un gen supresor tumoral determinado en una elevada proporción de los tumores y se está intentando caracterizarlo. En muchos tumores puede observarse una mutación del gen p53 que va asociada a progresión e invasión tumoral. Se ha documentado la expresión anormal de varios oncogenes más, los cuales igualmente están asociados a progresión tumoral.

El carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma de la vejiga son lesiones raras que tienen una etiología especial

Los carcinomas de célalas no transicionales de la vejiga, que representan un 15% de todos los tumores, pueden dividirse en carcinomas epidermoides, adenocarcinomas puros, tumores mixtos (de células transicionales y adenocarcinomas), carcinomas indiferenciados y carcinomas de células fusiformes.

Los carcinomas epidermoides del tracto urinario inferior son más frecuentes en vejiga y pelvis renal. Derivan de un epitelio metaplásico, asociado generalmente a irritación crónica por un cálculo. En zonas endémicas, una causa importante de metaplasia escamosa y carcinoma es la **esquistosomiasis**.

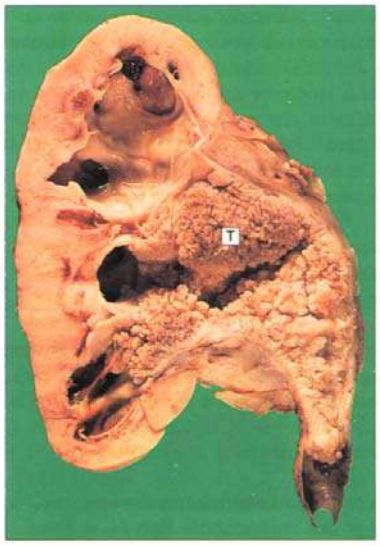


Fig. 15.30 Carcinoma transicional de la pelvis renal. Este carcinoma transicional papilar (**T**) ocupa la pelvis renal, con dilatación de los cálices renales a causa de la obstrucción urinaria.

Los **adenocarcinomas** vesicales son raros, pero aparecen sobre todo en la cúpula, donde se cree que derivan de tejido glandular persistente en restos del uraco. En algunos casos, estos tumores se diseminan a lo largo de un tracto residual hasta el ombligo. La extrofia vesical, una anomalía congénita rara por falta de cierre de la vejiga, favorece el desarrollo posterior de adenocarcinoma.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL RIÑÓN Y DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

ALTERACIONES DEL DESARROLLO DEL TRACTO URINARIO

Las enfermedades congénitas de los riñones suelen asociarse a otras alteraciones del desarrollo

Las nefropatías congénitas son un problema frecuente, a menudo asociado a otras anomalías congénitas. Las principales anomalías del desarrollo renal pueden clasificarse en: agenesia, falta de diferenciación (displasia renal), desarrollo anatómico anormal, alteraciones del transporte tubular y alteraciones del desarrollo de elementos estructurales.

La **agenesia renal bilateral** forma parte del síndrome de Potter. Los niños afectados presentan una facies anormal y, con frecuencia. alteraciones de tracto urinario inferior, pulmones y sistema nervioso. Es típico que, al no existir riñones que contribuyan a producir líquido amniótico, hay oligohidrammios durante el embarazo.

Durante el desarrollo puede producirse una falta de diferenciación de los tejidos metanéfricos, lo que origina una **displasia renal**. Esto puede afectar a todo el riñón o sólo a un segmento, y puede ser unilateral o bilateral. Las zonas afectadas están ocupadas por algunas masas sólidas y quísticas, generalmente con abundante cartílago (véase *fig. 6.4* y pág. 83).

El desarrollo renal puede ser anatómicamente anormal, produciendo se un **riñón en herradura** (*fig. 15.31*), con los dos riñones fusionados en la línea media, o un riñón pélvico, con el riñón situado en la parte inferior de la pelvis.

El riñón es afectado por varias alteraciones metabólicas congénitas. Estas alteraciones consisten normalmente en defectos del transporte de aminoácidos a través del epitelio tubular, por lo que se excretan con la orina.

El síndrome de Alport produce insuficiencia renal y es secundario a un defecto del colágeno de tipo IV

La enfermedad de Alport, que es hereditaria, se caracteriza por una nefritis progresiva que lleva a insuficiencia renal en la segunda década de la vida. Se asocia a hipoacusia neurosensorial y alteraciones oculares (distrofias corneales y alteraciones del cristalino). En la mayoría de las familias se hereda por transmisión dominante ligada a X. El principal defecto se observa en la MBG, que aparece escindida.

Los datos actuales indican que el síndrome de Alport ligado a X se debe a un defecto del colágeno de tipo IV, con mutaciones de un gen de la cadena alfa 5 del colágeno de tipo IV en el cromosoma X (COL4A5). Este tipo de colágeno de tipo IV es un componente importante de la lámina basal de los glomérulos, del cristalino y del órgano de Corti.

ENFERMEDAD QUISTICA DEL RIÑÓN

Varias enfermedades quísticas del riñón producen insuficiencia renal crónica

Se conocen varias enfermedades quísticas del riñón, algunas de las cuales producen insuficiencia renal al causar alteraciones de la estructura renal. Algunas de ellas son hereditarias.

La **enfermedad poliquística del adulto** se hereda como rasgo autosómico dominante y se manifiesta clínicamente en la vida adulta. Cada vez más, la enfermedad se detecta ya en la infancia, en el curso de estudios familiares y exploraciones ecográficas. Se desarrollan quistes que crecen progresivamente con los años, pero permanecen asintomáticos hasta que su número y tamaño es tan grande que el paciente nota unas masas abdominales (*fig. 15.32*). Al mismo tiempo, la sustitución y compresión del parénquima renal funcionante por los quistes produce una alteración progresiva de la función renal, y los pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica e hipertensión. Los pacientes con enfermedad poliquística del adulto pueden desarrollar también quistes en hígado, pulmón y páncreas. Hay asociación con aneurismas arteriales cerebrales (véase pág. 400) que, al desarrollarse una hipertensión, pueden producir hemorragias intracraneales. Hay dos genes asociados a esta entidad: el 90% de 105 casos, a PKD1, que se localiza en el cromosoma 16, y el 5-10%, a PKD2, que lo hace en el cromosoma 2. Hasta ahora, las secuencias génicas y sus funciones son desconocidas.

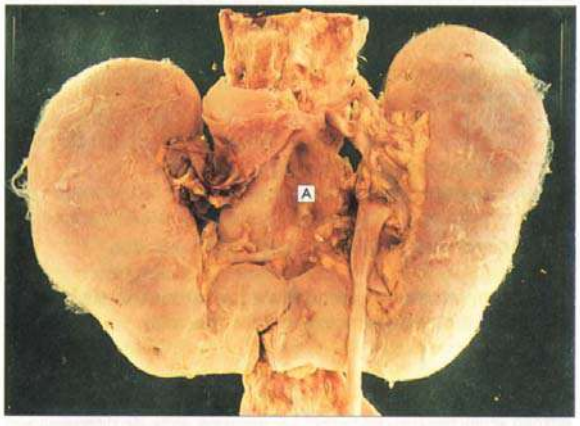


Fig. 15.31 Riñón en herradura.
Los riñones están fusionados en la línea media por delante de la aorta (**A**). Los uréteres están desplazados por el segmento de unión, lo que puede ser causa infrecuente de hidronefrosis.

Fig. 15.32 Enfermedad poliquística del adulto.
El riñón se convierte en una masa de grandes quistes. Son frecuentes las hemorragias dentro de los quistes, por lo que su contenido adquiere un color hemático.

El **complejo de nefronoptisis** incluye dos enfermedades: la nefronoptisis juvenil familiar (NJF) y la enfermedad quística medular (EQM). Ambas son causas hereditarias de quistes en la unión corticomedular del riñón y se asocian a fibrosis intersticial, con insuficiencia renal crónica de inicio precoz. Representan un 10-25% de los casos de insuficiencia renal terminal en las tres primeras décadas. Aunque prácticamente idénticas clínica y anatomopatológicamente, la NJF aparece alrededor de los 11 años y la EQM alrededor de los 20, como rasgo autosómico dominante.

El **riñón en esponja medular** es una entidad en la que se desarrollan quistes múltiples en las papilas renales. La función renal no se ve alterada y el principal problema clínico es la formación de cálculos renales, que predisponen a padecer cólicos renales e infecciones.

La **enfermedad poliquística infantil** es rara y se manifiesta al nacer. Los niños desarrollan insuficiencia renal intensa, con compresión pulmonar por crecimiento masivo de los riñones.

Los **quistes renales simples** son el tipo más frecuente de enfermedad quística renal y deben distinguirse de los tipos congénitos discutidos anteriormente. Se consideran anomalías adquiridas, cuya incidencia aumenta con la edad. Contienen un líquido claro y acuoso y su revestimiento es liso. Los quistes simples pueden ser únicos o múltiples, y su tamaño es variable, sin sobrepasar normalmente los 56 cm. No afectan a la función renal, pero a veces pueden infectarse o presentar hemorragias.

La **enfermedad quística adquirida** se observa en riñones dejados *in situ* en pacientes tratados mediante diálisis o trasplante por insuficiencia renal crónica.

Alteraciones del desarrollo del tracto urinario inferior

Las alteraciones del desarrollo del tracto urinario inferior suelen acompañar a síndromes malformativos congénitos complejos. También pueden aparecer aisladas. Las más frecuentes son:

- **Defectos ureterales** con formación de uréteres bíficos o dobles. Pueden asociarse a reflujo vesicoureteral y predisponen a infecciones recurrentes.
- El **ureterocele** es un quiste del uréter inferior, que se presenta en el segmento situado en la pared vesical. El quiste protruye hacia la vejiga y obstruye el uréter, produciendo hidrouréter e hidronefrosis. La mayoría de los casos (90%) son unilaterales.
- El **uraco persistente** da lugar a fístulas vesicoumbilicales, quistes y fístulas uracales.
- La **extrofia vesical** (ectopia vesical) es rara y se debe a una falta de cierre de la vejiga, asociada a defectos de la pelvis y de la pared abdominal. El revestimiento vesical está expuesto al exterior y los niños desarrollan infecciones repetidas, que producen metaplasia del epitelio transicional a un tipo glandular. Esta entidad predispone al desarrollo de adenocarcinomas vesicales.
- Las **válvulas uretrales posteriores** son pliegues de la mucosa que reviste la uretra y producen obstrucción e hidronefrosis. Son más frecuentes en varones que en mujeres y predisponen a pielonefritis ascendentes en los niños.

16

APARATO GENITAL MASCULINO

TESTÍCULO, EPIDÍDIMO Y TEJIDOS PARATESTICULARES

El testículo produce los gametos masculinos, o espermatozoides, pero también actúa como órgano endocrino productor de hormonas sexuales masculinas. Durante el desarrollo del organismo, el testículo puede no descender al escroto, lo que afecta a su funcionamiento. El testículo puede sufrir trastornos infecciosos e inflamatorios, que generalmente implican también al epidídimo adyacente. Las enfermedades que producen destrucción testicular pueden causar infertilidad, trastornos endocrinos o ambas cosas. La enfermedad más importante del testículo son los tumores, que aparecen en las primeras cuatro décadas de la vida.

La falta de descenso testicular produce criptorquidia y aumenta el riesgo de desarrollo de tumores testiculares

En el embrión, los testículos se desarrollan en la parte alta de la pared abdominal posterior, a partir de las crestas genitales, adonde emigran las células germinales desde el endodermo del saco vitelino. Alrededor del séptimo mes de gestación, los testículos descienden por la pared abdominal posterior y pasan a través del anillo inguinal hasta el escroto, guiados por un cordón (el gubernaculum). En ocasiones no se completa esta emigración y el testículo queda detenido en algún punto de su trayecto normal, generalmente en el anillo inguinal, en las cercanías de éste o en el canal inguinal.

La temperatura en esos lugares es lo suficientemente elevada para impedir la evolución normal de las células germinales, de forma que los testículos se mantienen pequeños, y conservan los túbulos seminíferos revestidos sólo por células de Sertoli; a este testículo se le denomina **criptorquídico**. En testículos no descendidos las células germinales no llegan a desarrollarse nunca adecuadamente, lo que hace imposible la producción de espermatozoides maduros. Se puede lograr cierto funcionamiento del testículo si se le hace descender quirúrgicamente y en una fase precoz hasta la bolsa escrotal, mediante una operación denominada «orquidopexia». La criptorquidia es unilateral en el 75% de los casos (bilateral en el 25%). Es importante detectar y corregir los testículos no descendidos, ya que el riesgo de desarrollar tumores malignos es muy elevado en ellos (véase pág. 354).

Las infecciones del testículo suelen afectar también al epidídimo

Las infecciones del testículo (orquitis) suelen producirse a partir de una infección del epidídimo (epididimitis), por lo que constituyen una **epididimoorquitis**. Las infecciones de mayor importancia del testículo y el epidídimo son la epididimoorquitis bacteriana aguda, la orquitis viral y la epididimoorquitis tuberculosa.

La **infección aguda** suele ser causada por gonococos y *Chlamydia* (por transmisión sexual) o *Escherichia coli* y otros bacilos gramnegativos. La infección se adquiere a través de la uretra y el tracto urinario inferior. Clínicamente, el testículo y el epidídimo están tumefactos y son muy sensibles. Histológicamente hay una infiltración extensa de los túbulos seminíferos y del intersticio por neutrófilos, y más tarde por linfocitos y células plasmáticas; el edema intersticial es considerable y a menudo hay hemorragias parcheadas con un tratamiento antibiótico eficaz las lesiones se curan y cicatrizan, pero pueden quedar lesiones permanentes en los túbulos seminíferos y el epidídimo, con la consiguiente pérdida de fertilidad.

La **orquitis viral** suele deberse a una infección por el virus de la parotiditis después de la pubertad. La enfermedad suele ser unilateral y se asocia a tumefacción y dolorimiento del testículo. El infiltrado inflamatorio está formado principalmente por linfocitos y células plasmáticas. En una pequeña parte de los casos, la afectación bilateral tras la pubertad puede reducir la fertilidad.

La **epididimitis tuberculosa** puede deberse a diseminación hematógena de micobacterias al testículo durante una fase de TB pulmonar activa. También puede deberse a diseminación de la infección a partir del riñón y el tracto urinario inferior. Las bacterias son secuestradas en el epidídimo, donde producen una destrucción caseosa lentamente progresiva a lo largo de muchos años; a menudo la enfermedad persiste mucho tiempo después de la resolución de la lesión tuberculosa primaria inicial (*fig. 16.1*).

La sífilis terciaria puede afectar en ocasiones al testículo, formando gomas. La **orquitis granulomatosa**, enfermedad de etiología desconocida, es una enfermedad inflamatoria en la que se produce una reacción inflamatoria con histiocitos y células gigantes asociada a la destrucción de túbulos seminíferos.

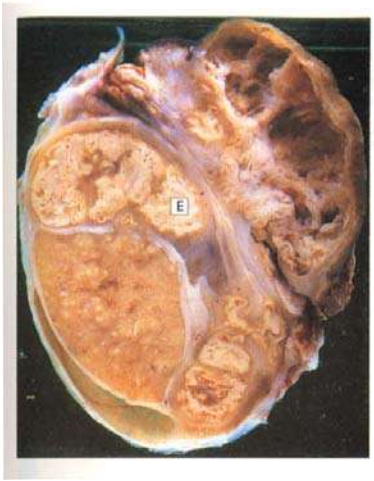


Fig. 16.1
Epididimitis tuberculosa. El epidídimo (**E**) se convierte en una masa de necrosis caseosa; a menudo se asocia a prostatitis y cistitis tuberculosa.

Fig. 16.2
Espermatocele. Los espermatoceles (quistes epidérmicos) poseen paredes finas, están unidos al epidídimo y contienen un líquido opalescente.

La torsión testicular produce infarto venoso

La torsión testicular, frecuente sobre todo en niños y adolescentes, se produce al girar el testículo sobre su pedículo, y obstruir el retorno venoso. La sangre sigue entrando al testículo pero, al estar obstruido mecánicamente el retorno venoso, se produce un infarto venoso (véase pág. 30). El testículo torsionado está tumefacto y doloroso y, clínicamente, puede simular una orquitis en fase inicial. Si persiste la torsión, el testículo se inflama y toma una coloración casi negra, debido a la congestión vascular. Estos casos avanzados no son viables y para tratarlos es necesaria la extirpación quirúrgica. Por ello, es fundamental la detección y el tratamiento quirúrgico precoz, con el fin de mantener la viabilidad del testículo. La torsión de las hidátides de Morgagni puede producir un cuadro clínico similar.

En el sistema ductal del testículo aparecen sobre todo quistes, trastornos inflamatorios y, raramente, tumores

Hay pocos trastornos importantes que afecten al sistema tubular entre el epidídimo y la uretra prostática. Los más frecuentes son los quistes epididimarios (**espermatoceles**), que son dilataciones quísticas de la cabeza del epidídimo (*fig. 16.2*). El quiste suele ser de paredes finas y translúcidas, y contiene un liquido ligeramente lechoso, en el que pueden observarse espermatozoides. Los varicoceles son estructuras que están formadas por un plexo venoso pampiniforme dilatado, que se expande por la bolsa escrotal.

Pueden aparecer **tumores benignos de los tejidos conectivos (p. ej., lipoma, fibroma), especialmente en los tejidos del cordón espermático. Los más frecuentes son lipomas, seguidos de fibromas.**

El granuloma espermático es un nódulo indurado y doloroso, localizado habitualmente junto al conducto deferente. Histológicamente consiste en una reacción inflamatoria crónica frente a espermatozoides escapados del sistema ductal. También pueden localizarse en la zona de la cabeza del epidídimo, aunque son más frecuentes junto al conducto deferente. Con frecuencia aparecen nódulos de este tipo en zonas donde se ha realizado una vasectomía quirúrgica.

El **tumor adenomatoide** es una neoplasia benigna que se forma en el epidídimo o en sus cercanías. Se trata de un pequeño nódulo blanquecino, firme y bien delimitado que aparece sobre todo en varones de mediana edad. Se cree que son de origen mesotelial.

Los **sarcomas paratesticulares** son tumores raros que se forman a partir de los tejidos de sostén del epidídimo, especialmente en niños. Los más frecuentes son el rabdomiosarcoma y el leiomiosarcoma.

La **inflamación del sistema ductular** puede ser secundaria a una infección del tracto urinario o específica en relación con gonorrea.

La enfermedad más frecuente de la túnica vaginal es el hidrocele

La túnica vaginal y la túnica albugínea poseen células mesoteliales y pueden dar lugar a acumulación de liquido, inflamación o, rara vez, formación de tumores.

El **hidrocele**, que es la causa más frecuente de hinchazón escrotal, se debe a una acumulación de liquido en la cavidad limitada por la túnica vaginal. En la infancia, una de sus causas es la permeabilidad congénita del proceso vaginal. Otras causas son trastornos inflamatorios y neoplásicos del testículo o el epidídimo (*fig. 16.3*). La acumulación de sangre en la túnica se denomina **hematocele**.

Pueden producirse proliferaciones benignas de las células mesoteliales que revisten la túnica, ya sea de tipo reactivo o con formaciones de tumores adenomatoides. Rara vez puede aparecer un mesotelioma maligno (véase pág. 189) en la bolsa de la túnica.

Los tumores testiculares son frecuentes en adultos jóvenes

Los tumores testiculares son importantes, ya que constituyen una pro porción elevada de los tumores que se presentan en adultos jóvenes; son especialmente frecuentes entres los 20 y los 45 años. Los dos grupos principales de tumores testiculares son: tumores de células germinales (97% de los casos), que derivan de las células germinales multipotentes del testículo y dan origen a teratomas y seminomas, y los tumores del estroma gonadal (3% de los casos), que derivan de las células de sostén especializadas y no especializadas del testículo.

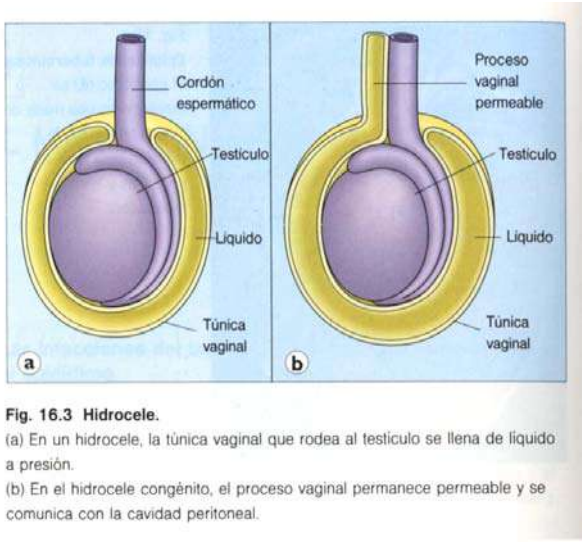


Fig. 16.3 Hidrocele.
(a) En un hidrocele, la túnica vaginal que rodea al testículo se llena de líquido a presión.
(b) En el hidrocele congénito, el proceso vaginal permanece permeable y se comunica con la cavidad peritoneal.

Clasificación y nomenclatura de los tumores de células germinales

Los tumores más importantes del testículo son los derivados de las células germinales que revisten los túbulos seminíferos; representan un 90-95% de las neoplasias testiculares malignas.

Las células germinales dan lugar a cuatro tipos principales de tejido neoplásico:

1. Células germinales totipotentes que se diferencian a tejido espermatocítico y forman tumores llamados «seminomas»
2. Células germinales totipotentes primitivas indiferenciadas.
3. Células germinales totipotentes primitivas que se diferencian a tejidos embrionarios como epitelio, cartílago y músculo liso.
4. Células germinales totipotentes primitivas que se diferencian a tejidos extraembrionarios como trofoblasto y saco vitelino.

Según el tipo de diferenciación histológica de los tumores germinales, se les da nombres diferentes. Desgraciadamente existen varias clasificaciones ligeramente distintas de estos tumores (p.. ej., los sistemas Británico y de la OMS), cuyas diferencias principales estriban en el concepto de qué es un teratoma.

En la **clasificación de la OMS** (*fig. 16.4*) se adopta una definición rigurosa de teratoma, que se considera formado por elementos somáticos diferenciados (endodermo, mesodermo, ectodermo). Los tumo res formados por células indiferenciadas se denominan **carcinomas embrionarios** y se consideran más primitivos que los teratomas. Los tumores con diferenciación de tejidos extraembrionarios (trofoblasto y saco vitelino) no se consideran conceptualmente como teratomas.

En la **clasificación británica** (*fig. 16.5*) todo tumor de células germinal puro que no sea seminoma se clasifica entre los teratomas. Los tumores formados por células indiferenciadas totipotentes se consideran poco diferenciados y se denominan **teratomas malignos no diferenciados** (TMND).

En ambos sistemas existe el concepto de tumor de células germinales mixto con diversos patrones de diferenciación. En la clasificación británica la combinación de teratoma indiferenciado y diferenciado se denomina «teratoma maligno intermedio (TMI)»; en el sistema OMS se consideraría como tumor mixto (carcinoma embrionario más teratoma). Por ello, si se aplica el sistema OMS en vez del británico, la incidencia de los llamados tumores germinales mixtos es mayor.

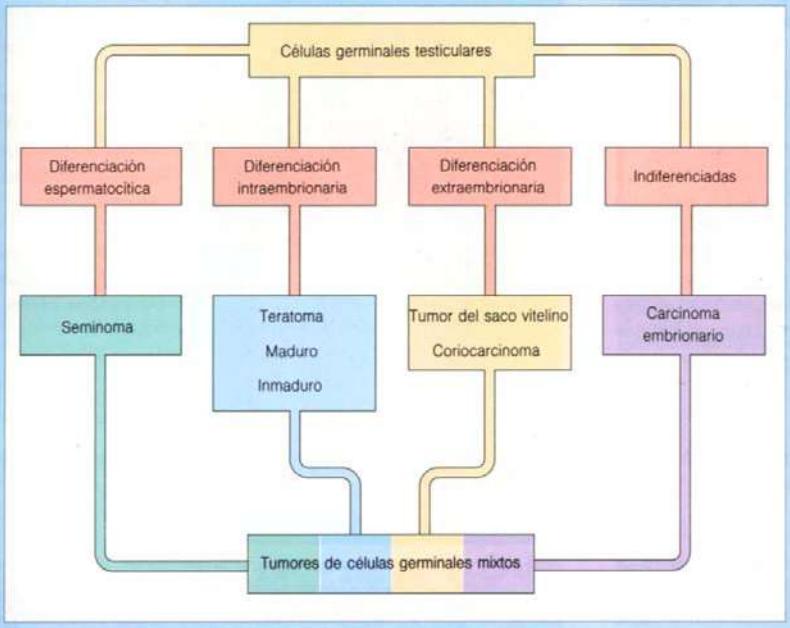


Fig. 16.4 Clasificación de la OMS de los tumores de células germinales del testículo.

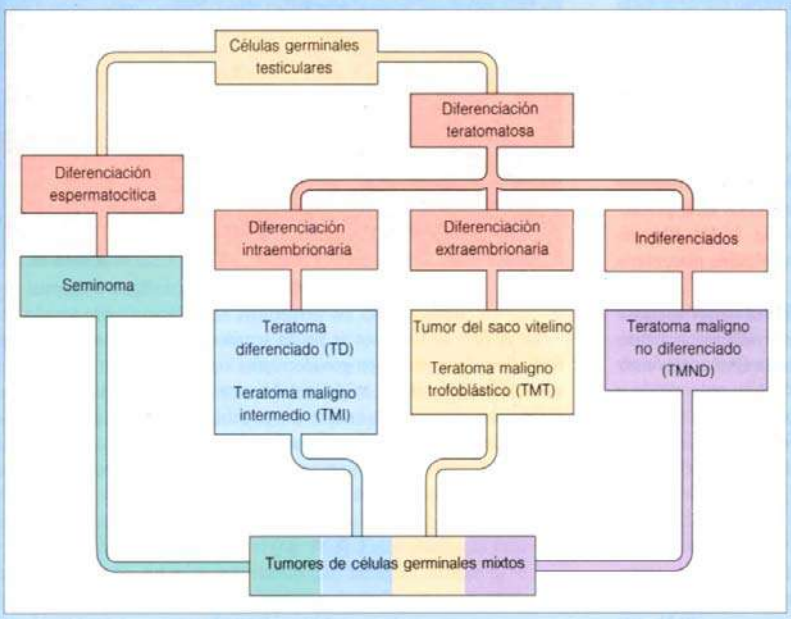


Fig. 16.5 Clasificación británica de los tumores de células germinales del testículo.

Los testículos no descendidos tienen predisposición a desarrollar tumores de células germinales

En años recientes, la incidencia de tumores de células germinales testiculares ha aumentado en los países occidentales. Aunque su tasa es de 2 por 100000 habitantes, el aumento de incidencia ha hecho pensar que podía haber algún factor ambiental responsable.

El único factor predisponente conocido es la falta de descenso testicular o criptorquidia. Se ha pensado recientemente que la exposición a agentes estrogénicos ambientales *intra utero* podría dificultar el descenso y la maduración testicular, y predisponer así al desarrollo posterior de neoplasias.

En algunos pacientes hay **neoplasias de células germinales *in situ*** precursoras de neoplasias invasivas. Se detectan en la biopsia, al observarse la presencia de túbulos seminíferos llenos de células germinales atípicas, sin signos de rotura de la membrana basal.

Los seminomas testiculares están formados por células que se asemejan al tejido espermatogénico

El seminoma es el tumor testicular más frecuente y constituye un 50% de todos los tumores germinales malignos. Es más frecuente entre los 40 y los 50 años, y normalmente se presenta en forma de aumento de tamaño progresivo e indoloro de un testículo; la afectación bilateral es rara.

Macroscópicamente, el tejido testicular normal, pardo claro, es sustituido por una masa tumoral homogénea blanca cremosa (*fig 16.6a*). A diferencia de otros tumores germinales, no hay signos de formación de quistes o hemorragia; sólo se produce necrosis en tumores muy grandes no tratados.

El tipo histológico más frecuente de seminoma se denomina **seminoma clásico**. Histológicamente, estos tumores están formados por capas de células regulares, densamente agrupadas, con un pequeño núcleo central oscuro y un citoplasma claro. Un signo característico es la presencia de tabiques fibrosos con numerosos linfocitos (*fig. 16.6b*). El seminoma presenta inmunorreactividad para la fosfatasa alcalina placentaria (FAP).

Otras variantes histológicas del seminoma son el **seminoma anaplásico**, cuyas células presentan un gran pleomorfismo y abundante actividad mitótica, y el **seminoma espermatocítico**, que está formado por células tumorales mayores de lo normal, de núcleo central, redondeado y oscuro, y citoplasma abundante y eosinófilo; también hay algunas células pequeñas, que recuerdan a espermatocitos. Esta variante tiende a aparecer en pacientes mayores de 50 años y tiene mejor pronóstico que el seminoma clásico y el seminoma anaplásico.

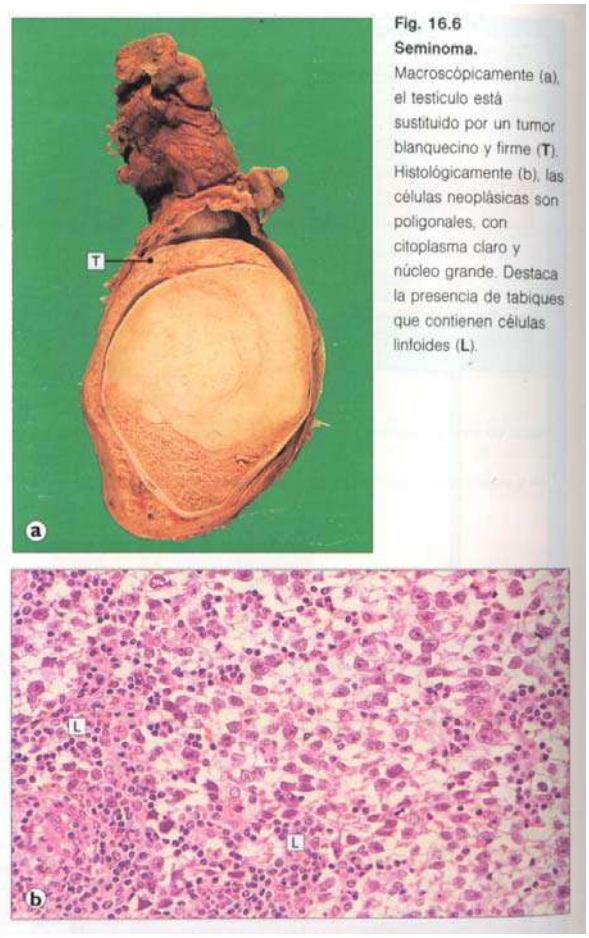


Fig. 16.6 Seminoma. Macroscópicamente (a), el testículo está sustituido por un tumor blanquecino y firme (**T**). Histológicamente (b), las células neoplásicas son poligonales, con citoplasma claro y núcleo grande. Destaca la presencia de tabiques que contienen células linfoides (**L**).

En el 10% de los casos se hallan **seminomas con células gigantes trofoblásticas (que condenen gonadotropina coriónica humana)**, pero la importancia biológica del tejido trofoblástico es desconocida. Estos tumores pueden asociarse a niveles sanguíneos elevados de gonadotropina coriónica humana (HCG) segregada por el trofoblasto.

Los seminomas pueden aparecer junto con otros elementos germinales, formando tumores de células germinales mixtos.

Británica	OMS
Teratoma diferenciado (TD)	Teratoma maduro
Teratoma maligno intermedio (TMI)	Teratoma inmaduro o teratoma y carcinoma embrionario mixto
Teratoma maligno no diferenciado (TMND)	Carcinoma embrionario
Teratoma maligno trotoblástico (TMT)	Coriocarcinoma
Tumor del saco vitelino	Tumor del saco vitelino
Tumor germinal mixto	Tumor germinal mixto

Fig. 16.7 Comparación entre las clasificaciones británica y de la OMS de los tumores de células germinales no seminomatosos.

Los tumores de células germinales no seminomatosos se clasifican según su patrón histológico

Existen varios tipos principales de tumores de células germinales no seminomatosos, cuyas clasificaciones británica y de la OMS se comparan en la *figura 16.7*.

En la clasificación de la OMS se emplea el término de **carcinoma embrionario** para describir tumores formados por células germinales indiferenciadas, mientras que el sistema británico los clasifica como TMND. Como hemos visto artes, no existe un paralelismo exacto, ya que las definiciones del término «teratoma» varían, lo que afecta sobre todo a la equivalencia del término «tumor mixto».

Los tumores testiculares formados totalmente por elementos somáticos maduros se comportan de forma benigna

Los tumores testiculares de células germinales formados por tejidos somáticos totalmente diferenciados son la variante más infrecuente de teratoma. Aparecen sobre todo en niños pequeños y son teratomas verdaderos (teratoma diferenciado, teratoma maduro), con representación de las tres capas embrionarias; todos los tejidos están bien diferenciados y maduros, por lo que pueden identificarse elementos variados (p. ej., piel, pelo, cartílago y hueso) (*fig. 16.8*). Estos teratomas maduros tienen casi siempre un comportamiento muy benigno, aunque debe realizarse un estudio histológico concienzudo de cada tumor en particular para descartar la presencia de tejidos indiferenciados.

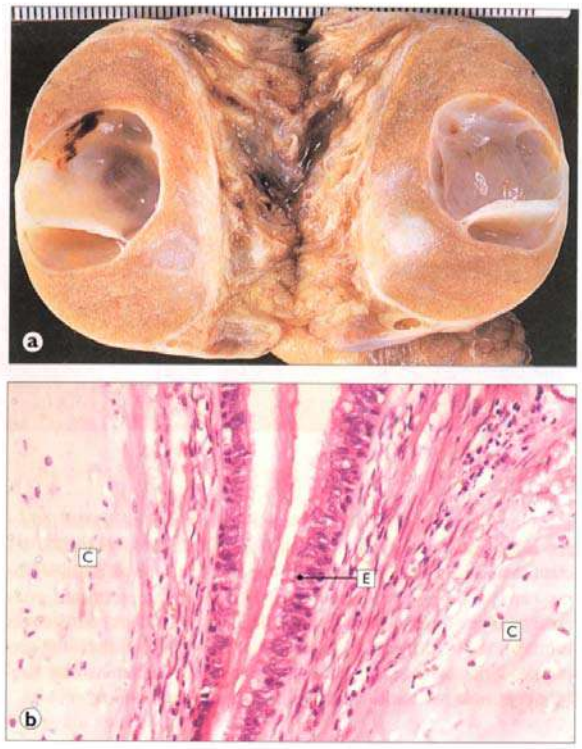


Fig. 16.8 Teratoma formado por elementos maduros. Macroscópicamente, los teratomas bien diferenciados suelen ser quísticos (a). Histológicamente (b) se observan diversos elementos diferenciados, como epitelio (**E**) y cartílago (**C**).

Los tumores testiculares con elementos indiferenciados son frecuentes en forma de tumores puros o mixtos junto con otros elementos

Algunos tumores testiculares de células germinales contienen capas de células inmaduras con patrón sólido, tubular o papilar. Si son puros, estos tumores se denominan «MTND» (clasificación británica) o «carcinoma embrionario» (OMS). Estos tumores tienden a aparecer en varones de 20 a 30 años.

Macroscópicamente, suelen presentar un aspecto abigarrado, con zonas carnosas y otras necróticas (*fig. 16.9a*). Histológicamente, sus células son pleomorfas y por lo general presentan muchas mitosis (*fig. 16.9b*).

En otros tumores de células germinales se observan elementos indiferenciados junto con algunos elementos con diferenciación somática. La clasificación de la OMS los considera tumores de células germinales mixtos, pero para el sistema británico son TMI. Macroscópicamente, estas lesiones tienen zonas sólidas y quísticas, además de zonas de necrosis centradas en los elementos indiferenciados. Los tumores de células germinales formados predominantemente por células indiferenciadas también contienen tumor del saco vitelino o tejido trofoblástico.

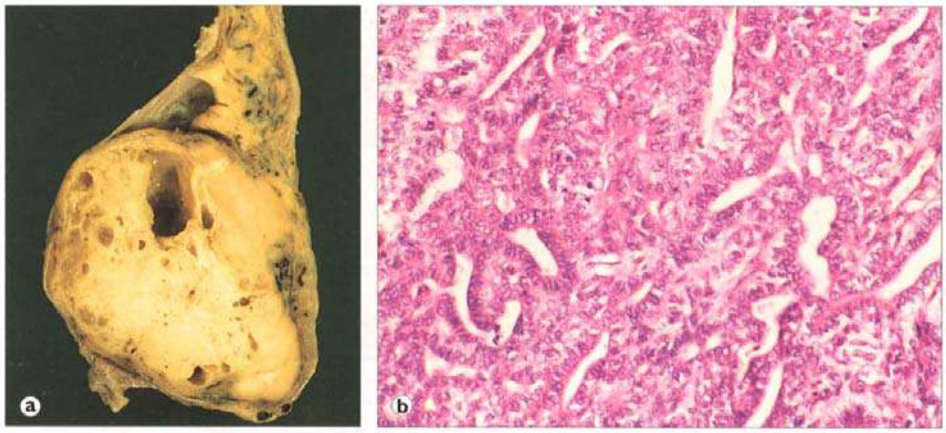


Fig. 16.9 Tumor testicular de células germinales no diferenciado.
Los tumores de células germinales formados por elementos no diferenciados consisten en un tumor blando, sólido y quístico, con frecuentes zonas de necrosis y hemorragia (a). Histológicamente (b) se observan capas de células pleomorfas indiferenciadas. Puede denominarse «teratoma maligno no diferenciado» (clasificación británica) o «carcinoma embrionario» (OMS).

El tumor del saco vitelino es un tipo de tumor de células germinales muy maligno y segrega alfafetoproteina

Uno de los elementos extraembrionarios que pueden aparecer en un tumor de células germinales es una diferenciación similar a la del saco vitelino embrionario (también llamado «tumor del seno endodérmico»). Puede aparecer en forma pura, sobre todo en los primeros 3 años de la vida, pero es más frecuente como componente de tumores de células germinales mixtos, generalmente junto con células indiferenciadas.

Los elementos del saco vitelino poseen un aspecto histológico característico, y forman imágenes sólidas, papilares y microquísticas. Este tipo de tumor germinal también puede identificarse mediante detección inmunohistoquímica de alfafetoproteina (AFP) (*fig. 16.10*), que también es segregada a la sangre e incluso puede detectarse como marcador tumoral.

Estos tumores son muy malignos y se diseminan con rapidez. Cuando aparecen elementos trofoblásticos o del saco vitelino asociados a otros elementos, empeoran el pronóstico.

Los tumores de células germinales trofoblásticos son muy malignos y segregan GCH

Los tumores testiculares de células germinales formados por trofoblasto (coriocarcinoma en la clasificación de la OMS, teratoma trofoblástico maligno en el sistema británico) contienen sincitiotrofoblasto y cítotrofoblasto reconocibles, como se observarían en un tejido placentario. Estos tumores pueden estar formados totalmente por tejido trofoblástico, o no ser éste más que parte de un tumor de células germinales mixto.

Este elemento puede identificarse mediante detección inmunohistoquímica de GCH, que también puede detectarse en sangre como marcador tumoral.

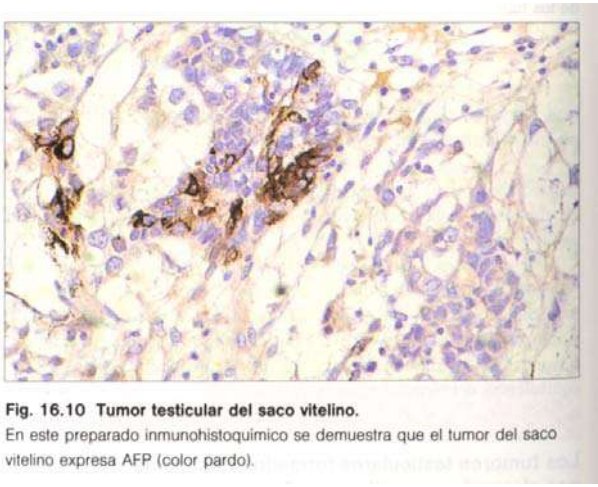


Fig. 16.10 Tumor testicular del saco vitelino.
En este preparado inmunohistoquímico se demuestra que el tumor del saco vitelino expresa AFP (color pardo).

Aunque los seminomas pueden contener células trofoblásticas gigantes, esto no 105 convierte en tumores mixtos, y no se conoce el significado biológico de su presencia.

Los seminomas tienden a diseminarse por los ganglios linfáticos, mientras que los tumores de células germinales no seminomatosos tienden a diseminarse por el torrente sanguíneo

Los tumores seminomatosos tienden a diseminarse por los ganglios linfáticos de los grupos ilíacos y paraaórticos, y sólo tardíamente lo hacen por vía hematógena. Por el contrario, los tumores de células germinales no seminomatosos tienden a diseminarse por vía hematógena precoz-mente y, en algunos tipos (especialmente los trofoblásticos) puede haber metástasis múltiples antes de que el paciente note la masa testicular. Las metástasis pueden estar diseminadas, pero el pulmón es el órgano de destino más frecuente. También se extienden a los ganglios linfáticos.

El pronóstico de los tumores de células germinales depende de su tipo histológico, así como de su estadio evolutivo. El pronóstico del teratoma testicular ha mejorado mucho desde que se emplea la quimioterapia citotóxica. En general, los tumores de células germinales que contienen elementos trofoblásticos, del saco vitelino o indiferenciados son los de peor pronóstico.

Empleo de marcadores tumorales en los tumores testiculares

Los niveles séricos de AFP y de la unidad ß de la GCH deben determinarse antes y después de extirpar cualquier tumor testicular sospechoso, ya que son proteínas producidas por muchos tumores testiculares de células germinales.

- Los tumores de células germinales trofoblásticos presentan cifras elevadas de GCH.
- Los tumores del saco vitelino presentan cifras altas de AFP.
- El 90% de los pacientes con TMND/carcinoma embrionario presentan aumento de AFP/GCH o ambos.
- El 50% de los pacientes con teratoma (inmaduro/TMI) presentan aumento de AFP/GCH o ambos.
- El 10% de los pacientes con seminoma presentan elevación de GCH.

Sí el tumor está limitado al testículo (estadio 1), los niveles del marcador descenderán tras la orquidectomía. Silos niveles no descienden, indican enfermedad metastásica. En el seguimiento tras el tratamiento, un aumento del nivel de una proteína marcadora indica recidiva tumoral, a menudo antes de que se pueda detectar el tumor con técnicas de imagen.

Los tumores del estroma y los cordones sexuales testiculares son menos frecuentes que los de células germinales

Pueden producirse tumores derivados de componentes no germinales del testículo (células de Leydig intersticiales y células de Sertoli), pero son mucho menos frecuentes que los de células germinales, y representan sólo un 5% de todos los casos. En el testículo también pueden aparecer linfomas primarios.

Los **tumores de células de Leydig** (también llamados **tumores de células intersticiales**) pueden aparecer a cualquier edad, desde la infancia hasta el final de la vida adulta. En la infancia pueden provocar desarrollo precoz de caracteres sexuales secundarios; en el adulto provocan a menudo pérdida de libido y ginecomastia, como reflejo de la secreción de testosterona, estrógeno o ambas sustancias (*fig. 16.11*). Están formados por células similares a las células de Leydig normales. Aunque la mayoría de los tumores son benignos, los mayores de 5 cm de diámetro y los que presentan mitosis también pueden comportarse como tumores malignos.

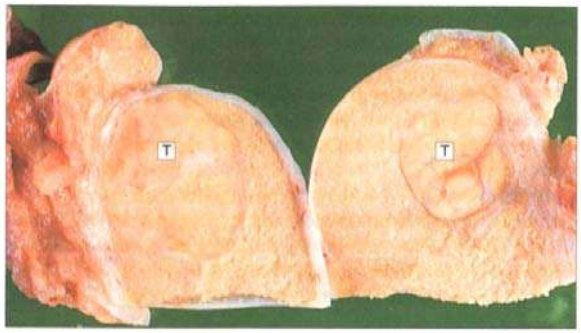


Fig. 16.11 Tumor testicular de células de Leydig del testículo.
Los tumores de células de Leydig son tumores bien delimitados (**T**), con una superficie de corte amarillenta.

Los **tumores de células de Sertoli** (también llamados «androblastomas») pueden aparecer a cualquier edad, incluida la infancia, pero su incidencia máxima está en la cuarta década. Típicamente son tumores bien circunscritos y están formados por células similares a las células de Sertoli normales de los túbulos. La mayoría de las lesiones son benignas, pero los tumores con muchas mitosis pueden comportarse como tumores malignos.

El **linfoma primario** del testículo se da sobre todo a partir de los 50 años. Se trata habitualmente de linfomas no hodgkinianos de alto grado.Puede producirse diseminación de otros tumores.

Las enfermedades testiculares pueden producir infertilidad masculina

La infertilidad masculina se debe a la falta de producción de espermatozoides maduros móviles. Las primeras pruebas son el análisis de una muestra de semen con el fin de proceder a comprobar la presencia de espermatozoides.

En algunos casos no existen espermatozoides en el eyaculado. Las enfermedades más frecuentes que pueden ser responsables de esto son: destrucción de tejido testicular o cicatrices en los conductos a consecuencia de enfermedades inflamatorias, por ejemplo, tras infecciones; ausencia congénita del conducto deferente o las vesículas seminales, o presencia de testículos criptorquídicos. El síndrome de Klinefelter es un trastorno cromosómico (XXY) que se asocia a atrofia intensa de los tú-bulos testiculares, con ausencia de células germinales. Los niveles séricos de FSH están elevados en casos de insuficiencia testicular, sin que pueda esperarse funcionamiento alguno.

Otros trastornos se asocian a un número anormalmente bajo de espermatozoides. Deben sospecharse causas endocrinas, especialmente enfermedades del eje hipotálamo/hipofisario y exceso de estrógenos (endógenos o exógenos). Las células germinales son muy sensibles a factores ambientales y se lesionan con facilidad; son especialmente sensibles a los efectos de la quimioterapia y la irradiación sistémicas. Para que las células germinales se desarrollen y maduren con normalidad, la temperatura testicular debe ser menor que la central. La exposición a temperaturas elevadas, por falta de descenso o por factores ambientales, puede producir infertilidad.

En algunos casos, la causa de la menor producción de espermatozoides no se halla tras realizar distintos análisis y debe realizarse una biopsia testicular para su diagnóstico. A veces, los túbulos seminíferos muestran una ausencia total de células germinales y contienen sólo células de Sertoli.

En otros casos, las fases iniciales de la espermatogénesis pueden ser normales, pero las últimas fases de formación de espermatozoides maduros están alteradas (maduración detenida).

PRÓSTATA

Las principales enfermedades de la próstata son trastornos inflamatorios, hiperplasia y carcinoma

La próstata presenta tres afectaciones importantes: **prostatitis** (que puede ser aguda o crónica), **hiperplasia prostática benigna** y **adenocarcinoma** de la próstata. En varones jóvenes, las enfermedades de la próstata son principalmente infecciosas, a veces por transmisión sexual. En varones mayores, el aumento de tamaño de la próstata es un fenómeno casi universal y provoca una obstrucción del flujo urinario a nivel de la parte prostática de la uretra. En ocasiones, una obstrucción clínicamente aparente de la uretra prostática puede deberse al desarrollo de un carcinoma.

La prostatitis se debe principalmente al paso de infecciones desde la uretra

La inflamación aguda de la próstata suele producirse tras una infección aguda de la vejiga o la uretra, y es especialmente frecuente tras instrumentaciones quirúrgicas de esta última. Los gérmenes causales habituales en varones mayores son los que infectan vejiga y uretra, especialmente *E. coli* y *Proteus*. Las enfermedades de transmisión sexual también pueden producir prostatitis, sobre todo gonococo y *Chlamydia* (una causa de uretritis no gonocócica). Las infecciones agudas se caracterizan por la presencia de un infiltrado neutrofílico denso, a menudo con formación de abscesos.

La prostatitis crónica infecciosa verdadera también se asocia a infección del tracto urinario inferior y es secundaria a una prostatitis aguda inadecuadamente tratada. Otra causa de prostatitis crónica es la TB, generalmente asociada a TB renal o del epidídimo. La prostatitis crónica suele presentar una mezcla de neutrófilos con linfocitos y células plasmáticas; en los casos de tuberculosis hay una reacción histiocítica de células gigantes, con caseificación focal.

Un tipo infrecuente de inflamación crónica de la próstata es la denominada **malacoplaquia**. Es secundaria a una infección por bacterias gramnegativas, con producción de una respuesta inflamatoria abundante dominada por numerosos macrófagos y células plasmáticas. Los gérmenes son fagocitados por histiocitos y dan lugar a cuerpos residuales intracelulares que se calcifican (cuerpos de Michaelis-Gutmann). La intensa respuesta inflamatoria puede simular clínicamente un tumor.

La hiperplasia prostática benigna afecta a la mayoría de los varones por encima de los 70 años

La hiperplasia prostática benigna es el trastorno más frecuente de la próstata. Afecta a casi todos los varones por encima de los 70 años, pero se halla con frecuencia y gravedad crecientes a partir de los 45. Clínicamente se manifiesta inicialmente por dificultades miccionales, debido a la compresión de la uretra prostática por la próstata aumentada de tamaño. En la mayoría de los casos los dos lóbulos laterales están muy aumentados. Sin embargo, a veces es el lóbulo posterior el que más crece, pudiendo obstruir el flujo urinario en el meato interno del cuello de la vejiga. La obstrucción prostática prolongada es la causa más frecuente de uropatía obstructiva crónica, y puede provocar una hipertrofia intensa de la pared vesical, con trabeculación del músculo vesical y retención urinaria aguda o crónica en la vejiga. En tales casos, las dificultades para vaciar la vejiga pueden hacer que refluya orina hacia el sistema pielocalicial, con producción de megauréter e hidronefrosis y predisposición a la infección.

La patogenia de la hiperplasia prostática benigna es desconocida, pero se cree que es secundaria a alteraciones del equilibrio entre andrógenos y estrógenos. La zona hormonosensible, que es la que sufre este tipo de hiperplasia, es el conjunto de glándulas prostáticas periuretrales, no las glándulas prostáticas verdaderas de la periferia. El crecimiento de las glándulas periuretrales comprime las glándulas prostáticas verdaderas y provoca su colapso, manteniéndose sólo su estroma fibroso conectivo.

Macroscópicamente, el componente hiperplásico de la próstata muestra un patrón nodular de acinos glandulares hiperplásicos separados por un estroma fibroso (*fig. 16.12)*. Algunos nódulos están dilatados y forman quistes de contenido líquido lechoso. Otros contienen numerosas concreciones calcificadas (cuerpos amiláceos). Histológicamente, los acinos son hiperplásicos y están densamente agrupados y revestidos por células epiteliales cilíndricas con pequeños núcleos basales; el epitelio forma de vez en cuando pliegues papilares irregulares. Otro componente del crecimiento prostático es la hipertrofia muscular, especialmente en la región del cuello vesical.

El carcinoma de la próstata es el segundo tipo de cáncer más frecuente en el hombre

El carcinoma de la próstata es una causa importante y frecuente de cáncer en el hombre y su frecuencia aumenta progresivamente a partir de los 55 años.

El carcinoma de la próstata es un adenocarcinoma de diferenciación variable, que aparece en las glándulas prostáticas verdaderas de la periferia del órgano. Por tanto, su diseminación local es más probable a través de la cápsula prostática, antes que la infiltración central hacia la uretra. Por ello, los intentos de obtener biopsias de próstata con el fin de diagnosticar el cáncer por vía transuretral pueden dar falsos negativos; la punción-biopsia de la próstata externa por vía transrectal es más eficaz.

La etiología de este tipo de neoplasia es desconocida y, aunque los tumores suelen estar bajo el control endocrino de la testosterona, no hay datos de que el desequilibrio hormonal sea un factor etiológico primario. En ausencia de factores etiológicos seguros no es posible una estrategia preventiva primaria para el carcinoma de la próstata; el esfuerzo debe dirigirse, por tanto, a desarrollar estrategias para detectar la enfermedad en fases precoces.

Debido a su origen periférico, el cáncer de la próstata suele estar bien establecido antes de que el paciente presente síntomas de dificultad miccional por obstrucción uretral, y algunos tumores pueden permanecer silentes, incluso con metástasis diseminadas. Los cánceres de la próstata pueden dividirse en tres grupos, según su comportamiento:

1. Carcinomas prostáticos invasivos. Clínicamente importantes porque invaden localmente y metastatizan.
2. Carcinoma prostático latente. Pequeños focos de carcinoma bien diferenciado, hallados con frecuencia de forma casual en próstatas de ancianos. Parecen permanecer confinados en la próstata durante largo tiempo.
3. Carcinomas ocultos clínicamente inaparentes en su localización primaria, pero con metástasis.

Macroscópicamente, los carcinomas de la próstata aparecen como zonas difusas de tejido blanquecino firme, fusionado con el tejido fibromuscular del estroma. Es frecuente la distorsión y la extensión extra prostática, con formación de una masa firme y granujienta que puede palparse mediante el tacto rectal. Histológicamente, la mayoría de las lesiones presentan un patrón glandular diferenciado (buen pronóstico), aunque en una proporción menor están formados por capas de células poco diferenciadas sin patrón acinar (mal pronóstico) (*fig. 16.13*).

El carcinoma de la próstata metastatiza en hueso y ganglios linfáticos e invade la base de la vejiga

Los carcinomas prostáticos se diseminan por tres vías principales:

- **Diseminación directa** a la base de la vejiga y los tejidos adyacentes. Esto produce obstrucción de la uretra (dificultad miccional) y puede obstruir los uréteres y provocar una hidronefrosis (véase pág. 344).
- **Diseminación linfática** a ganglios pélvicos y paraaórticos.

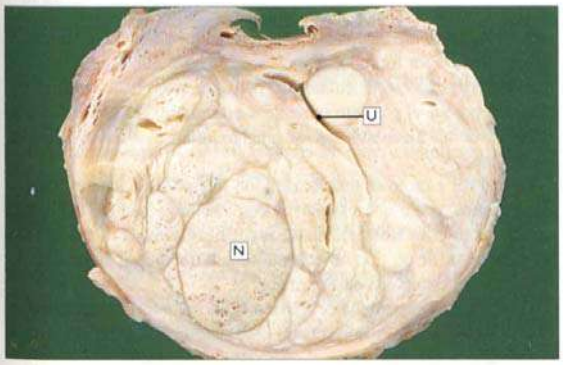


Fig. 16.12 Hiperplasia prostática benigna.
En la hiperplasia, la próstata está sustituida por nódulos de tejido glandular (**N**) que comprimen la uretra prostática (**U**).

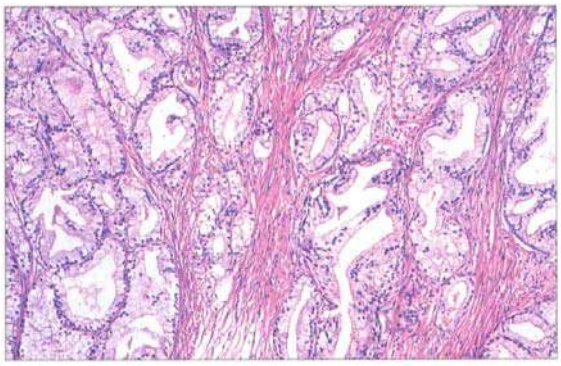


Fig. 16.13 Adenocarcinoma de la próstata.
Adenocarcinoma de la próstata diferenciado, formado por células epiteliales de citoplasma claro, que forman espacios seudoglandulares.

- **Diseminación vascular** a hueso. Las metástasis óseas del carcinoma prostático pueden ser escleróticas, con producción de hueso (densas en la radiografía), más bien que líticas, con destrucción ósea.

En ocasiones, los primeros síntomas de la enfermedad se deben a la diseminación metastásica, por ejemplo, compresión medular por una metástasis vertebral. El diagnóstico anatomopatológico del carcinoma de la próstata metastásico se completa con la detección inmunohistoquímica de antígeno prostático especifico y de fosfatasa ácida prostática en el material de biopsia. Ambos pueden utilizarse también como marcadores séricos de la enfermedad, ya que sus cifras están muy aumentadas en presencia de metástasis.

Dado que muchos carcinomas prostáticos dependen de la testosterona para su crecimiento, la orquidectomía o el tratamiento con fármacos estrogénicos o con hormona liberadora de hormona luteinizante pueden inducir regresión tumoral.

PENE Y ESCROTO

El pene y el escroto son órganos en los que surgen enfermedades congénitas, infecciosas, dermatológicas y neoplásicas

Pueden producirse malformaciones del pene y la uretra peneana, habitualmente asociadas a falta de descenso testicular. Su etiología es desconocida, aunque se ha sugerido la exposición a estrógenos en el útero como posible causa. Por ejemplo, en el **hipospadias** existe una apertura anormal de la uretra en la superficie ventral del pene, y en el **epispadias**, en la dorsal.

La uretra peneana, que está recubierta por epitelio transicional, forma parte del tracto urinario inferior, además de ser el sistema de conducción del eyaculado procedente del aparato genital. Las principales alteraciones de la uretra son infecciones, que causan uretritis.

La **uretritis gonocócica** es producida por *Neisseria gonorrhoeae,* y se adquiere como enfermedad de transmisión sexual. Produce una supuración uretral. Si no se trata, la cicatrización puede producir estenosis uretrales.

La **uretritis no gonocócica** es producida principalmente por *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum.* Este tipo de uretritis produce una secreción uretral purulenta y, en casos raros, puede provocar la aparición de un síndrome de Reiter (artritis, uretritis y conjuntivitis).

La **fimosis** es una situación en la cual el prepucio es anormalmente estrecho y no se retrae fácilmente sobre el glande del pene. Una de sus complicaciones es la imposibilidad de extender el prepucio después de haberlo retraído, lo que da lugar a una tumefacción dolorosa del glande (**parafimosis**). La inflamación del glande, que se denomina **balanitis**, puede deberse a diversas bacterias, y es favorecida por la falta de higiene y la fimosis.

El pene puede desarrollar diversas dermopatías, por ejemplo, liquen plano, psoriasis, verrugas virales y molusco contagioso. Algunas de estas enfermedades se estudian en el capítulo 21.

En la **balanitis xerótica obliterante** (BXO) el prepucio está anormalmente engrosado y es fibrótico, lo que es causa de fimosis. Se trata de una enfermedad inflamatoria primaria de la piel, cuya anatomía patológica es idéntica a la de una enfermedad vulvar y cutánea llamada liquen escleroso (véase pág. 361).

La mucosa del pene es la zona de infección inicial en **enfermedades de transmisión sexual** como la sífilis (el chancro, véase pág. 107) y el herpes genital. En este último se forman típicas ampollas herpéticas en el glande. Un tipo especial de infección viral que afecta al pene y a la zona perineal es el **condiloma acuminado,** producido por uno de los papilomavirus humanos, con verrugas que presentan un aspecto de coliflor. Aunque son infrecuentes en los países occidentales, pueden verse lesiones ulceradas del pene debidas a *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal) y *Chlamydia trachomatis* (linfogranuloma venéreo).

La lesión neoplásica más importante del pene es el **carcinoma epidermoide**. Éste se desarrolla de forma invasiva queratinizante bien diferenciada, frecuente en ancianos, o como un carcinoma no invasivo *in situ* (eritroplasia de Queirat), que aparece en forma de mancha rojiza o placa indurada, similar al carcinoma intraepidérmico cutáneo. Existe un espectro de alteraciones que van desde displasia a carcinoma *in situ,* y que se agrupan bajo el nombre de «neoplasia peneana intraepitelial» (NPI); muchos casos se asocian a infección por papilomavirus humano. El carcinoma epidermoide invasivo es más frecuente en varones no circuncidados y aparece en forma de masa verrucosa en coliflor que sangra con facilidad. Tiende a crecer lentamente, pero a menudo se descuida su tratamiento porque el paciente se siente avergonzado; la localización más frecuente de sus metástasis son los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos.

La piel del escroto es una localización frecuente de muchos trastornos cutáneos, como quistes epidérmicos, calcinosis nodular del cutis y de algunas enfermedades inflamatorias cutáneas, como la psoriasis. También puede sufrir un tipo infrecuente de infarto venoso superficial conocido como «gangrena de Fournier».

El tumor más importante del escroto es el carcinoma epidermoide invasivo. Actualmente es infrecuente, pero tuvo importancia histórica al descubrirse su asociación con el oficio de deshollinador.

17

PATOLOGÍA OBSTÉTRICA Y GINECOLÓGICA

PATOLOGÍA GINECOLÓGICA

La vulva, al estar parcialmente formada por piel con pelo, puede sufrir cualquiera de las enfermedades inflamatorias y neoplásicas de la piel que aparecen en otras localizaciones (véase cap. 21).

ENFERMEDADES DE LA VULVA

La vulva se ve afectada por muchas enfermedades inflamatorias no infecciosas de la piel que originan prurito

La piel de la vulva padece con frecuencia enfermedades inflamatorias de la piel que cursan con prurito. Las dermopatías inflamatorias no infecciosas más importantes que afectan a la vulva son la dermatitis aguda de contacto (dermatitis alérgica), la dermatitis crónica por irritación y rascado, el liquen plano y el liquen escleroso.

La **dermatitis aguda de contacto** puede deberse a aplicaciones tópicas, por ejemplo, desodorantes o pomadas empleadas para tratar otras enfermedades vulvares. A veces, una dermatitis alérgica puede ser causada por detergentes usados para lavar la ropa interior.

El **liquen plano** es una enfermedad inflamatoria de la piel que puede afectar a la vulva, donde produce lesiones amoratadas sobreelevadas similares a las que se observan en otras zonas de la piel (véase pág. 452). Sin embargo, en la vulva el liquen plano suele ser **erosivo**, con zonas de ulceración superficial.

El **liquen escleroso** produce atrofia epidérmica y fibrosis colágena densa de la dermis superficial. Esta enfermedad muestra preferencia por la piel de la región genital, y se observa con frecuencia en la vulva y, menos a menudo, en el pene (balanitis xerótica obliterante, véase pág. 360). Aparece en forma de pápulas blanquecinas o confluyentes, cubiertas por una epidermis atrófica, en la que se observan vasos telangiectásicos prominentes (*fig. 17.1*). Su histología es la misma que en otras zonas de la piel, con hialinización compacta de la dermis superior e infiltrado linfocítico. Un liquen escleroso de larga evolución puede producir estenosis del introito vaginal.

El traumatismo repetido y constante por rascado de la piel vulvar puede producir una dermatitis crónica secundaria inespecífica llamada **liquen simple crónico**. Es una causa frecuente de engrosamiento de la piel vulvar.

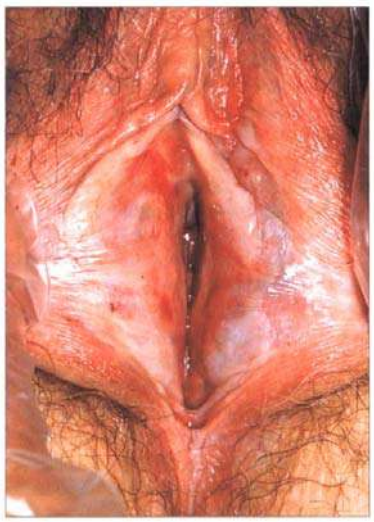


Fig. 17.1 Liquen escleroso de la vulva. Esta vulva presenta placas blanquecinas, gruesas y extensas de engrosamiento colágeno, cubierto por un epitelio atrófico.

La mayoría de las infecciones de la vulva son causadas por virus u hongos

La piel vulvar sufre con frecuencia infecciones, generalmente secundarias a virus y hongos. Las infecciones virales de la piel vulvar son producidas por el virus del herpes o por el papilomavirus humano (PVH). Las infecciones por hongos suelen ser causadas por dermatofitos superficiales o *Candida*.

La **vulvitis herpética** produce inicialmente ampollas indoloras que luego se rompen y forman una erosión irritada y dolorosa. El virus del herpes se adquiere mediante contacto sexual, por lo que se observa principalmente en mujeres jóvenes.

El **PVH** se transmite también por contacto sexual y puede asociarse a engrosamiento de la piel vulvar y de la mucosa de los labios menores (**condiloma plano**), aunque puede producir también verrugas protuberantes múltiples (**condilomas acuminados**), sésiles o pedunculadas. Las cepas 6 y 11 de PVH son las responsables de la mayoría de las lesiones vulvares. Existe una estrecha asociación entre infecciones vulvares por PVH y cambios neoplásicos intraepiteliales en la vulva (véase más adelante) y el cuello uterino (véase pág. 365).

Las infecciones micóticas de la vulva suelen ser producidas por *Candida albicans.* Habitualmente, hay una vaginitis micótica asociada, que se manifiesta por secreción vaginal abundante y engrosamiento e irritación vulvar. La infección y sus síntomas suelen ser intensos en diabéticas. La infección de la piel vulvar por hongos dermatofíticos produce inflamación e irritación superficiales similares.

Las enfermedades de transmisión sexual que afectan a la vulva pueden ser causadas por diferentes tipos de microorganismos

Además del herpes virus y el PVR, también otros microorganismos pueden producir lesiones vulvares por infección de transmisión sexual, aunque muchos de ellos sólo se dan en países tropicales. Entre los más importantes están *Calymmatobacterium granulomatis,* que causa el **granuloma inguinal** y produce nódulos ulcerativos en la vulva, y *Chlamydia trachomatis,* que produce el **linfogranuloma venéreo**, con pápulas vulvares ulcerativas y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos inguinales.

Haemophilus ducreyi origina el **chancroide**, con múltiples pápulas dolorosas y nódulos ulcerados en la vulva, acompañados de tumefacción dolorosa de los ganglios linfáticos inguinales.

Treponema pallidum es el microorganismo causante de la **sífilis**. Las lesiones son pequeñas pápulas vaginales o vulvares induradas (chancro) en la primera fase (representan la puerta de entrada del microorganismo), y múltiples lesiones perineales y vulvovaginales, verrucosas y húmedas (condilomas planos) en la segunda fase.

Los quistes benignos de la vulva son frecuentes y pueden formarse a partir de la piel o de las glándulas de Bartholino

El componente cutáneo con pelo de la vulva puede ser el lugar de formación de quistes epidérmicos de queratina similares a los de otras zonas cutáneas. Las glándulas de Bartholino son glándulas mucosas situadas en la parte posterior de los labios mayores. Vierten su secreción en el vestíbulo a través de unos conductos cortos, revestidos normalmente por epitelio transicional, aunque es frecuente la metaplasia escamosa. La obstrucción de un conducto puede producir su dilatación y la de la glándula, con formación de un quiste revestido por epitelio cilíndrico secretor de moco, epitelio transicional o escamoso, o una mezcla de ambos.

El tumor maligno más importante de la vulva es el carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide de la vulva, que suele aparecer en mujeres ancianas, puede producir invasión local extensa y metástasis en ganglios linfáticos inguinales. En mujeres muy ancianas se observa el **carcinoma verrucoso**, una variedad que produce una gran protuberancia verrucosa, en forma de coliflor, con invasión de los tejidos locales, pero que casi nunca metastatiza (*fig. 17.2*). Los carcinomas epidermoides bien diferenciados de la vulva tienen buen pronóstico, siempre que se limiten a ese órgano y a los ganglios inguinales; el pronóstico empeora si existe invasión local de otros órganos pélvicos (p. ej., vejiga, recto), tumor metastásico en ganglios linfáticos ilíacos o síntomas de metástasis hematógenas.

Aunque la mayoría de los carcinomas epidermoides de la vulva parecen surgir *de novo,* algunos se forman en un epitelio con displasia intensa que puede llegar a carcinoma *in situ* (*fig. 17.3*). Este fenómeno, la **neoplasia intraepitelial vulvar** (**NIV**), suele hallarse en pacientes más jóvenes que las que sufren tumores invasivos y puede haber signos concomitantes de verrugas por PVH en el epitelio enfermo y en el adyacente; incluso puede demostrarse PVR 16 en muchos casos de NIV. Aunque a veces coexisten carcinoma invasivo y NIV en mujeres ancianas, se cree que no es habitual la progresión de la NIV a carcinoma invasivo.

Fig. 17.2 Carcinoma verrucoso vulvar. Esta pieza de vulvectomía radical muestra un carcinoma verrucoso que ha invadido el labio mayor derecho.

Fig. 17.3 Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). En (a) se observa engrosamiento y eritema muy extensos de la vulva, que se extiende a periné y región perianal. Se debe a una NIV extensa. En la microfotografía (b) se observan células escamosas displásicas en todo el grosor del epitelio vulvar, con mitosis abundantes (NIV III).

Otras lesiones neoplásicas de la vulva son principalmente lesiones melanocíticas o tumores de los anejos cutáneos

Aparte de los carcinomas epidermoides, otros tumores de la vulva se forman a partir de melanocitos y anejos cutáneos.

Los nevus intradérmicos y compuestos benignos son frecuentes en la piel vulvar, y los labios mayores son una localización importante de melanomas malignos. Los síntomas de los nevus benignos y del melanoma maligno son idénticos a los que se observan en la piel (capitulo 21).

Aunque cualquiera de los tumores de los anejos cutáneos descritos en el capítulo 21 pueden aparecer en la piel vulvar, sólo el **hidroadenoma papilar** (derivado de los conductos ecrinos) es frecuente.

Aunque rara, puede producirse una enfermedad de Paget de la vulva, que representa una diseminación intraepidérmica de un carcinoma a partir de un adenocarcinoma de los anejos cutáneos. Su histología es similar a la que se observa en el pezón afectado de esa enfermedad.

ENFERMEDADES DE LA VAGINA

Las enfermedades más importantes de la vagina son infecciones (vaginitis)

La vagina puede infectarse por los mismos agentes que producen vulvitis, por ejemplo, herpes simple, PVR, *Candida albicans, Gardnerella vaginalis.* La vagina posee una flora bacteriana natural abundante, cuyo microorganismo principal es *Lactobacillus acidophilus.* Este germen produce ácido láctico al degradar glucógeno del epitelio vaginal superficial, creando así un ambiente ácido en el cual la mayoría de los demás microorganismos no puede proliferar. No obstante, esta barrera sólo es eficaz frente a bacterias. La vaginitis infecciosa suele ser de transmisión sexual y se manifiesta por secreción e irritación vulvovaginal.

Trichomonas vaginalis es una causa frecuente de vaginitis en mujeres jóvenes y se transmite por contacto sexual. La mucosa vaginal está enrojecida e inflamada, con una secreción blanquecina espumosa en su superficie.

Gardnerella vaginalis es una causa muy frecuente de vaginitis inespecífica, acompañada generalmente de una secreción vaginal lechosa.

Herpes simplex produce lesiones vaginales erosivas y puede transmitirse al feto durante su paso por el canal del parto. Generalmente hay lesiones vulvares herpéticas asociadas.

Candida albicans es un comensal normal de la vagina, pero su proliferación suele estar impedida por la flora vaginal normal. Puede producirse una infección clínica cuando se destruye la flora vaginal, por ejemplo, por antibióticos. Se forman placas blanquecinas de hifas micóticas en la mucosa vaginal inflamada y existe una irritación vulvar intensa. La infección puede ser intensa en pacientes con diabetes mellitus.

Causas más raras de infección vaginal son gonococo (generalmente secundaria a cervicitis gonocócica), *Mycoplasma,* y PVH (generalmente asociado a condilomas perineales y vulvares diseminados, que se extienden a la vagina en las fases avanzadas), y algunos tipos de estafilococo. Los estafilococos suelen ser introducidos en la vagina por tampones y la proliferación de bacterias en un tampón abandonado o retenido puede producir exotoxinas bacterianas, con aparición de un **síndrome de shock tóxico**.

Los tumores primarios de la vagina son muy raros

Los tumores primarios de la vagina en mujeres adultas son extremadamente raros, aunque en la vagina orientan con frecuencia metástasis, especialmente de tumores malignos de cérvix, endometrio y ovario. Toda hemorragia vaginal tras histerectomía por neoplasias malignas uterinas y ováricas debe ser analizada y biopsiada, dada la gran frecuencia de tumores metastásicos en la bolsa vaginal residual.

Los principales tumores vaginales son los **carcinomas epidermoides** y, con frecuencia aún menor, los adenocarcinomas. El carcinoma de células claras de la vagina se da en mujeres con exposición intrauterina a un estrógeno sintético, el dietilestilbestrol, y va precedido por una sustitución del epitelio vaginal normal por epitelio glandular, alteración conocida como adenosis vaginal.

En la infancia puede aparecer un **rabdomiosarcoma** en la vagina, que se manifiesta macroscópicamente en forma de masas gelatinosas que protruyen en la vagina.

ENFERMEDADES DEL CÉRVIX

El cérvix es un órgano que padece enfermedades, sobre todo en mujeres en edad reproductiva. El ectocérvix está recubierto por epitelio escamoso y el canal endocervical por epitelio cilíndrico secretor de moco, con invaginaciones glandulares. En diversas fases de la vida fértil de la mujer, la unión entre el epitelio cilíndrico y el escamoso se desplaza primero hacia la convexidad del ectocérvix y de nuevo hacia el canal endocervical. En esta **unión cilindroescamosa** es donde se presentan la mayoría de las enfermedades epiteliales del cérvix.

La unión cilindroescamosa primitiva suele localizarse en la región del orificio externo, pero su localización exacta al nacer depende de la exposición intrauterina a las hormonas maternas.

En la época puberal, las influencias hormonales hacen que el epitelio cilíndrico se extienda hacia el ectocérvix, lo que se conoce como **ectropión** o **erosión cervical** (*fig. 17.4*). Este proceso aumenta con el primer embarazo, sobre todo si se produce poco después de la menarquia.

Antes de la pubertad, el pH de la vagina y el cérvix es alcalino, pero posteriormente la degradación bacteriana del glucógeno del epitelio cervical y vaginal lo acidifica, hasta alcanzar un pH aproximado de 3.

La exposición del sensible epitelio cilíndrico del ectropión al ambiente ácido pospuberal de la vagina induce metaplasia escamosa y la aparición de una zona de transformación entre el epitelio cilíndrico endocervical y el epitelio escamoso ectocervical. Esta zona está formada por epitelio escamoso de nueva formación en un área ocupada previamente por epitelio cilíndrico.

Por tanto, la unión cilindroescamosa es de tamaño variable, pero siempre se sitúa cerca del orificio externo. En las ancianas puede retraerse al canal endocervical.

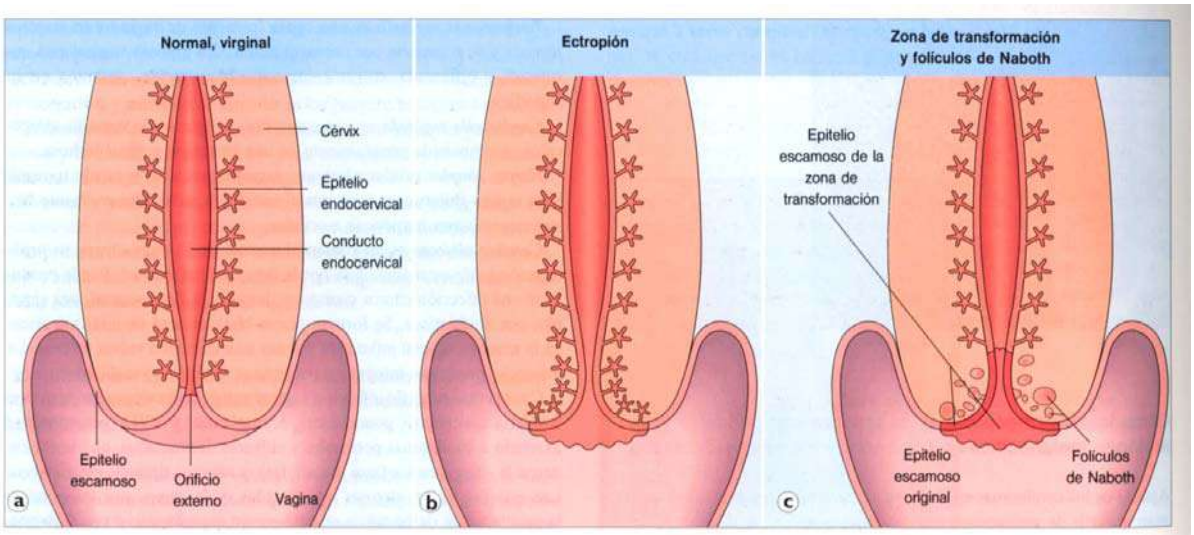


Fig. 17.4 Unión cilindroescamosa del cérvix.
Se observa la movilidad de la unión cilindroescamosa, el desarrollo de ectropión, y la formación de la zona de transformación.
(a) La unión cilindroescamosa se localiza incialmente en la zona del orificio externo.
(b) En la pubertad el epitelio endocervical se extiende distalmente hacia el ambiente ácido de la vagina, y produce un ectropión.
(c) Se forma una zona de transformación al volver a crecer epitelio escamoso sobre el ectropión. Las aperturas de las criptas pueden obliterarse durante este proceso, con la formación de folículos de Naboth llenos de moco.

Las enfermedades más importantes del cérvix se recogen en la *figura 17.5*.

La cervicitis crónica es producida por los mismos microorganismos responsables de la vaginitis infecciosa

El término de «cervicitis crónica» es empleado a veces erróneamente por los médicos cuando la región del ectocérvix alrededor del orificio externo está enrojecida y es irregular; en la mayoría de los casos no existe inflamación, sino sólo extensión del epitelio cilíndrico al orificio externo, lo que se denomina **ectropión** o, de manera inexacta, «erosión cervical».

Una cervicitis aguda con erosión puede presentarse en la infección por herpes simple y generalmente coexiste con afectación herpética de vulva y vagina. La endocervicitis crónica genuina, con un denso infiltrado linfocítico y de células plasmáticas, puede asociarse a infecciones vaginales por *Trichomonas, Candida, Gardnerella* y gonococos.

La hiperplasia endocervical microglandular aparece sobre todo en el embarazo y en mujeres que toman anticonceptivos orales con componente progestágeno

La hiperplasia endocervical microglandular es una alteración cervical frecuente, inducida por cambios hormonales. Es un tipo de proliferación endocervical en el que se multiplican las criptas cervicales y se desorganiza su estructura, a veces con cambios deciduales del estroma. Estos cambios se dan sobre todo durante el embarazo y se deben a la estimulación del endocérvix por progestágenos; sin embargo, los cambios persisten tras retirar el estímulo causal. También se produce en mujeres que toman anticonceptivos orales con progestágenos.

La lesión puede ser asintomática, pero con frecuencia existe secreción excesiva de moco vaginal y en casos intensos el cérvix parece como si desarrollara numerosos pólipos endocervicales de pequeño tamaño.

Los pólipos cervicales son una causa frecuente de hemorragia intermenstrual

Los pólipos cervicales son alteraciones frecuentes que pueden producir, al erosionarse y ulcerarse, hemorragias intermenstruales. Se observan en un 5% de las mujeres. Macroscópicamente son lisos, redondeados o en forma de pera, y generalmente de 1-2 cm de diámetro. Los pólipos se forman a partir del endocérvix y protruyen a través del orificio externo. Están formados por estroma endocervical y glándulas, generalmente llenas de moco. La superficie del pólipo puede estar ulcerada e inflamada y, en casos de larga evolución, puede haber metaplasia escamosa.

Cervicitis crónica
Pólipo cervical
Hiperplasia endocervical microglandular
Leiomioma
Transformación viral por PVH
Neoplasia intraepitelial
Carcinoma del cérvix invasivo
Adenocarcinoma del endocérvix

Fig. 17.5 Enfermedades más importantes del cérvix.

Los tumores benignos del cérvix son raros y, de ellos, los más frecuentes son los leiomiomas

Las neoplasias benignas verdaderas del cérvix son raras; la mayoría de los nódulos del cérvix son pólipos endocervicales. Pueden aparecer leiomiomas, pero son menos frecuentes que en el útero (véase pág. 375, *fig. 17.17*). Derivan del músculo liso de la pared cervical y crecen asimétricamente, presentando distorsión y comprensión del canal endocervical.

La infección del epitelio ectocervical por PVH es frecuente y representa un factor etiológico importante del cáncer cervical

La infección cervical por PVH se adquiere por vía sexual. Se han descrito más de 70 subtipos de PVH y se les ha asignado un número determinado a cada uno de ellos.

A veces, la infección por PVH puede producir lesiones papilares en el epitelio escamoso cervical (**condilomas acuminados**), similares a los vulvares (véase pág. 362). Suelen localizarse en el epitelio escamoso ectocervical o en el epitelio escamoso de la zona de transformación, y pueden ser múltiples.

Con mayor frecuencia, la infección por PVH produce **condilomas planos**. Generalmente no se pueden ver a simple vista, pero sí mediante exploración colposcópica tras tinción del cérvix con ácido acético diluido, que hace que aparezcan de color blanco. Histológicamente, el epitelio de los condilomas planos es anormal, con células binucleadas (especialmente en las capas superficiales del epitelio) y la denominada «transformación coilocítica» de la mayoría de las células epiteliales (*fig. 17.6*). Estos cambios virales pueden observarse mediante citología del frotis cervical.

Los dos tipos de afectación por papilomavirus del epitelio escamoso cervical son más frecuentes en la zona de transformación del epitelio, y pueden coexistir con signos de neoplasia intraepitelial.

Los distintos tipos de PVH tienen una distinta relación con el carcinoma de cérvix invasivo.

- PVH 16 y 18 se asocian con frecuencia.
- PVH 6 y 11 se asocian algunas veces.
- PVH 31, 33 y 35 se asocian raras veces.

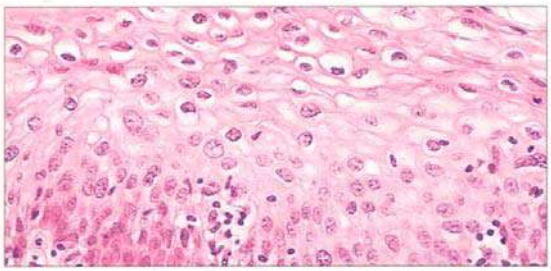


Fig. 17.6 Alteración del cérvix por papilomavirus.
El epitelio cervical presenta los signos típicos de la formación de un «condiloma plano» por papilomavirus en la zona de transformación; el epitelio es atípico, con coilocitos en las capas superiores del epitelio.

A pesar de la frecuente asociación entre los PVH 16 y 18 y el desarrollo de un carcinoma, hay que subrayar que de todas las mujeres que albergan estas infecciones, sólo una pequeña minoría desarrollan carcinoma.

La neoplasia intraepitelial cervical es una precursora importante de neoplasias invasivas

El epitelio metaplásico de la zona de transformación puede sufrir transformaciones durante la vida fértil. Pueden hallarse grados leves de aumento del tamaño nuclear en respuesta a una inflamación crónica, en el epitelio reparativo y asociado a infección por PVH. Sin embargo, atipias más intensas se consideran proliferaciones preneoplásicas y se denominan **neoplasia intraepitelial cervical** (NIC) (*fig. 17.7*). Esta transformación se produce en el epitelio metaplásico de la zona de transformación del cérvix y suele asociarse a infección por PVH.

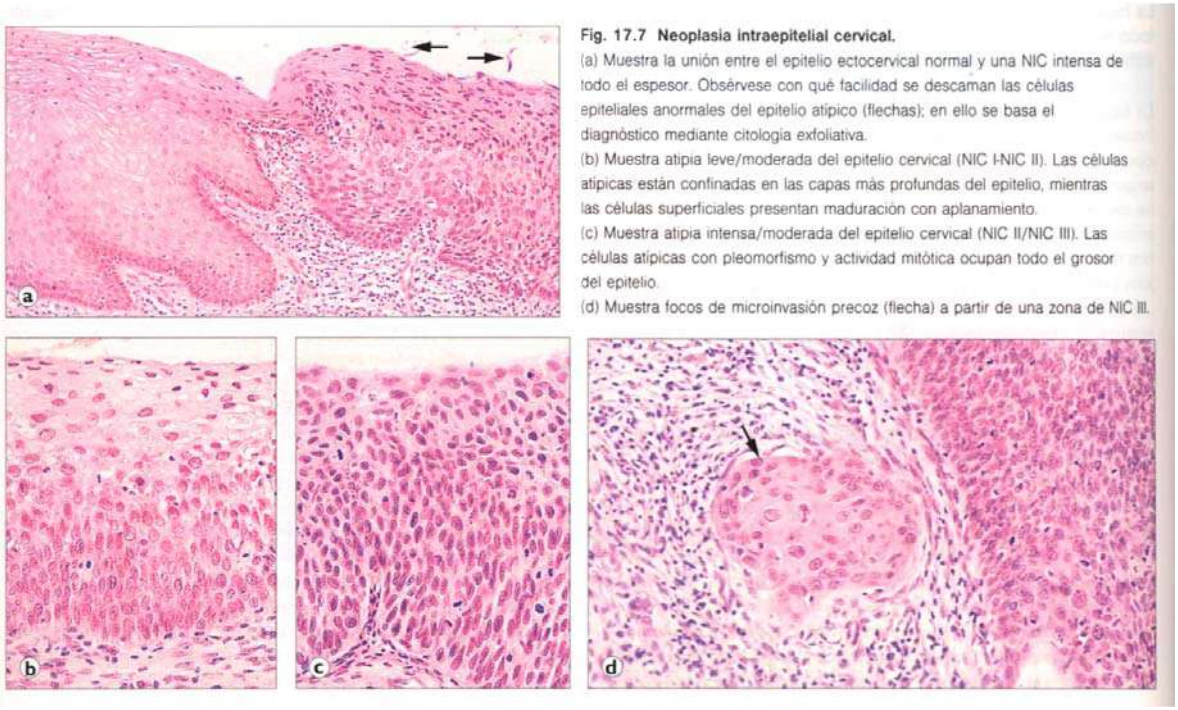


Fig. 17.7 Neoplasia intraepitelial cervical.
(a) Muestra la unión entre el epitelio ectocervical normal y una NIC intensa de todo el espesor. Obsérvese con qué facilidad se descaman las células epiteliales anormales del epitelio atípico (flechas); en ello se basa el diagnóstico mediante citología exfoliativa.
(b) Muestra atipia leve/moderada del epitelio cervical (NIC I-NIC II). Las células atípicas están confinadas en las capas más profundas del epitelio, mientras las células superficiales presentan maduración con aplanamiento.
(c) Muestra atipia intensa/moderada del epitelio cervical (NIC II/NIC III). Las células atípicas con pleomorfismo y actividad mitótica ocupan todo el grosor del epitelio.
(d) Muestra focos de microinvasión precoz (flecha) a partir de una zona de NIC III.

Se han descrito tres grados de intensidad, según la proporción del espesor del epitelio cervical reemplazado por células atípicas.

NIC I corresponde a displasia leve. Las células atípicas se limitan al tercio inferior del epitelio y los dos tercios superiores presentan diferenciación y maduración normal con aplanamiento de las células.

NIC II corresponde a displasia moderada. Las células atípicas ocupan la mitad inferior del epitelio, pero en la mitad superior se observan signos de diferenciación y maduración con aplanamiento de las células. Las alteraciones nucleares pueden extenderse a todo el espesor del epitelio, pero son más llamativas en la mitad inferior, donde puede haber aumento de mitosis, con algunas formas anormales.

NIC III corresponde a displasia intensa y carcinoma *in situ.* Las células atípicas ocupan todo el espesor del epitelio, con mínima diferenciación y maduración en la capa superficial. Hay figuras mitóticas y mitosis anormales en todas las capas, la transformación puede extenderse a los cuellos de las criptas endocervicales y puede haber focos de microinvasión verdadera.

Las *figuras 17.6b y c* muestran el aspecto histológico típico de distintos patrones de NIC.

Estas alteraciones epiteliales se producen en la zona de transformación, pero pueden extenderse a la superficie ectocervical y ascender por el canal endocervical. En un 10% de los casos se observa también una atipia denominada **neoplasia intraepitelial glandular cervical** (NIGC) en el epitelio endocervical.

La presencia de células epiteliales anormales puede detectarse mediante estudio citológico de un frotis de células epiteliales obtenidas mediante raspado del cérvix; en esto se basa la detección selectiva de la enfermedad en pacientes asintomáticas (véase el cuadro azul).

NIC I se asocia a un pequeño riesgo de progresión a carcinoma, y NIC II y NIC III a un riesgo mayor de desarrollo de carcinoma. La historia natural de la NIC es importante, puesto que determina con qué frecuencia es necesario realizar pruebas para detectar la progresión.

- Un 50% de las pacientes con NIC presentan regresión espontánea de la enfermedad.
- Un 30% de las pacientes con NIC 1 presentan atipia de bajo grado persistente.
- Un 20% de las pacientes con NIC 1 progresan a NIC II y NIC III a lo largo de unos 10 años.
- Un 20% de las pacientes con NIC III desarrollan carcinoma invasivo de cérvix en los 10 años siguientes.

Se ha sugerido que la repetición de raspados cada tres años es suficiente para estudios de detección selectiva en la población. A pesar de esta frecuencia es posible que algunas pacientes progresen de NIC I a carcinoma invasivo en poco tiempo.

Diagnóstico citológico cervical

El desarrollo de alteraciones en el epitelio cervical es un factor importante en la prevención del carcinoma invasivo del cérvix. La detección de células anormales se basa en la presencia de citología anormal. Mediante una espátula especial se raspan células del ectocérvix y del canal cervical inferior y se extienden sobre un portaobjetos. Se fijan con una solución conservante y se envían al laboratorio de anatomía patológica para su examen citológico tras tinción de Papanicolaou (frotis de «Papanicolaou»). En caso de NIC, las células exfoliadas presentan un índice núcleo:citoplasma aumentado y un patrón cromatínico irregular y grumoso, denominado **discariosis** (*fig. 17.8*).

Si se detectan células epiteliales atípicas en un frotis cervical, se llama de nuevo a la paciente. Se identifica la zona de epitelio anormal mediante colposcopia y se confirma el diagnóstico mediante biopsia de la zona anormal. Si la lesión no es invasiva y es completamente visible, sin extensión hacia el canal endocervical, puede realizarse ablación de la zona atípica mediante láser o crioterapia. Si no se visualiza el borde superior de la lesión en el canal endocervical, aquélla debe ser extirpada mediante biopsia-excisión.

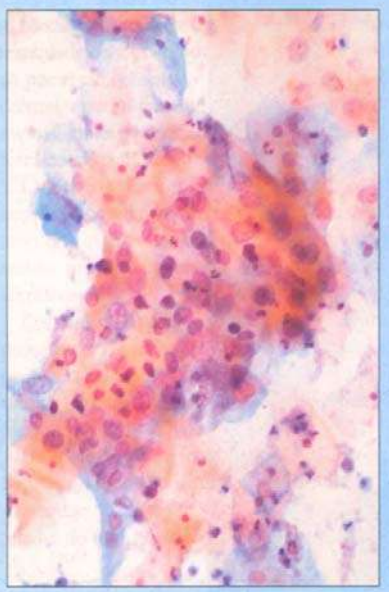


Fig. 17.8 Frotis citológico cervical de una NIC. Este preparado citológico muestra un grumo de células epiteliales cervicales con discariosis moderada e intensa.

El carcinoma del cérvix invasivo suele ser de tipo epidermoide

El carcinoma invasivo del cérvix puede presentarse en cualquier momento de la vida fértil y en los años posmenopáusicos, aunque la edad media de aparición es de alrededor de los 50 años. Representa un 3-5% de los carcinomas en mujeres.

Macroscópicamente, las lesiones iniciales aparecen en forma de zonas de irregularidad granular del epitelio cervical, y la invasión progresiva del estroma produce una dureza anormal del cérvix. Las lesiones avanzadas tienen un aspecto fungoide y ulcerado, y destruyen el cérvix (*fig. 17.9*).

La mayoría de los carcinomas del cérvix son **carcinomas epidermoides** que surgen en la zona de transformación o en el ectocérvix. Las lesiones pueden presentar tres patrones histológicos diferentes: carcinoma epidermoide queratinizante, carcinoma epidermoide de células grandes no queratinizante y carcinoma epidermoide de células pequeñas no queratinizante.

Aunque hay varios factores que predisponen al carcinoma epidermoide, el denominador común es la actividad sexual, lo que sugiere que lo más importante es la exposición a agentes ambientales (sobre todo, infecciones).

Fig. 17.9 Carcinoma epidermoide invasivo del cérvix. En esta hemisección de útero, cérvix y vagina superior, una lesión fungoide ha destruido totalmente el cérvix y está invadiendo la porción inferior del cuerpo uterino.

El adenocarcinoma del cérvix es menos frecuente que el carcinoma epidermoide, pero puede que esté aumentando su incidencia

El adenocarcinoma del cérvix deriva casi siempre del epitelio cilíndrico secretor de moco que reviste el canal endocervical, y puede ir precedido de un adenocarcinoma *in situ*. Tanto el carcinoma invasivo como *in situ* pueden detectarse mediante citología del frotis cervical. Los adenocarcinomas invasivos representan un 5-10% de los tumores malignos primarios del cérvix; algunos datos indican un aumento aparente de su incidencia, pero esto puede explicarse en gran parte por la disminución de la incidencia de carcinomas epidermoides invasivos.

Factores de riesgo del carcinoma epidermoide cervical

Relaciones sexuales: incidencia muy baja en vírgenes; más frecuente en mujeres casadas que en solteras.
Edad de la primera relación sexual: incidencia superior en mujeres cuya primera relación sexual fue antes de los 17 años y en las que se casaron jóvenes (probablemente como reflejo de un inicio más temprano de las relaciones sexuales).
Enfermedades de transmisión sexual: mayor incidencia en mujeres con antecedentes de enfermedad de transmisión sexual, así como en prostitutas (véase PVH, más adelante).
Estado socioeconómico: mayor incidencia en niveles sociales bajos, aunque esto puede deberse a hábitos de vida y sexuales más que a otros factores.
Tabaco: los estudios epidemiológicos sugieren una relación entre tabaquismo intenso y carcinoma cervical, especialmente NIC. Aunque es difícil descartar otros factores, como diferencias de hábitos sociales y sexuales entre mujeres fumadoras y no fumadoras, se ha implicado también la depresión de la vigilancia inmunitaria local por células de Langerhans.
Factores masculinos: para explicar la importancia de las relaciones sexuales se han buscado agentes carcinógenos en el esmegma, los espermatozoides y otros componentes del semen, pero no se han hallado pruebas de ningún carcinógeno químico definido.
PVH: la coexistencia de PVH con NIC y carcinoma invasivo, frecuente en muestras de biopsias por conización y colposcopia, sugiere cierta relación entre ellos. Además, la identificación de ADN de los PVH tipos 16, 18 y 33 en más de 60% de los carcinomas cervicales sugiere una estrecha relación entre ellos y una posible relación etiológica. Se está investigando intensamente esta conexión. Las proteínas producidas por el PVH inactivan productos de genes supresores tumorales, lo que facilita el desarrollo de tumores.
Infección por VIH: la inmunosupresión favorece el carcinoma del cérvix, por lo que su incidencia ha aumentado como consecuencia del SIDA.
Otros genes infecciosos: los intentos de demostrar la participación de agentes como *Chlamydia* y *Herpes simples* no han sido concluyentes, ya que su relación no es habitualmente mayor que la derivada de que ambas enfermedades son debidas a las relaciones sexuales.

En comparación con el carcinoma epidermoides invasivo, los adenocarcinomas tienden a metastatizar en ganglios linfáticos más precozmente y a ser menos radiosensibles; en general se consideran de peor pronóstico.

El pronóstico del carcinoma epidermoide del cérvix depende de su estadio en el momento del diagnóstico

El síntoma inicial más frecuente en estadios precoces es la hemorragia vaginal, pero los tumores avanzados y descuidados puede producir obstrucción urinaria por afectación de la vejiga.

El tipo histológico del tumor es menos importante para el pronóstico que su estadio en el momento del diagnóstico. Los carcinomas microinvasivos muestran diminutos focos de invasión muy superficial, que sólo se detectan histológicamente, y su pronóstico es muy bueno tras la re-sección local. Los carcinomas invasivos se clasifican según el grado de invasión local, y la supervivencia depende del estadio (*fig. 17.10*). La invasión de los ganglios paracervicales e ilíacos externos es precoz.

Estadío	Supervivencia a los 5 años	Grado de invasión local
I	90%	Limitado al cérvix
II	75%	Invasión de la porción superior de la vagina o tejidos parametriales adyacente
III	30%	Diseminación a pared pélvica vagina interior o uréteres
IV	10%	Invasión de recto pared vesical o pelvis externa

Fig. 17.10 Estadio y supervivencia a los 5 años del carcinoma del cérvix.

ENFERMEDADES DEL ENDOMETRIO

El endometrio reviste el interior del útero y responde a estímulos hormonales cíclicos durante el ciclo menstrual. La morfología del endometrio constituye un índice fiable de la fase del ciclo menstrual. Las principales alteraciones patológicas endometriales son cambios morfológicos secundarios a efectos endocrinos, enfermedades inflamatorias que producen endometritis, pólipos, hiperplasia (dividida en varios tipos e importante porque predispone a las neoplasias), tumores (tumores epiteliales, sobre todo carcinomas y tumores menos frecuentes del estroma endometrial), endometriosis (enfermedad en la que el endometrio prolifera fuera del útero) y adenomiosis (enfermedad ella que el endometrio prolifera hacia el músculo de la pared uterina).

El endometrio presenta con frecuencia cambios morfológicos secundarios a trastornos endocrinos

El examen histológico del endometrio forma parte con frecuencia del estudio de trastornos menstruales y de infertilidad. El patrón histológico del endometrio se relaciona con la fecha del último período menstrual constatado por la paciente, así como con algunos tratamientos farmacológicos.

Una de las alteraciones más frecuentes en medicina general es la **atrofia senil**, que se presenta tras la menopausia. Las glándulas son sencillas, están revestidas por células cúbicas inactivas y pueden formar grandes espacios quísticos. No hay signos de actividad mitótica, lo que refleja la falta de estimulo estrogénico.

Son frecuentes los **ciclos anovulatorios** al principio y al final de la vida fértil. Pueden asociarse a irregularidades menstruales. El exceso de estimulación estrogénica se manifiesta en el endometrio por proliferación glandular.

Los **trastornos de la fase lútea** o maduración irregular se asocian a infertilidad. Esto puede deberse a producción insuficiente de progesterona por el cuerpo lúteo o a un defecto de los receptores de progesterona del endometrio. El estudio del endometrio en la segunda mitad del ciclo menstrual muestra desarrollo inadecuado o ausencia de cambios secretores en el endometrio.

La **persistencia del cuerpo lúteo** al final del ciclo menstrual normal impide el desprendimiento normal del endometrio, con aparición de hemorragia uterina anormal. En estas circunstancias, el examen del endometrio muestra un patrón mixto de fase menstrual, secretora y proliferativa.

Los **anticonceptivos orales** producen cambios de la estructura del endometrio, cuya masa disminuye en gran medida. Las glándulas se hacen pequeñas e inactivas, con escaso desarrollo del estroma. Los **dispositivos intrauterinos** (DIU) se asocian a veces a endometritis crónica e infección por *Actinomyces*.

La **metaplasia** del endometrio suele producirse en mujeres posmenopáusicas, y es más infrecuente en el endometrio cíclico normal. Los principales tipos son metaplasia escamosa y metaplasia con patrones epiteliales de tipo tubárico o de epitelio endocervical.

La endometritis aguda es una complicación frecuente del embarazo

La endometritis aguda se caracteriza por infiltración de las glándulas endometriales por neutrófilos. Causada por infección bacteriana, suele ser una complicación de partos y abortos. Los gérmenes responsables suelen ser estreptococos, estafilococos y clostridios, a menudo asociados a gérmenes anaerobios cuando existe tejido muerto retenido en la cavidad uterina tras el parto.

En casos de inflamación aguda intensa puede desarrollarse un **piometrio**, es decir, que la cavidad uterina se llena de pus. Esto es consecuencia de la obstrucción del orificio cervical, complicada con infección de la cavidad uterina. Las principales causas de obstrucción del cérvix son tumores y cicatrices de intervenciones quirúrgicas previas.

La endometritis crónica suele asociarse a gestación reciente, enfermedad inflamatoria pélvica o DIU

La endometritis crónica puede asociarse a irregularidades menstruales, pero también se encuentra en mujeres estudiadas por infertilidad. Histológicamente, el endometrio presenta un infiltrado linfoide, con formación de células plasmáticas. La mayoría de los casos se asocian a un factor de riesgo clínico concreto para el desarrollo de la inflamación. Se produce tras embarazos, abortos o instrumentaciones en el 50% de los casos, asociada a enfermedad inflamatoria pélvica (p. ej., salpingitis) en el 25% de los casos y asociada al uso previo de DIU en un 20% de los casos. En el 5% restante, sin un factor de riesgo definido, la endometritis crónica puede deberse a infección por gonococos o chlamydias, o a TB.

En la endometritis tuberculosa, dado que sólo se forman granulomas en el endometrio secretor, pueden no verse en las muestras tomadas al principio del ciclo. Esta entidad suele formar parte de una infección más amplia que afecta a las trompas de Falopio.

En la adenomiosis, el endometrio profundiza en la pared uterina

La adenomiosis es una entidad en la cual el endometrio crece por dentro del miometrio. Puede producir aumento de tamaño del útero y a veces se acompaña de alteraciones menstruales y dismenorrea.

Macroscópicamente se observan varias pequeñas zonas irregulares y rosadas, algunas de ellas con pequeños quistes, en el miometrio afectado (*fig. 17.11a*). Histológicamente se aprecian islas endometriales en la profundidad del músculo (*fig 17.11b*). Si se sigue su traza, se ve que estas islas se continúan con la superficie endometrial. Este proceso puede afectar al miometrio de forma difusa o focal, en este caso con nódulos aparentemente aislados de músculo hipertrofiado y endometrio profundo (**adenomiosis nodular**).

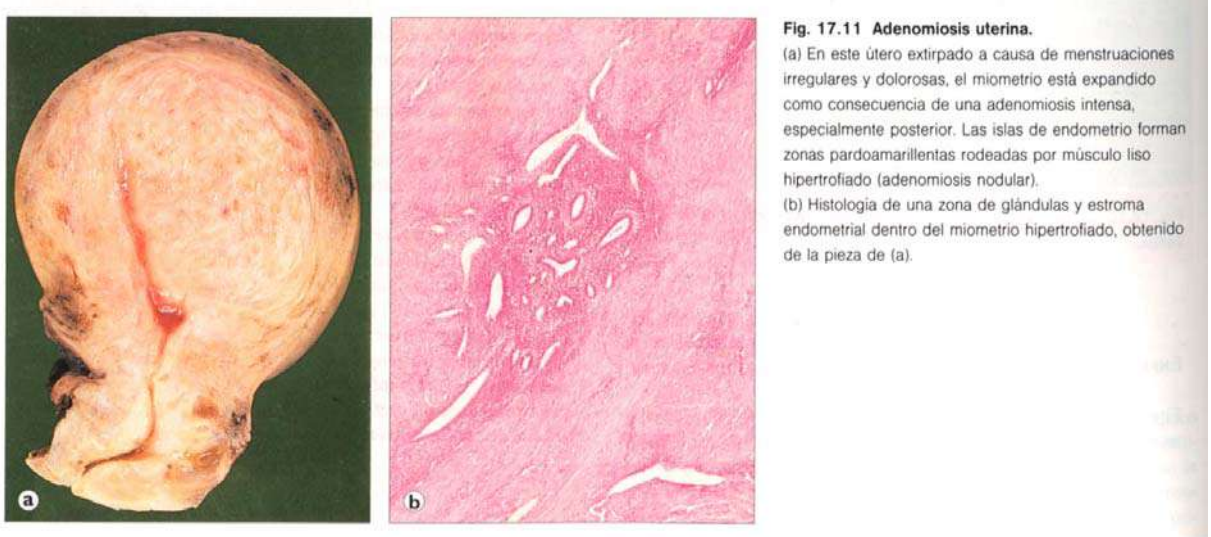


Fig. 17.11 Adenomiosis uterina.
(a) En este útero extirpado a causa de menstruaciones irregulares y dolorosas, el miometrio está expandido como consecuencia de una adenomiosis intensa, especialmente posterior. Las islas de endometrio forman zonas pardoamarillentas rodeadas por músculo liso hipertrofiado (adenomiosis nodular).
(b) Histología de una zona de glándulas y estroma endometrial dentro del miometrio hipertrofiado, obtenido de la pieza de (a).

El crecimiento ectópico de endometrio fuera del útero se denomina endometriosis

La endometriosis es una entidad en la que se desarrolla endometrio ectópico fuera de la cavidad uterina. Afecta a 1 de cada 15 mujeres (7%) en edad fértil, con infertilidad asociada en un 30% de los casos. La patogenia se expone en el cuadro rosa.

Las localizaciones más frecuentes de crecimiento endometrial son ovarios, trompas de Falopio, ligamentos redondos y peritoneo pélvico. Lugares menos frecuentes son pared intestinal, vejiga, ombligo y cicatrices de laparotomía. Rara vez se observa afectación de ganglios linfáticos, pulmón y pleura.

El endometrio ectópico sigue respondiendo a la estimulación hormonal cíclica, con fases de proliferación y degradación con hemorragia. La hemorragia y la degradación estimulan la formación de adherencias fibrosas y la acumulación de un pigmento, la hemosiderina.

Macroscópicamente, los focos de endometriosis aparecen en forma de masas quísticas y sólidas, que tienen habitualmente color pardo oscuro debido al pigmento acumulado por hemorragias repetidas. Histológicamente se observan glándulas y estroma endometrial, junto con fibrosis y macrófagos que contienen pigmento férrico.

El tejido endometrial, al crecer en localizaciones anormales, estimula la fibrosis y puede producir adherencias fibrosas entre órganos vecinos. Cuando afectan al peritoneo, las adherencias pueden causar obstrucción intestinal.

Los síntomas clínicos son dolor pélvico cíclico, dismenorrea e infertilidad. Cuando afecta a trompas de Falopio y ovarios, el conjunto de ovario y trompa puede convertirse en una masa quística que contiene un material marrón semilíquido (quistes de chocolate).

El tratamiento endocrino para regular el crecimiento endometrial suele ser eficaz.

Los pólipos endometriales son protuberancias localizadas de glándulas y estroma endometrial

Los pólipos endometriales son muy frecuentes, especialmente en la perimenopausia.

Se cree que se deben a la hiperproliferación glandular en respuesta a estímulos estrogénicos.

Macroscópicamente son de tamaño variable, generalmente de 1-3 cm de diámetro, y suelen localizarse en el fondo uterino. Aparecen como nódulos lisos firmes dentro de la cavidad endometrial (*fig. 17.12*) que, a veces, protruyen a través del orificio cervical.

Histológicamente están formados por glándulas endometriales dilatadas dentro de un estroma vascular. Se asocian clínicamente a alteraciones menstruales y dismenorrea, pero pueden ulcerarse o sufrir torsiones.

Patogenia de la endometriosis

La razón del desarrollo de la endometriosis es desconocida, pero existen tres teorías principales:

1. **Menstruación retrógada.** Se ha demostrado con seguridad que en mujeres normales fragmentos de endometrio emigran a la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio durante la menstruación. Se ha propuesto que este material podría implantarse en algunos casos y producir endometriosis, y que, aunque en mujeres normales el sistema inmunológico destruye el endometrio implantado, en las que son susceptibles a la endometriosis no existiría esta vigilancia inmunológica.
2. **Una metaplasia del epitelio peritoneal** puede hacer que se diferencie en endometrio. La metaplasia puede hacer también que se desarrolle un epitelio de tipo tubárico, con aparición de una enfermedad semejante, la endosalpingosis. El estímulo para esa metaplasia es desconocido.
3. **Diseminación metastásica del endometrio.** Esta teoría sugiere que el endometrio hallado en ganglios, pleura, pulmón y ombligo ha llegado a través de los vasos linfáticos o sanguíneos.

Ninguna de esta hipótesis explica por sí sola todos los síntomas de la endometriosis y es probable que los tres mecanismos actúen en grados diferentes.

Se ha demostrado que la endometriosis depende de los estrógenos para su crecimiento y proliferación, con inactivación de la enfermedad tras ooforectomía o al instaurarse la menopausia. Esto justifica el tratamiento de inducción de un estado hipoestrogénico mediante la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario con sustancias análogas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Fig. 17.12 Pólipo endometrial benigno.
El aspecto microquístico se debe a glándulas endometriales quisticamente dilatadas dentro del pólipo.

La hiperplasia endometrial es causada por estímulos estrogénicos y puede ser preneoplásica

La hiperplasia endometrial es una respuesta a estímulos estrogénicos. Puede observarse una respuesta endógena ante ciclos anovulatorios sucesivos o tumores secretores de estrógenos, y una respuesta exógena ante fármacos con contenido estrogénico.

La importancia de la hiperplasia endometrial es su asociación con un mayor riesgo de adenocarcinoma del endometrio. Existen varios tipos histológicos, de los cuales el más frecuente es la **hiperplasia simple**, que afecta difusamente a todo el endometrio. Puede observarse proliferación glandular, con mitosis y estratificación celular evidentes. Las glándulas crecen según un patrón tubular, pero a menudo se dilatan (*fig. 17.13a*); no obstante, no se ven atipias nucleares en la citología. Este tipo se asocia a un riesgo escasamente mayor de neoplasia maligna tras un largo período de tiempo, habitualmente de más de 10 años.

La **hiperplasia compleja** es casi siempre focal dentro del endometrio. Se observa una proliferación del epitelio, que se reconoce por la presencia de figuras mitóticas, pero las glándulas crecen de forma irregular, con ramificaciones variables y escaso estroma intermedio. Las células que forman las glándulas no muestran atipias en la citología. Este tipo de hiperplasia se asocia a un riesgo ligeramente mayor de neoplasia maligna.

La **hiperplasia atípica compleja** suele afectar al endometrio sólo focal-mente. Al igual que la hiperplasia compleja, existe proliferación del epitelio, reconocible por las figuras mitóticas, y las glándulas crecen de forma irregular, con ramificaciones variables (*fig. 17.13b*). Sin embargo, las células que forman las glándulas presentan atipias en la citología, con pleomorfismo e hipercromasia. Un 30% de los casos con este tipo de hiperplasia acabaron por desarrollar un carcinoma del endometrio, generalmente en los 5 años siguientes al diagnóstico.

El carcinoma del endometrio es el cáncer más frecuente del tracto genital femenino

Los carcinomas del endometrio son casi todos adenocarcinomas, con varios subtipos histológicos. Este tipo de carcinoma es la neoplasia invasiva más frecuente del tracto genital femenino, y representa un 7% de los tumores en la mujer.

El carcinoma endometrial puede dividirse en los dos grupos que se exponen seguidamente:

- Tumores que aparecen en la época de la menopausia, asociados a hiperplasia endometrial y estimulación estrogénica anormal del endometrio. Es el grupo más numeroso y tiene generalmente buen pronóstico.
- Tumores en mujeres mayores, posmenopáusicas, no asociados a estimulación estrogénica ni hiperplasia endometrial. Los tumores de este grupo suelen tener peor pronóstico.

Macroscópicamente, aparecen pequeños tumores en forma de zonas sólidas difusas o lesiones polipoideas en la cavidad endometrial, con tejido blanquecino, blando y friable (*fig. 17.14b*). Es frecuente que tenga lugar la necrosis tumoral, que con frecuencia da lugar a metrorragias posmenopáusicas.

La mayoría de los tumores asociados a un exceso estrogénico son **adenocarcinomas endometrioides** (60% de los casos). Pueden clasificarse en grados (I-III) según la proporción de patrón glandular y sólido en el tumor (*fig. 17.14b*). Un grado alto se asocia a un peor pronóstico. En algunos casos hay también zonas de metaplasia escamosa o de carcinoma epidermoide verdadero (**carcinoma adenoescamoso**).

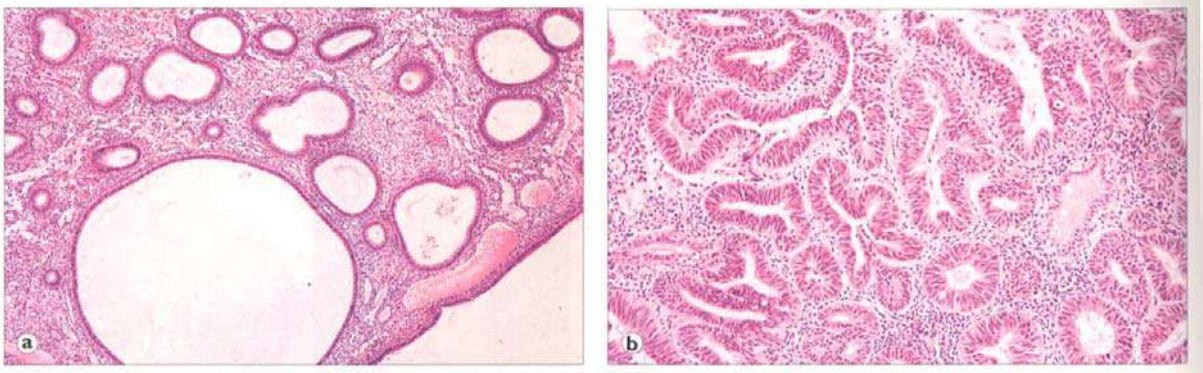


Fig. 17.13 Hiperplasia endometrial.
(a) Este endometrio presenta hiperplasia simple, con dilatación quística de las glándulas y sin otras atipias estructurales o citológicas.

(b) Este endometrio muestra hiperplasia atípica compleja, con glándulas irregularmente ramificadas y epitelio que se tiñe de oscuro debido a las atipias citológicas.

Existen otros dos tipos importantes de tumor, sobre todo en el grupo posmenopáusico no relacionado con los estrógenos. El **carcinoma seroso papilar uterino** es un tumor muy agresivo. Incluso sin invasión miometrial o vascular importante, puede producir recidivas, metástasis diseminadas y muerte. El **carcinoma uterino de células claras** también se comporta de forma muy maligna.

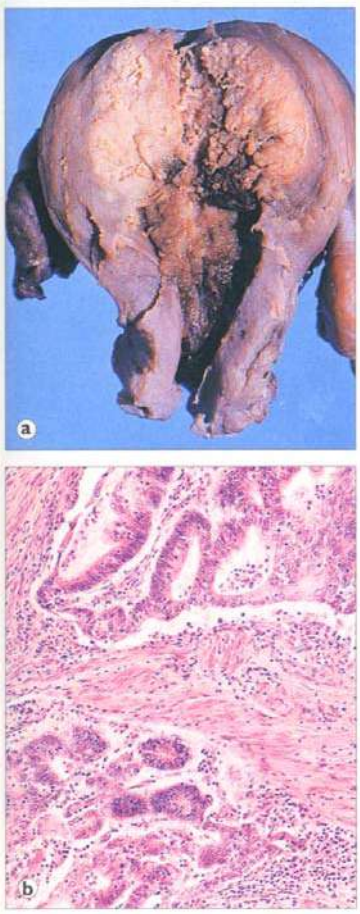


Fig. 17.14 Adenocarcinoma endometrial.
(a) La cavidad endometrial está distendida por un adenocarcinoma endometrial blando y friable, que presenta necrosis y hemorragias. La invasión es bastante profunda, y el tumor está a punto de atravesar la superficie serosa del fondo uterino.
(b) La histología del tumor de (a) muestra un adenocarcinoma de tipo endometrioide moderadamente diferenciado (el tipo más frecuente), que invade extensamente el músculo liso del miometrio.

En casos de **invasión directa**, un factor que se relaciona estrechamente con el pronóstico es la invasión del miometrio. Los tumores con invasión poco profunda tienen mejor pronóstico que los que presentan afectación de casi todo el espesor del miometrio. La invasión local progresiva produce afectación parametrial y extensión a vejiga y recto.

La **extensión a lo largo de la luz de las trompas de Falopio** afecta con frecuencia a los ovarios, y la **invasión venosa y linfática** puede afectar a vagina y ganglios paraaórticos. Es poco frecuente la diseminación hematógena de metástasis, excepto en carcinomas serosos papilares y en los de células claras.

El pronóstico del carcinoma uterino depende de su estadio, como muestra la *figura 17.15*.

Estadio	Proporción de casos	Grado de invasión local	Supervivencia a los 5 años
I	80%	Sólo cuerpo uterino	75%
II	5%	Cuerpo y cérvix	52%
III	5%	Invasión limitada a la pelvis	30%
IV	10%	Invasión fuera de la pelvis o afectación de vejiga o mucosa rectal	10%

Fig. 17.15 Estadio quirúrgico del carcinoma endometrial y evolución tras tratamiento mediante cirugía y radioterapia.

Patogenia del carcinoma de endometrio

En la época perimenopáusica, la mayoría de los adenocarcinomas endometriales se asocian a hiperestrogenismo e hiperplasia endometrial. El hiperestrogenismo puede ser de origen exógeno o endógeno. Asociaciones clínicas con alto riesgo de desarrollo de adenocarcinomas son obesidad (debido a la producción endógena de estrógenos en el tejido adiposo), diabetes mellitus, nuliparidad e hipertensión.

También se puede observar una alta incidencia de carcinoma del endometrio en algunas familias, en las que existe un mayor riesgo de cáncer de la mama. Parece que en este grupo pueden actuar oncogenes dominantes. La mutación del oncogén K-*ras* es frecuente en el desarrollo de un 10% de todos los cánceres endometriales esporádicos. También son frecuentes las alteraciones de p53.

Los tumores del estroma endometrial pueden ser puros o formar parte de tumores mixtos

Menos del 2% de los tumores uterinos se acompañan de proliferación neoplásica del elemento estromal del endometrio. Se cree que estos tumores derivan de células müllerianas primitivas que pueden diferenciarse tanto en estroma endometrial como en epitelio o tejidos conectivos. Los tumores aparecen como masas expansivas dentro de la cavidad uterina, y producen hemorragias posmenopáusicas; en los tumores más malignos hay signos de diseminación.

El **sarcoma estromal endometrial** está formado por células fusiformes estromales malignas, y puede ser de bajo o alto grado.

El **adenosarcoma** contiene estroma maligno y un componente epitelial histológicamente benigno. Suele recidivar tras la histerectomía.

El **carcinosarcoma** (**tumor mülleriano mixto maligno**) posee componentes estromal y epitelial malignos. A menudo el componente estromal contiene tejidos que no existen normalmente en el útero, por ejemplo, cartílago, grasa y músculo esquelético. Esto ocurre sobre todo en mujeres ancianas y su pronóstico es extremadamente malo (*fig. 17.16*).

Diagnóstico de las enfermedades endometriales

El diagnóstico de las enfermedades endometriales se ve facilitado por diversas técnicas de imagen e histológicas.

- La ecografía transvaginal puede descubrir lesiones intrauterinas y establecer el grosor del endometrio.
- La histeroscopia puede identificar pólipos endometriales o mismas submucosos.
- La biopsia endometrial se realiza con frecuencia, por ejemplo, para distinguir hemorragias anovuladoras y ovuladoras y para descartar hiperplasias o un carcinoma.

En la biopsia endometrial mediante aspiración con una pipeta se obtiene una pequeña muestra. Esta técnica puede realizarse de forma ambulatoria sin anestesia.

Mediante dilatación cervical y legrado (D y C) del endometrio puede obtenerse una gran muestra de éste, pero requiere anestesia general. Puede enviarse material para cultivo (con el fin de establecer la causa de la endometritis) o histología.

- La IRM se emplea cada vez más en el estudio y la valoración por estadios de los tumores, a fin de establecer la amplitud de la diseminación tumoral antes de la intervención quirúrgica.

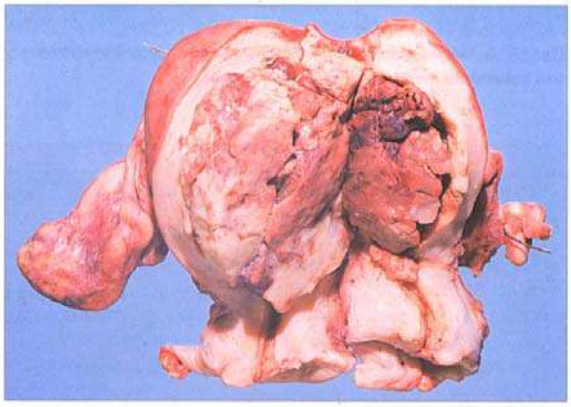


Fig. 17.16 Tumor mülleriano mixto maligno del endometrio. La cavidad endometrial está totalmente distendida por un tumor blando, carnoso, parcialmente necrótico y hemorrágico. Esta anciana presentó metrorragias posmenopáusicas, distensión y dolor abdominal y tenía metástasis pulmonares y peritoneales en el momento del diagnóstico.

ENFERMEDADES DEL MIOMETRIO

El miometrio está formado por músculo liso. Aparte de los cambios del embarazo, el miometrio se ve afectado por adenomiosis (véase pág. 370) y por tumores (leiomiomas o, rara vez, leiomiosarcomas y tumores adenomatoides).

Los leiomiomas (fibroides) son los tumores más frecuentes del útero

Los leiomiomas, también denominados fibroides, son los tumores benignos más frecuentes del tracto genital femenino. Afectan a más de la mitad de las mujeres de más de 30 años, y se vuelven sintomáticos generalmente en la década siguiente a la menopausia.

Macroscópicamente, los leiomiomas son nódulos redondeados, gomosos y pálidos, con aspecto en espiral en la superficie de corte. Pueden aparecer en varias localizaciones dentro del útero (p. ej., intramurales, submucosos, submucosos polipoides y subserosos, y con frecuencia son múltiples) (*fig. 17.17*).

Los leiomiomas son de tamaño variable, desde 1 cm de diámetro hasta lesiones gigantes de 20-30 cm. El diámetro típico de las lesiones que producen síntomas clínicos es de 2 a 4 cm.

Histológicamente están formados por células musculares lisas y estroma colágeno. No hay atipias celulares y se observan muy pocas mitosis. Se han descrito algunas variantes histológicas raras de leiomioma, caracterizadas por patrones celulares o estromales infrecuentes, por ejemplo, transformación mixoide.

Estos tumores pueden sufrir cambios degenerativos y complicaciones. Por ejemplo, su crecimiento puede sobrepasar al de su aporte vascular, por lo que son ocupados por material hialino y sufren calcificación. En el embarazo, y con menor frecuencia en otras épocas, pueden presentar degeneración isquémica, reblandeciéndose y adquiriendo un color rojizo oscuro (la denominada «degeneración roja»). Los tumores pedunculados pueden sufrir torsión, con formación de un infarto venoso.

Clínicamente, estos tumores se asocian a hemorragia menstrual anormal, dismenorrea o infertilidad. En ocasiones pueden causar problemas, debido a su volumen, en la cavidad abdominal, por ejemplo, compresión vesical. Durante el embarazo los leiomiomas pueden originar complicaciones como aborto espontáneo, parto prematuro y obstrucción del parto.

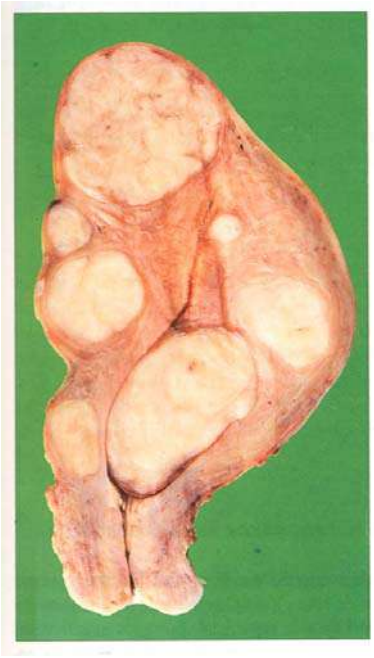


Fig. 17.17 Leiomiomas del miometrio. Esta paciente presentaba menstruaciones irregulares y dolorosas. El útero está distorsionado por múltiples leiomiomas benignos bien delimitados de localización intramural, subserosa y submucosa.

Los leiomiomas uterinos dependen de la acción trófica de los estrógenos para mantener su tamaño y suelen retraerse tras la menopausia. Se está empleando el tratamiento con agonistas de GnRH, que inducen hipoestrogenismo, para producir una disminución del tamaño del útero y de los leiomiomas que facilite su extirpación quirúrgica mediante miomectomia. En la mayoría de las mujeres que ya no desean concebir, el tratamiento es la histerectomía.

El leiomiosarcoma uterino es un tumor de mujeres posmenopáusicas

En general, los leiomiosarcomas uterinos son poco frecuentes, y no representa más que un 2% de los tumores del tracto genital femenino. Son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas.

Macroscópicamente suele tratarse de masas grandes y carnosas dentro del miometrio, que pueden estar necrosadas. Suelen tener 10-15 cm de diámetro. Histológicamente están formados por células musculares lisas pero, a diferencia de los tumores benignos, la celularidad es mayor, y hay mitosis e hipercromatismo nuclear. La valoración más útil para decidir si un tumor de músculo liso es benigno o maligno es realizar un recuento de mitosis. Las lesiones con recuento mitótico elevado se consideran biológicamente malignas. Entre las lesiones con recuentos muy altos y muy bajos hay otras intermedias denominadas «tumores de músculo liso de potencial maligno indeterminado».

Como la mayoría de sarcomas, los leiomiosarcomas uterinos tienden a metastatizar preferentemente por vía hematógena, produciendo sobre todo metástasis pulmonares.

ENFERMEDADES DE LAS TROMPAS DE FALOPIO

Las trompas de Falopio salen de la cavidad endometrial, se sitúan a lo largo de la pared uterina y poseen un extremo con fimbrias unido a los ovarios, que es el responsable de guiar los óvulos liberados al interior del útero.

Las principales lesiones de las trompas de Falopio son enfermedades inflamatorias (p. ej., salpingitis), tumores raros del epitelio y de la pared muscular lisa, y embarazos ectópicos (véase pág. 383).

Las cicatrices postinflamatorias que obstruyen la trompa de Falopio son una causa importante y frecuente de infertilidad.

La salpingitis es una causa importante de obstrucción tubárica e infertilidad

La salpingitis se debe casi siempre a una infección ascendente a partir de la cavidad uterina. En la mayoría de los casos se produce una salpingitis aguda, pero en otras hay una reacción inflamatoria crónica. La salpingitis se asocia sobre todo a periodo posgestacional y endometritis, DIU, enfermedades de transmisión sexual (*Mycoplasma, Chlamydia* y gonococos), TB y *Actinomyces*.

En casos de salpingitis aguda, las trompas están macroscópicamente hinchadas y congestionadas, con una superficie serosa enrojecida y granular, a causa de la vasodilatación. Histológicamente, la luz puede contener pus y el epitelio está infiltrado por neutrófilos. Con la resolución puede producirse una inflamación crónica, con distorsión de los pliegues mucosos, fibrosis y oclusión de la luz tubárica. Se produce un **piosálpinx** cuando la luz tubárica está masivamente distendida por pus.

La colonización de la mucosa tubárica por ***Chlamydia*** es una causa cada vez más conocida de alteración funcional de las trompas en mujeres infértiles, generalmente en ausencia de síntomas y signos laparoscópicos de infección activa. No se conoce el aspecto histológico de esta infección.

La **salpingitis tuberculosa** se adquiere a partir de diseminación hematógena desde una localización exterior al tracto genital. Las trompas desarrollan granulomas múltiples en la mucosa y la pared, que producen adherencias con los tejidos vecinos (especialmente, ovarios). En casos avanzados, la trompa puede convertirse en una cavidad llena de material caseoso necrótico.

A la infección por ***Actinomyces*** predispone la colonización del tracto genital femenino en relación con el uso de DIU. El pus de la luz tubárica contiene colonias de *Actinomyces* visibles macroscópicamente en forma de «gránulos de azufre».

Fig. 17.18 Trompa de Falopio afectada por un hidrosálpinx.
La trompa de Falopio está distendida y su pared muy adelgazada, y contiene un líquido claro. Está retorcida y distorsionada por la cicatrización fibrosa secundaria a la resolución de una inflamación previa (salpingitis).

En muchos casos de infección de la trompa de Falopio se forman adherencias entre la trompa y el ovario, y la infección afecta a trompa, ovario y tejidos parametriales vecinos. Esta situación da origen a una maraña de tejidos y fibrosis, denominada **masa tubo-ovárica**, en la que es difícil distinguir sus componentes individuales.

El **hidrosálpinx** es una dilatación de la trompa de Falopio, con aplanamiento de la mucosa y distensión de la luz por un líquido claro y acuoso. Se cree que es consecuencia de una lesión inflamatoria previa de la trompa, y que se forma al curar aquélla (*fig. 17.18*).

Los tumores de la trompa de Falopio son muy poco frecuentes

Las lesiones neoplásicas de la trompa de Falopio son muy poco frecuentes, pero cuando aparecen se trata de tumores adenomatoides benignos, localizados en el mesosálpinx, y adenocarcinomas primarios, observados en mujeres posmenopáusicas. Dado que estos últimos suelen descubrirse en estadios avanzados, su pronóstico es generalmente malo. Además, tumores endometriales pueden extenderse por la luz tubárica, y las metástasis en el peritoneo pélvico pueden afectar a la serosa tubárica. Con frecuencia se forman pequeños quistes en el extremo de las fimbrias de la trompa de Falopio, generalmente silentes.

ENFERMEDADES DE LOS OVARIOS

El ovario es un órgano par adherido a la cara posterior del ligamento ancho. Los componentes principales del ovario son el epitelio «germinal» superficial, el estroma responsable de la producción de muchas hormonas esteroideas y los folículos, que contienen las células germinales.

Las principales enfermedades del ovario son quistes no neoplásicos, hiperplasia estromal y tumores (existe una amplia variedad de lesiones benignas y malignas derivadas del epitelio, el estroma o las células germinales).

Los quistes ováricos no neoplásicos son frecuentes

En los ovarios surgen con extraordinaria frecuencia lesiones quísticas no neoplásicas, la mayoría de ellas a partir de folículos de Graaf en desarrollo, y otros a partir del epitelio superficial. Entre los más frecuentes están los **quistes de inclusión con revestimiento mesotelial**, que son pequeñas lesiones que varían desde un tamaño microscópico hasta 34 cm de diámetro. Están revestidos por las mismas células que forman el epitelio de la superficie ovárica y aparecen llenos de un liquido claro.

Los **quistes foliculares** derivan de folículos ováricos y están recubiertos por células granulosas, con una capa externa de células tecales (*fig. 17.19*). Los quistes son, por definición, mayores de 2 cm de diámetro. En algunos, la cubierta tecal se luteiniza. Aunque la mayoría de los quistes son clínicamente insignificantes, algunos pueden producir hipoestrogenismo.

Los **quistes del cuerpo lúteo** se deben a falta de involución del cuerpo lúteo. Son típicamente de 2-3 cm de diámetro, con un revestimiento grueso y amarillento de células granulosas luteinizadas. Producen progesterona de forma continua, lo que ocasiona irregularidades menstruales.

Los **quistes teca-luteínicos** suelen aparecer en forma de quistes múltiples bilaterales, de hasta 1 cm de diámetro, llenos de liquido claro. Son producidos por niveles altos de gonadotropinas, que precipitan el desarrollo del folículo (p. ej., mola hidatiforme y tratamientos farmacológicos).

La **endometriosis** puede causar lesiones ováricas quísticas llenas de un líquido marrón oscuro rico en hierro (véase pág. 371).

Fig. 17.19 Quiste ovárico folicular.
Esta microfotografía muestra parte de la pared de un pequeño quiste folicular, en el que pueden verse células de la granulosa (folicular) recubriendo la pared.

El síndrome del ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) es una causa frecuente de infertilidad

El síndrome del ovario poliquístico es una causa importante y frecuente de infertilidad. Las pacientes son obesas, hirsutas y presentan acné e irregularidades menstruales (amenorrea o reglas irregulares). Los ovarios muestran engrosamiento de la cápsula y múltiples quistes foliculares con hiperplasia del estroma (*fig. 17.20*).

La patogenia de este síndrome sigue sin desvelarse. Las pacientes están en un estado anovulatorio persistente, con cifras altas de LH y de estrógenos, cifras bajas de FSH y niveles altos de andrógenos producidos por el ovario. Existe resistencia insulínica e hiperinsulinismo. Los altos niveles de estrógenos pueden producir hiperplasia endometrial y aumentar el riesgo de carcinoma del endometrio.

No es raro observar un hiperandrogenismo ovárico inducido por hormona luteinizante, acné, anovulación, oligomenorrea y ovarios grandes y multifoliculares en fases iniciales y medias de la pubertad, en forma de estadio madurativo autolimitado. No obstante, no se puede saber si se trata de una alteración precursora del síndrome de ovarios poliquísticos en algunos casos.

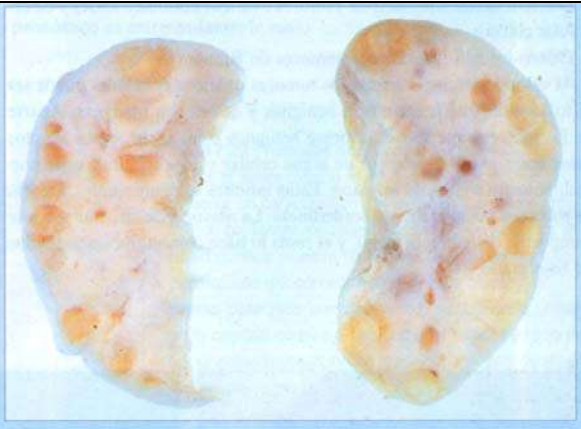


Fig. 17.20 Síndrome del ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal).
Estos ovarios de una paciente con síndrome de Stein-Leventhal muestran aumento de tamaño con múltiples quistes foliculares, situados especialmente en la periferia, junto con engrosamiento del estroma ovárico.

La hiperplasia del estroma es una causa de virilización en mujeres posmenopáusicas

La hiperplasia del estroma ovárico asociada con a luteinización es frecuente en los ovarios de mujeres posmenopáusicas. Los ovarios suelen ser grandes y de textura firme, y están ocupados por células estromales proliferadas. Clínicamente, las mujeres afectadas por este trastorno suelen presentar virilización, ya que las células del estroma producen andrógenos. La hiperplasia del estroma también se asocia a diversos crecimientos neoplásicos y no neoplásicos del ovario, y puede acompañarse de efectos endocrinos.

ENFERMEDADES NEOPLASICAS DE LOS OVARIOS

Los tumores ováricos primarios pueden surgir a partir de cualquiera de las células normales presentes en el ovario. Se dividen en derivados del epitelio superficial (70%), de los cordones sexuales y las células estromales (10%), y de las células terminales (20%).

Además de los tumores primarios, el ovario es afectado con frecuencia por metástasis procedentes de otras localizaciones. Los tumores malignos del ovario se extienden localmente y sobre todo siembran el peritoneo, en cuyo caso la ascitis es una complicación importante.

Los tumores ováricos epiteliales pueden diferenciarse en varios tipos

Los tumores epiteliales del ovario derivan del epitelio superficial, que, a su vez, lo hace del epitelio celómico embrionario. Los tumores de este origen se diferencian a una gran variedad de tejidos.

- Diferenciación endocervical: tumores ováricos mucinosos.
- Diferenciación tubárica: tumores ováricos serosos.
- Diferenciación endometrial: tumores ováricos endometrioides y de células claras.
- Diferenciación transicional: tumores de Brenner.

Al valorar histológicamente los tumores ováricos epiteliales puede ser difícil decidir qué lesiones son benignas y cuáles son malignas. Aparte de los tumores que son claramente benignos o malignos, están algunos casos con signos histológicos de atipia celular y arquitectura tisular normal, pero sin signos de invasión. Estas lesiones se denominan «**tumores de potencial maligno limite** (**borderline**)». La mayoría de estos tumores se comportan de forma benigna, y el resto lo hace como tumores malignos de bajo grado.

Los tumores ováricos serosos contienen un líquido acuoso y son a menudo bilaterales

Los **tumores serosos benignos** del ovario (70%) se denominan «cistoadenomas serosos» (*fig. 17.21a*). Estos quistes uniloculares y de pared fina contienen un liquido acuoso y son bilaterales en un 10% de los casos. Histológicamente están revestidos por un epitelio cúbico regular con pequeñas proyecciones papilares. Un tumor relacionado con éste, el llamado **adenofibroma**, es un tumor benigno (cistoadenofibroma), a veces sólido y a veces quístico, formado por epitelio seroso benigno y un estroma con células fusiformes.

Los **tumores serosos malignos** del ovario se denominan «cistoadenocarcinomas serosos» (*figs. 17.21b* y *c*). Es el tipo más frecuente de carcinoma ovárico y es bilateral en la mitad de los casos. Macroscópicamente pueden ser quísticos, mixtos sólidos y quísticos, o principalmente sólidos. Histológicamente están formados por cavidades quísticas revestidas por células cúbicas y cilíndricas, con proliferaciones celulares papilares y áreas sólidas. Las células son pleomorfas, y se observan mitosis. Hay que subrayar que se produce invasión del estroma ovárico, lo que confirma su carácter maligno. Estas lesiones tienen una supervivencia global del 20% a los cinco años.

Los **tumores serosos** «**borderline**» del ovario son bilaterales en un 30% de los casos. Macroscópicamente pueden ser quísticos o mixtos sólidos y quísticos. Histológicamente están formados por cavidades quísticas recubiertas por células cúbicas y cilíndricas, con proliferaciones papilares y zonas sólidas. Las células son pleomorfas y se observan mitosis. Con todo, no invaden el estroma ovárico, a pesar de la presencia de atipias celulares. Estas lesiones tienen una supervivencia global del 75% a los diez años.

Fig. 17.21 Tumores serosos del ovario.
Los cistoadenomas serosos benignos son quistes uniloculares de pared fina con pequeñas proyecciones papilares (a). La contrapartida maligna de (a) es el cistoadenocarcinoma seroso (b), que presenta un patrón mixto sólido y quístico. Obsérvese que el tumor es bilateral, como ocurre con frecuencia. La histología del tumor de (b) muestra el patrón papilar del adenocarcinoma (c), con protuberancias papilares recubiertas por un epitelio atípico pleomorfo.

Los tumores mucinosos del ovario suelen ser multiloculares y contienen un material gelatinoso

Los **tumores mucinosos benignos** del ovario son lesiones quísticas multiloculares que contienen un material mucoide viscoso y pegajoso (*figs. 17.22 a* y *b)*. Son bilaterales sólo en un 5% de los casos. Histológicamente, los quistes están recubiertos por una capa única de células cilíndricas secretoras de mucina, con núcleos regulares y sin signos atípicos ni mitosis.

Los **tumores mucinosos malignos** del ovario, denominados «cistoadenocarcinomas mucinosos» (*figs. 17.22 c* y *d*) son bilaterales en el 25% de los casos. Pueden aparecer en mujeres jóvenes, con una edad media en el momento del diagnóstico de 35 años. Macroscópicamente son lesiones quísticas multiloculares que contienen un material mucoide viscoso o gelatinoso. Pueden crecer hasta adquirir gran tamaño. En las paredes de algunos quistes pueden observarse áreas sólidas. Histológicamente, los tumores están formados por células cilíndricas, secretoras de mucina, que presentan núcleos amontonados, áreas sólidas, pleomorfismo y mitosis. Hay que destacar que invaden el estroma ovárico, lo que confirma su naturaleza maligna. La supervivencia global es del 34% a los diez años.

Los **tumores mucinosos «borderline»** del ovario son bilaterales en un 10% de los casos. Aparte de la ausencia de signos de invasión del estroma ovárico, recuerdan a cistoadenocarcinomas mucinosos tanto macroscópica como histológicamente. Su supervivencia global es del 90% a los diez años.

Los tumores endometrioides del ovario suelen ser malignos y bilaterales

Los tumores endometrioides benignos y «borderline» son poco frecuentes y, en la mayoría de los casos, malignos (carcinomas endometrioides). Representan un 20% de los carcinomas ováricos y son bilaterales en un 40% de los casos. Los carcinomas ováricos de células claras son una variedad de carcinomas endometrioides, caracterizada porque sus células poseen un citoplasma claro y contienen abundante glucógeno. En general, los carcinomas endometrioides tienen una supervivencia del 40% a los cinco años.

Los tumores müllerianos mixtos están formados por elementos epiteliales y estromales, incluso cartílago y músculo esquelético. Estas lesiones se consideran también variantes del carcinoma endometrioide y su pronóstico es extremadamente malo.

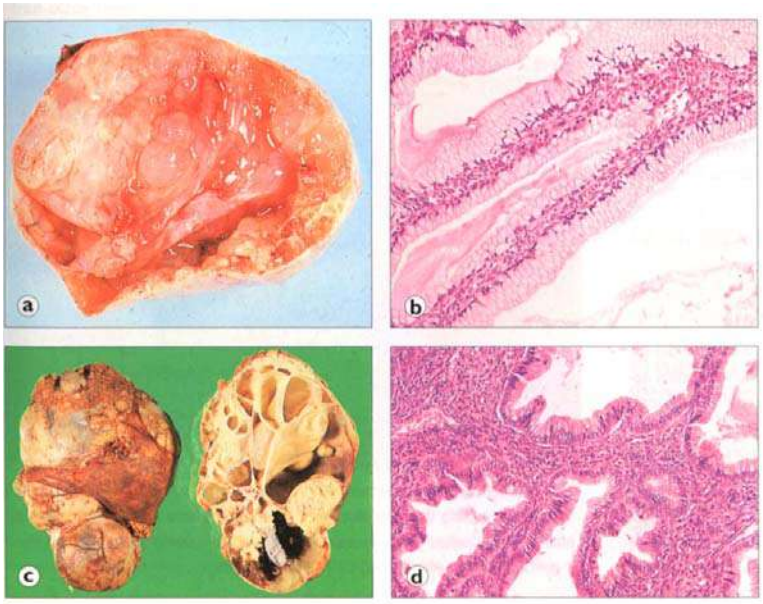


Fig. 17.22 Tumores mucinosos del ovario. En (a), el tumor ovárico mucinoso fresco y sin fijar presenta un característico aspecto quístico multilocular, con un contenido mucoide brillante. La histología de la pared quística muestra un epitelio cilíndrico alto y bien diferenciado (b), con núcleos basales y citoplasma luminal distendido por mucina, que también está presente en la cavidad quística. Al igual que el tumor benigno de (a), el cistoadenocarcinoma mucinoso maligno de (c) es multilocular, pero las áreas sólidas de las paredes de algunos quistes son malignas. La histología de una de las zonas sólidas de (c) muestran que el epitelio es mucho más pleomorfo y menos diferenciado (d) que el del tumor benigno (b).

Patología molecular del carcinoma ovárico

Como muchos otros carcinomas, los ováricos se asocian a varias anomalías de oncogenes, más numerosas en los tumores de alto grado. Por ejemplo, en los tumores epiteliales benignos no se observan mutaciones de p53 y *Ki-ras*, pero sí en los carcinomas de alto grado. La hiperexpresión del oncogén *c-erb-B2* se asocia a una mayor agresividad biológica y a una evolución desfavorable de la enfermedad.

Algunos casos de carcinoma ovárico se asocian a una predisposición genética dominante y penetrante. La presencia de varios miembros afectados en la familia, de pacientes con cáncer ovárico y de la mama y de familias con múltiples cánceres en hombres y mujeres deben despertar sospechas. Muchas familias con este patrón patológico presentan una alteración en un gen denominado «BRCA1» (en el cromosoma 17), que es también una causa importante de cáncer e la mama familiar.

Los tumores de Brenner del ovario contienen epitelio transicional y un estroma de células fusiformes

Los tumores de Brenner están formados por nidos de epitelio que recuerdan el epitelio transicional del tracto urinario, asociados a un estroma de células fusiformes. Macroscópicamente, las lesiones son sólidas y presentan una superficie de corte firme y blancoamarillenta.

Histológicamente, los nidos de epitelio transicional están separados por un estroma de células fusiformes. El componente epitelial puede variar desde histológicamente benigno hasta muy atípico, lo que permite clasificar anatomopatológicamente los tumores de Brenner en benignos, «borderline» y malignos.

Existen varios tipos de tumores estromales de los cordones sexuales ováricos

Alrededor del 10% de los tumores ováricos derivan de las células del estroma y de los cordones sexuales ováricos. Dado que varios de ellos segregan estrógenos, las pacientes pueden desarrollar hiperplasia endometrial y predisposición a neoplasias endometriales.

Los **fibromas** son tumores benignos que suelen aparecer en mujeres posmenopáusicas. Son lesiones blanquecinas, de estructura espiraloide y consistencia firme, formadas por células fusiformes y colágeno. Este tipo de tumor puede acompañarse de ascitis y derrame pleural en menos del 1% de los casos (síndrome de Meigs).

Los **tecomas** son tumores sólidos formados por células fusiformes del estroma ovárico. Estas células estromales suelen ser funcionales y producir estrógenos. Macroscópicamente son amarillos, debido a su alto contenido en lípidos (*fig. 17.23*). La gran mayoría de las lesiones son benignas.

Algunos tumores presentan signos de fibroma con características fecales de tecoma (**fibrotecoma**). Esto refleja el origen común del fibroma y el tecoma a partir de las células fusiformes del estroma ovárico.

Los **tumores de la granulosa** están formados por células granulosas derivadas de los folículos. Alrededor del 75% segregan estrógenos y se manifiestan por signos de hiperestrogenismo. Macroscópicamente, estos tumores son blandos y amarillos, y su tamaño puede variar desde unos pocos centrómeros a una gran masa. Si se limitan al ovario, su pronóstico es excelente. Si son grandes o se extienden fuera del ovario, es probable que se comporten de modo agresivo, con recurrencia local o metástasis.

Los **tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastomas)** son muy raros y la mayoría son lesiones benignas limitadas al ovario. Pueden producir efectos masculinizantes por su secreción hormonal.

Fig. 17.23 Fibrotecoma ovárico.
El ovario está sustituido por un gran tumor esférico, bien delimitado, con una superficie de corte de aspecto espiraloide. El ligero tono amarillento refleja la acumulación de lípidos en las células fusiformes del componente tecal. A la izquierda se ve la superficie seccionada del útero.

Los tumores de células germinales del ovario pueden ser benignos o malignos, y su histología es similar a los testiculares

Los tumores de células germinales representan un 20% de las neoplasias ováricas a partir de la infancia. La clasificación de estas lesiones es idéntica a la de sus homólogos del testículo (véase el esquema del recuadro de pág. 353).

Los **teratomas quísticos benignos** (**quiste dermoide del ovario**) son los tumores de células germinales más frecuentes del ovario, y representan un 10% de las neoplasias ováricas. Macroscópicamente, el ovario está sustituido por un quiste revestido por piel con estructuras de anejos cutáneos, especialmente pelo (*fig. 17.24*). Otros elementos frecuentes son dientes, hueso, tejido del tracto respiratorio, tejido neural maduro y músculo liso. El tamaño de las lesiones oscila desde 2-3 cm hasta masas de l0-20 cm de diámetro. Son lesiones benignas y bilaterales en un 10% de los casos.

Un pequeño número de los casos desarrolla transformación maligna secundaria en uno de los elementos del teratoma, generalmente carcinoma epidermoide en el componente epidérmico.

Los **teratomas sólidos** son muy raros y aparecen sobre todo en adolescentes. Son lesiones grandes y sólidas, formadas por diversos componentes tisulares como epitelio escamoso, cartílago, músculo liso, mucosa respiratoria y tejido neural. En la mayoría de los casos existen también pequeñas zonas de tejido embrionario primitivo, o se encuentran otros tipos de tumor de células germinales (estas lesiones se clasifican como «teratoma inmaduro maligno» o «tumor germinal mixto maligno con tendencia a producir metástasis», respectivamente). En los casos donde sólo hay tejidos maduros el pronóstico es bueno tras la extirpación.

Fig. 17.24 Teratoma quístico benigno del ovario (quiste dermoide). La cavidad del quiste ovárico contiene un material en parte gelatinoso y en parte «mantecoso», en el que pueden observarse algunos pelos. El quiste está revestido principalmente por epitelio cutáneo con anejos, entre ellos folículos pilosos.

El **estroma ovárico** está formado por tejido tiroideo maduro. Considerado por muchos un teratoma con una sola línea de maduración, puede producir hipertiroidismo.

Los **disgerminomas** ováricos son similares a los seminomas testiculares. Los ovarios afectados están aumentados de tamaño y sustituidos por un tumor blando y blanquecino con características histológicas similares a las de los seminomas.

El **tumor del saco vitelino** es un tipo infrecuente pero muy maligno de tumor de células germinales, y suele aparecer en mujeres menores de 30 años. Habitualmente son grandes y necróticos, y segregan α fetoproteína detectable en sangre como marcador tumoral.

El **coricocarcinoma** es un tipo raro de tumor germinal formado por células trofoblásticas. Es muy maligno y tiende a diseminarse por vía hematógena. Segrega HCG, que puede emplearse como marcador tumoral.

Los tumores metastásicos del ovario suelen ser de origen mamario y gastrointestinal

Muchos tumores metastatizan con frecuencia en el ovario, sobre todo los de mama, estómago y colon.

El llamado **tumor de Krukenberg** es un ovario engranado por una metástasis de un adenocarcinoma de células en anillo de sello (generalmente, de origen gástrico), que estimula una hipertrofia estromal. Estos tumores suelen ser bilaterales.

El linfoma de Burkitt y las leucemias agudas afectan con frecuencia a los ovarios.

PATOLOGÍA OBSTÉTRICA

No entra dentro de nuestros objetivos proporcionar un texto detallado sobre anatomía patológica obstétrica, sino ofrecer una visión general de las alteraciones más importantes y frecuentes que pueden encontrarse en la consulta obstétrica primaria y de algunas de las lesiones relacionadas con ciertas enfermedades que se ven en la práctica obstétrica hospitalaria.

El embarazo se asocia a diversas alteraciones importantes, entre ellas la **hiperemesis gravídica**. Aunque son frecuentes las náuseas y los vómitos al comienzo de la gestación, la hiperemesis gravídica verdadera, con vómitos persistentes e incontrolables, que provocan hemoconcentración y alteraciones electrolíticas, es poco frecuente. Su causa es desconocida, pero parece influir el rápido aumento de estrógenos y progesterona al comienzo del embarazo.

Pueden producirse dos tipos de **anemia**, por deficiencia de hierro y por deficiencia de folato. En ambos casos, la causa más frecuente es el aumento de las necesidades debido a la carga adicional que supone el feto en crecimiento, especialmente en embarazos múltiples. En ocasiones puede contribuir a ello una ingesta insuficiente. Esto se debe generalmente a dieta inadecuada por pobreza o ingesta escasa, o ser consecuencia de los vómitos repetidos asociados a la hiperemesis.

Las mujeres gestantes tienden a sufrir **infección del tracto urinario**, a causa de la estasis en vejiga y tracto urinario, probablemente asociada a dilatación y acodamiento por relajación del músculo liso bajo la influencia del aumento de los niveles de progesterona. Esto puede verse favorecido por un elemento obstructivo secundario a la compresión de vejiga y uréteres por el útero en crecimiento al final del embarazo. Un 2% de las mujeres desarrollan infección aguda del tracto urinario con síntomas clínicos y un 5% más presenta una colonización bacteriana asintomática de la orina.

Los **exantemas cutáneos** durante el embarazo suelen deberse a fármacos tomados para combatir la anemia o las infecciones urinarias. Exantemas cutáneos específicos del embarazo son una erupción ampollosa de causa desconocida y el **herpes gestacional**. Este último se produce en el segundo y tercer trimestre y provoca lesiones urticadas que forman ampollas, generalmente en abdomen y tronco.

La **hipertensión del embarazo** suele deberse a un síndrome preeclámptico leve. Sin embargo, la gestación puede desenmascarar una tendencia latente a desarrollar hipertensión esencial benigna. Causas más raras son glomerulopatía subyacente y feocromocitoma previamente asintomático de la médula suprarrenal. Los riesgos de la hipertensión durante el embarazo son insuficiencia cardiaca y predisposición a una hemorragia cerebral.

El síndrome de toxemia preeclámptica produce hipertensión arterial, proteinuria y edemas periféricos

La toxemia preeclámptica es frecuente en el Reino Unido, donde afecta a un 10% de las mujeres gestantes. Aparece especialmente en embarazos múltiples, primigrávidas y mujeres mayores de 35 años, y se trata de un síndrome caracterizado por hipertensión arterial, proteinuria y edemas periféricos.

La mayoría de los casos son leves, con una presión arterial diastólica menor de 100 mmHg y sin proteinuria; en casos graves, la presión diastólica está permanentemente por encima de los 100 mmHg y hay proteinuria y edemas periféricos intensos.

El síndrome preeclámptico supone un riesgo tanto para la madre como para el feto, aunque los problemas maternos son raros, excepto en el caso de preeclampsia intensa, que puede progresar a eclampsia completa (véase más adelante). Un síntoma de la preeclampsia es la disminución del flujo placentario; esto puede producir hipoxia fetal al final del embarazo, especialmente durante el parto, con un mayor riesgo de mortalidad perinatal. El feto puede sufrir también retraso del crecimiento intrauterino y presentar bajo peso al nacer.

Los mecanismos que se consideran implicados en la génesis de hipertensión, proteinuria y edemas en el síndrome preeclámptico han sido esquematizados en la *figura 17.25*.

La eclampsia es actualmente una complicación rara del embarazo

En contadas ocasiones, una pequeña proporción de las pacientes con preeclampsia intensa desarrollan eclampsia. Estas pacientes desarrollan graves trastornos sistémicos, sufren cefaleas frontales, una elevación rápida y persistente de la presión arterial, shock, anuria y convulsiones. Desarrollan coagulación intravascular diseminada, con obstrucción diseminada de vasos sanguíneos, necrosis fibrinoide de paredes vasculares y, en casos letales, microinfartos diseminados en cerebro, hígado, riñón y otros órganos.

La eclampsia letal es actualmente rara, debido al tratamiento del síndrome preeclámptico.

El aborto espontáneo es muy frecuente y a menudo se produce antes de que la mujer sea consciente de estar embarazada

Muchos óvulos fertilizados no logran implantarse con éxito. Se ha calculado que más del 40% de las concepciones no logran progresar a embarazos reconocibles; de las que lo logran, un 15% terminan en aborto espontáneo clínicamente manifiesto.

Existen muchas causas de aborto espontáneo a lo largo de la gestación y sus causas varían según la fase:

- **Causas durante el primer trimestre.** La mayoría se asocian a fetos anormales, generalmente con cariotipos cromosómicos anormales, sobre todo X- (síndrome de Turner). También son importantes las alteraciones del desarrollo estructural, como los defectos del tubo neural. El lupus eritematoso sistémico (LES) materno y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes son una causa reconocida de aborto espontáneo durante el primer trimestre, aunque la enfermedad puede no estar diagnosticada. Las infecciones transplacentarias, por ejemplo, *Brucella, Listeria,* rubéola, *Toxoplasma,* citomegalovirus y herpes, pueden provocar aborto espontáneo al comienzo del embarazo.

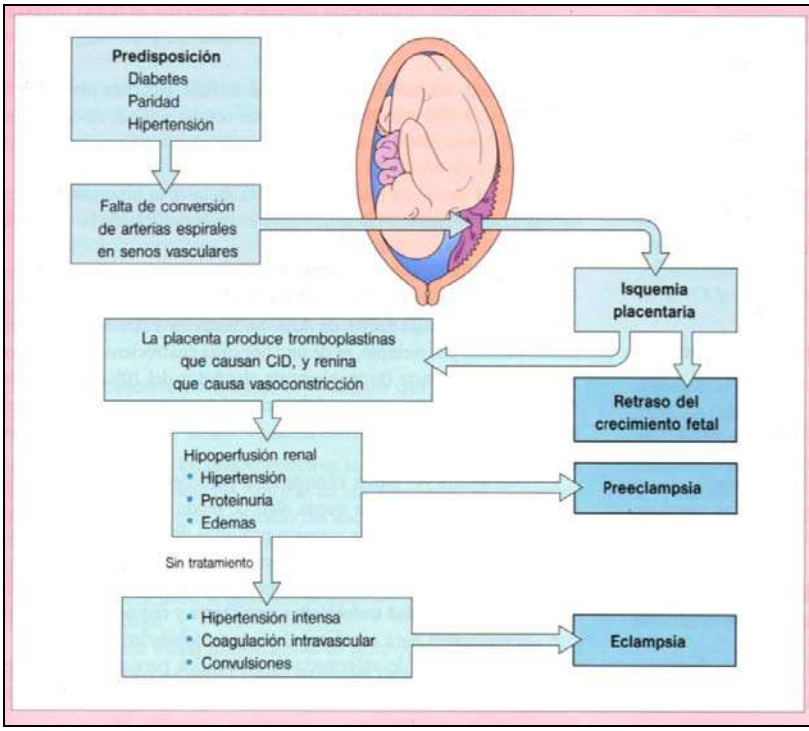


Fig. 17.25 Patogenia de la preeclampsia. Factores maternos como paridad, diabetes e hipertensión predisponen a la preeclampsia. La primera gestación es la de mayor riesgo. Un factor importante en su desarrollo es la falta de conversión de las arterias espirales estrechas en senos vasculares de baja resistencia al formarse la placenta. La isquemia placentaria dificulta el crecimiento fetal y estimula la liberación de sustancias que producen vasoconstricción y favorecen la hipertensión. En el riñón, las células endoteliales se hinchan, con depósitos de fibrina en los glomérulos, lo que induce proteinuria. Si no se trata, aparecen hipertensión intensa y coagulación intravascular, con desarrollo de isquemia cerebral y convulsiones.

- **Causas durante el segundo trimestre.** Son corioamnionitis, rotura de membranas, hemorragias placentarias y anomalías estructurales del útero (por ejemplo, malformaciones uterinas congénitas), grandes leiomiomas submucosos e incompetencia cervical. Pueden producirse abortos secundarios a placentación anormal, aunque éstos son más frecuentes en el tercer trimestre.
- **Causas durante el tercer trimestre.** Son sobre todo alteraciones maternas, como hipertensión descontrolada o eclampsia. Otras causas importantes durante este trimestre son los diversos tipos de alteraciones placentarias, por ejemplo, hemorragias placentarias, abruptio e infarto.

En el embarazo ectópico el óvulo fertilizado se implanta en una localización anormal

La gestación ectópica se produce cuando un óvulo fertilizado se implanta fuera de la cavidad uterina. El lugar más frecuente de implantación es la trompa de Falopio. El embarazo ectópico tubárico es más probable cuando existe alguna anomalía estructural de la trompa de Falopio, generalmente causada por episodios previos de salpingitis, aunque un factor predisponente cada vez más frecuente es la cirugía tubárica previa con fines anticonceptivos.

El embrión fertilizado se implanta en la mucosa y submucosa tubáricas, y la proliferación del trofoblasto erosiona los vasos sanguíneos submucosos, y provoca una hemorragia intensa en la luz tubárica (*fig. 17.26*). Muchos embarazos ectópicos tubáricos se manifiestan por abdomen agudo, con intenso dolor abdominal bajo, localizado generalmente en el lado del embarazo ectópico; sin embargo, algunos de estos embarazos se rompen y sangran en la cavidad peritoneal, en cuyo caso el dolor es menos localizado.

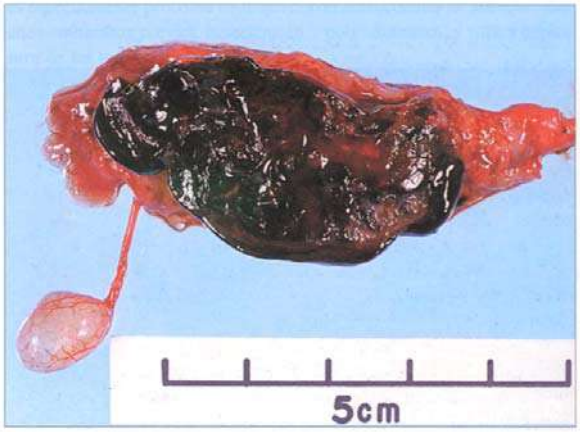


Fig. 17.26 Embarazo ectópico en la trompa de Falopio. La trompa de Falopio distal está distendida por un coágulo sanguíneo en el que hay vellosidades coriónicas que erosionan la pared tubárica; raras veces se ven restos fetales.

La rotura suele producirse en fases precoces del embarazo, sin que la paciente sea consciente de estar encinta; en ocasiones, los embarazos ectópicos no producen hemorragia precoz y pueden mantenerse algunas semanas, durante las cuales el endometrio desarrolla ciertos cambios deciduales.

Otras localizaciones de implantación anormal, como cavidad peritoneal, ovario y cérvix, son muy raras.

El desarrollo anormal del trofoblasto gestacional puede producir una mola hidatiforme

Se conocen varios trastornos del desarrollo del trofoblasto, desde anomalías de la proliferación hasta tumores de alta malignidad. Todos ellos se agrupan bajo el término de «enfermedades trofoblásticas».

Muchas de las denominadas enfermedades trofoblásticas aparecen tras una gestación anormal previa y se asocian a anomalías citogenéticas.

La **mola hidatiforme** es una masa anormal benigna de vesículas quísticas derivadas de las vellosidades coriónicas (*fig. 17.27a* y *b*). Las molas hidatiformes pueden ser parciales o completas:

- En la **mola parcial**, la degeneración vesicular de las vellosidades coriónicas afecta sólo a parte de la placenta. Hay restos fetales y algunas vellosidades placentarias normales, junto con el tejido trofoblástico anormal. Este tipo de mola presenta un bajo riesgo de malignización.
- En la **mola completa** no se puede identificar placenta normal, y la mola forma una gran masa que puede ocupar toda la cavidad uterina. No existen restos fetales ni vellosidades placentarias normales. Presenta un bajo riesgo de malignización.

En ambos casos, un rasgo típico de la mola es la hiperplasia atípica de sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto en la superficie de las vellosidades distendidas.

La incidencia de ambos tipos de mola es de una por cada dos mil gestaciones en el Reino Unido y los EE.UU. Sin embargo, son mucho más frecuentes en algunas partes de Asia, Sudamérica y África. La incidencia en Taiwan, por ejemplo, es de uno por cada cuatrocientos embarazos.

Una pequeña parte (probablemente alrededor del 10%) de las molas parciales y completas presentan invasión del miometrio por el componente molar, pero esta circunstancia no indica desarrollo de una neoplasia maligna.

La evacuación de molas completas y parciales del útero puede ser incompleta; con frecuencia queda algo de tejido trofoblástico residual, especialmente cuando existe invasión profunda del miometrio. Esto puede detectarse mediante ecografía o por la persistencia de niveles elevados de HCG segregada por el trofoblasto. Tales casos deben considerarse como **enfermedad trofoblástica persistente** y requieren tratamiento con quimioterapia para erradicar el tejido trofoblástico residual.

En algunos casos de enfermedad trofoblástica persistente existe riesgo de desarrollo de un tumor maligno del trofoblasto, el coriocarcinoma.

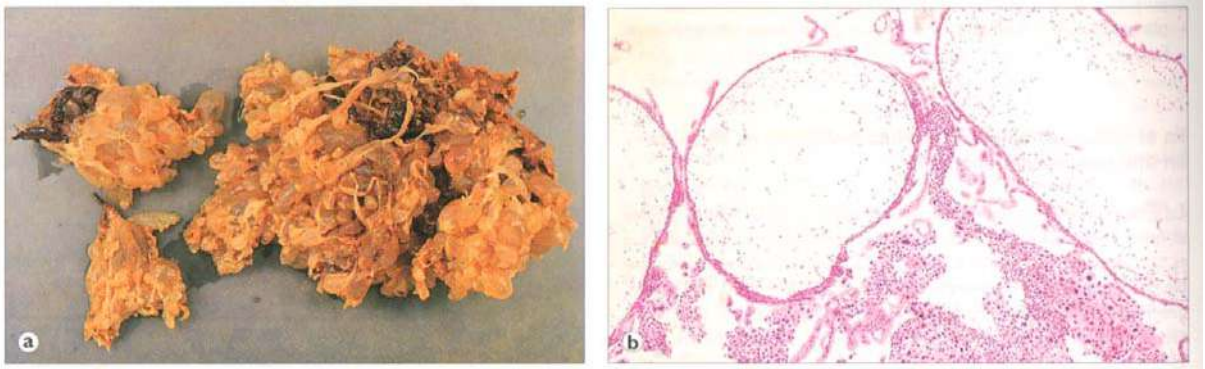


Fig. 17.27 Mola hidatiforme.
El contenido uterino en la mola hidatiforme está compuesto totalmente por vesículas quísticas anormales (a). No puede identificarse placenta normal ni restos fetales. La imagen muestra una mola completa.

(b) La histología muestra cómo las vesículas quísticas están enormemente dilatadas. Existen vellosidades coriónicas edematosas, con hiperplasia de las células del trofoblasto superficial.

Citogenética de la mola hidatiforme

En algunos casos es difícil asegurar la naturaleza de las vellosidades hidrópicas en casos de proliferación trofoblástica anormal El análisis citogenético del tejido molar ha permitido conocer el posible origen de estas enfermedades, y ofrece también un medio para facilitar el diagnóstico.

La mayoría (80%) de las molas hidatiformes completas son 46XX, con ambos cromosomas X derivados de espermatozoides paternos. Esto implica la penetración de un único espermatozoide haploide en un óvulo «vacío» (mola monospérmica u homocigota), o de dos espermatozoides haploides, ambos con un cromosoma X (mola dispérmica o heterocigota). Se supone que las molas dispérmicas tienen una mayor tendencia a producir enfermedad trofoblástica persistente que las monoespérmicas.

Un pequeño porcentaje de las molas completas poseen una dotación cromosómica 46XY, con cromosomas X e Y derivados ambos de espermatozoides paternos, esto se debe probablemente a la penetración de dos espermatozoides haploides, uno con un cromosoma X y otro con un cromosoma Y, en un óvulo vacío.

La mayoría de las molas parciales poseen una dotación cromosómica 69XXY, es decir, son triploides.

El coriocarcinoma es un tumor maligno del tejido trofoblástico

Alrededor del 50% de los coriocarcinomas se desarrollan a partir de una mola hidatidiforme, y sólo un 20% tras un embarazo normal. El intervalo entre el embarazo y el desarrollo del coriocarcinoma es muy variable; suele ser de pocos meses, pero a veces puede durar varios años. Es raro en el Reino Unido y los EE.UU. (aproximadamente 1 por cada 50.000 embarazos), pero, al igual que la mola, es más frecuente en Asia, Sudamérica y África.

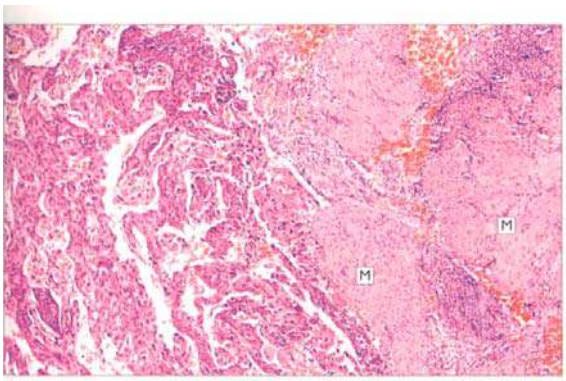


Fig. 17.28 Coriocarcinoma uterino.
En el coriocarcinoma, la cavidad uterina contiene masas de trofoblasto pleomorfo que invade el miometrio (**M**). A simple vista se observa una masa hemorrágica y necrótica que recuerda a un coágulo sanguíneo.

El tumor forma masas hemorrágicas en la cavidad endometrial, con un borde periférico de tumor viable alrededor de una gran zona de restos necróticos y hemorrágicos. Histológicamente {*fig. 17.28*) está formado por masas de células citotrofoblásticas, a menudo recubiertas por un borde de sincitiotrofoblasto pleomorfo; no hay signos de formación de vellosidades estructuradas. El tejido trofoblástico tiende a invadir las paredes vasculares y se producen precozmente metástasis hematógenas en muchos lugares, especialmente pulmón y cerebro. Aunque antes era rápidamente mortal, este tumor responde a la quimioterapia citotóxica y el pronóstico con un tratamiento correcto es actualmente excelente (sobre todo si se controlan posteriormente los niveles de CHG).

La *abruptio placentae* se debe a una separación prematura de una placenta de localización normal

El desprendimiento prematuro de la placenta se denomina *abruptio placentae* y es una causa importante de hemorragia antes del parto (véase más adelante), que puede producir la muerte del feto e incluso de la madre. No se conocen los mecanismos de desprendimiento prematuro, pero es especialmente probable en mujeres con antecedentes de abruptio, muchos embarazos previos, hipertensión o polihidramnios, y rotura prematura de las membranas.

En la mayoría de los casos, la separación de la placenta se manifiesta por dolor abdominal con hemorragia vaginal. No obstante, la hemorragia puede ser oculta, acumulándose en el lecho placentario. En tal caso, la paciente desarrolla dolor abdominal bajo, seguido rápidamente de hipotensión y síntomas clínicos de shock.

Hay dos causas principales de hemorragia antes del parto

La hemorragia antes del parto es una hemorragia del tracto genital femenino después de la semana veintiocho del embarazo y antes del inicio del parto. Las principales causas son ***abruptio placenta*** y **placenta previa**.

Las causas anteriores representan dos tercios de los casos y su incidencia es similar. En el tercio restante, la causa no es evidente, aunque a veces la responsable es alguna causa trivial del tracto genital inferior, por ejemplo, un pólipo cervical.

La placenta previa consiste en una implantación baja de la placenta en el útero, con invasión del segmento inferior

El segmento inferior del útero no se contrae durante el parto, sino que se distiende pasivamente al distenderse el útero. En la placenta previa, la implantación de la placenta en el segmento inferior puede producir hemorragia antes del parto u obstrucción del parto, según la localización exacta de la placenta. Hay cuatro grados de placenta previa (*fig. 17.29*):

- **Grado I.** El borde de la placenta invade el segmento inferior, pero no llega al orificio interno.
- **Grado II.** La placenta ocupa el segmento inferior y su borde llega al orificio interno, pero no lo cubre.
- **Grado III/IV.** La placenta se implanta en el segmento inferior y cubre parcial (grado III) o totalmente (grado IV) el orificio interno.

Todos los grados pueden manifestarse por hemorragia antes del parto, ya que el segmento inferior se distiende antes del parto. Los grados III y IV tienden sobre todo a producir obstrucción del parto, al impedir la placenta el paso de la presentación fetal por el orificio, lo que obliga a realizar una cesárea.

Además de producir hemorragia antes del parto, la placenta previa puede provocar hemorragias posparto, debido a que el segmento inferior distendido del útero se contrae menos que el resto del útero tras el parto, lo que permite el sangrado continuo del lecho placentario.

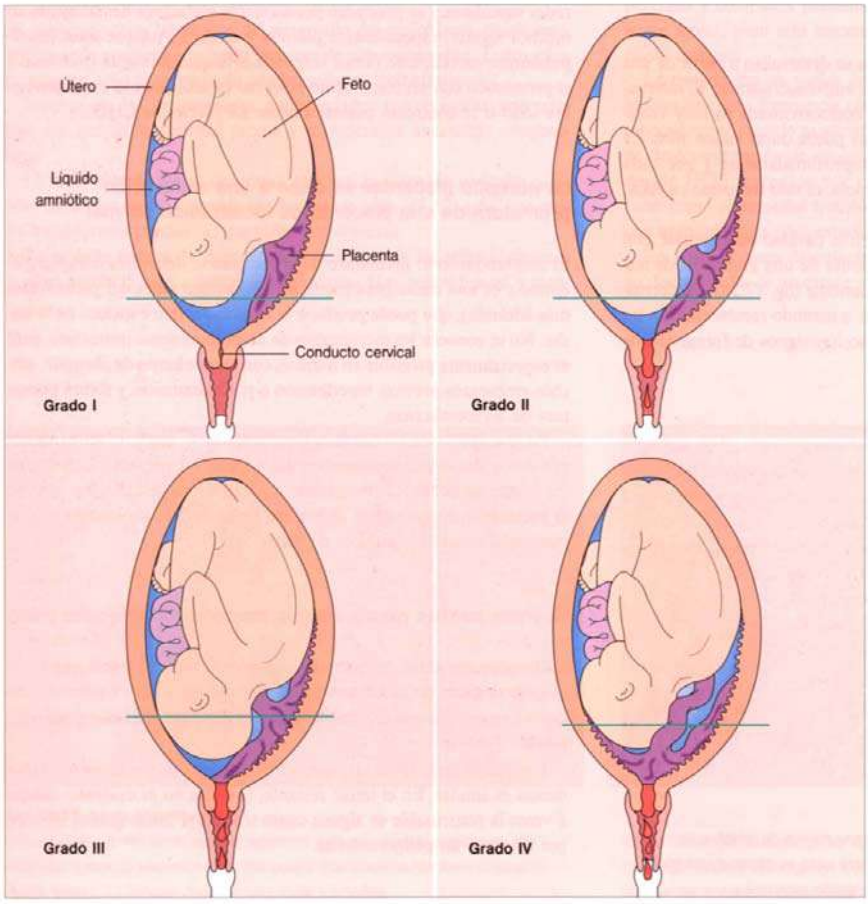


Fig. 17.29 Grados de la placenta previa.
Normalmente, la placenta no llega al segmento inferior (por debajo de la línea azul en el diagrama). En caso de placenta previa, los diferentes grados de intensidad se asocian a una mayor ocupación del segmento inferior y del orificio cervical por la placenta.

18

MAMA

La estructura de la mama femenina varía en las distintas etapas de la vida, debido a las influencias hormonales

La actividad normal de la mama femenina depende de una serie de hormonas, y su estructura y función varían considerablemente a lo largo de la vida, especialmente durante pubertad, embarazo, lactación, ciclo menstrual normal y menopausia. Esta regulación hormonal origina también la enfermedad más frecuente de la mama, secundaria a una proliferación anormal, y denominada **transformación fibroquística**.

La enfermedad más importante de la mama es el **carcinoma** y, dado que la mayoría de las lesiones mamarias producen abultamientos palpables, es muy importante distinguir precozmente los casos de cáncer de la mama de otros muchos tipos de mastopatía benigna.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA MAMA

La mastitis y los abscesos mamarios son complicaciones de la lactancia

Las infecciones mamarias se asocian a la lactancia. Los gérmenes (generalmente *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*) logran entrar a través de grietas y fisuras en pezón y areola. La infección inicial produce una mastitis aguda, con tumefacción dolorosa de la mama, que generalmente cede tras tratamiento con antibióticos adecuados.

Sin antibioterapia, la mastitis bacteriana suele favorecer el desarrollo de un absceso mamario, que puede requerir drenaje quirúrgico.

La inflamación crónica de la mama es rara, pero puede aparecer tras la resolución incompleta de una mastitis aguda. Existen mastitis tuberculosas, aunque son muy raras en los países occidentales.

La necrosis grasa se debe a traumatismos y puede simular clínicamente una enfermedad neoplásica

Tras un traumatismo pueden aparecer áreas localizadas de inflamación en la mama, a consecuencia de una necrosis grasa. El traumatismo provoca la necrosis del tejido adiposo, que desencadena una respuesta inflamatoria y reparadora de las células grasas muertas (*fig. 18.1*). Se produce una organización con fibrosis que origina un abultamiento duro e irregular en la mama. La importancia clínica de esta entidad es que la paciente puede olvidar el antecedente traumático y que las lesiones suelen simular clínicamente un carcinoma de la mama, por ejemplo, por fijación cutánea.

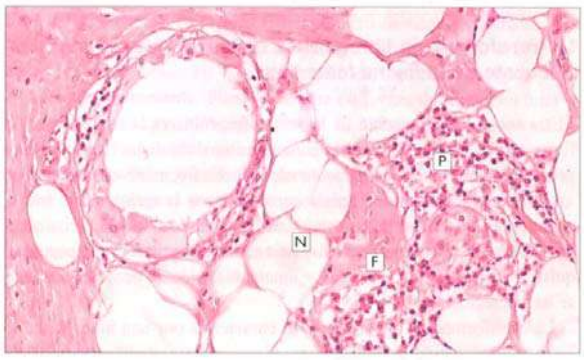


Fig. 18.1 Necrosis grasa.
En respuesta a una necrosis grasa (**N**) se produce una reacción inflamatoria aguda inicial, seguida de un respuesta inflamatoria crónica con numerosas células plasmáticas (**P**). Los macrófagos fagocitan lípidos liberados de los adipocitos y forman células gigantes multinucleadas, así como células espumosas (**F**), también llamadas «lipófagos».

La ectasia ductal se debe a una destrucción inflamatoria de los tejidos conectivos que rodean los conductos

La ectasia ductal de la mama es una enfermedad de patogenia desconocida. Se produce una dilatación progresiva de los conductos mamarios, donde se acumulan secreciones retenidas y epitelio desprendido. Esta enfermedad afecta sobre todo a mujeres perimenopáusicas que han dado a luz.

Aunque la causa exacta es desconocida, se cree que una alteración importante es la destrucción inflamatoria de los tejidos conectivos normales con elastina que rodean a los conductos, lo que permite su dilatación. El componente inflamatorio ha dado origen al término alternativo de «mastitis periductal» para esta enfermedad.

Clínicamente, las pacientes presentan un abultamiento en la mama, que puede simular un carcinoma, o una secreción por el pezón. Macroscópicamente, las áreas afectadas de la mama muestran conductos distendidos, de hasta 1 cm de diámetro, llenos de material cremoso precipitado. La histología muestra conductos dilatad9s con un material proteináceo y macrófagos fagocíticos llenos de lípidos. Existe fibrosis alrededor de los conductos, que está asociada a inflamación crónica inespecífica.

ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS BENIGNAS DE LA MAMA

La transformación fibroquística es la enfermedad más frecuente de la mama femenina

El trastorno más frecuente de la mama femenina es la transformación fibroquística. Produce síntomas clínicos en un 10% de las mujeres y está presente de modo asintomático en un 40%. Es frecuente en la mama de mujeres maduras, y su incidencia aumenta hasta la menopausia, tras la cual se dan pocos casos. Esta entidad ha recibido también otros nombres, como «fibroadenosis», «displasia mamaria quística», «hiperplasia quística», «mastopatía quística» y «mastitis crónica», pero actualmente se han desechado.

La transformación fibroquística se caracteriza por una hiperplasia de los componentes de la unidad mamaria, es decir, lobulillos, conductos lobulillares y estroma. Se produce una **proliferación epitelial** de lobulillos y conductos, denominada a menudo **adenosis** o **epiteliosis**, y una **proliferación fibrosa** del estroma conectivo especializado y sensible a las hormonas.

Se produce una proliferación desigual de elementos epiteliales y estromales, que da lugar a la aparición de nódulos sólidos y quísticos dentro de la mama. Esto se denomina **hiperplasia fibroadenomatoidea** o **fibroadenosis**. Se manifiesta por engrosamiento y nodularidad palpable del tejido mamario, pero también puede provocar el desarrollo de abultamientos mamarios aislados. Los aspectos clínicos más importantes de la enfermedad fibroquística se refieren al diagnóstico diferencial con respecto a tumores malignos y a que, en una pequeña proporción de casos, aumenta el riesgo de desarrollar posteriormente un carcinoma de la mama. Hay que subrayar que, en la mayoría de los casos, las pacientes con enfermedad fibroquística en ausencia de hiperplasia epitelial no presentan un mayor riesgo de carcinoma.

La causa de la enfermedad fibroquística es desconocida. La mayoría de los autores creen que se debe a trastornos de los niveles cíclicos de estrógenos y progesterona ováricos, junto con una alteración de la respuesta de los tejidos mamarios al acercarse la menopausia.

La enfermedad fibroquística presenta varios patrones histológicos

Macroscópicamente, las zonas de enfermedad fibroquística aparecen como una zona de tejido mamario firme y elástico, en el que puede observarse la presencia de quistes. La enfermedad fibroquística presenta muchas variantes histológicas.

En muchos casos, el epitelio que reviste los conductos hiperplásicos sufre metaplasia y adquiere una morfología similar a la de las glándulas apocrinas normales (**metaplasia apocrina**) (*fig. 18.2*).

Los quistes son un componente destacado, cuya incidencia aumenta al acercarse la menopausia. Su tamaño oscila desde los detectables sólo histológicamente, hasta lesiones palpables de 1-2 cm de diámetro. Los quistes están revestidos por epitelio plano derivado de la unidad lobulillo-conducto y están llenos de liquido acuoso. Dado que algunos carcinomas de mama pueden estar asociados a quistes, no es seguro suponer que una lesión es benigna porque contenga un quiste lleno de líquido. El estudio citológico del líquido aspirado de los quistes puede ser útil para el diagnóstico.

Fig. 18.2 Enfermedad fibroquística.
Se produce una proliferación de conductos, tejido lobulillar y tejidos conectivos del estroma, con formación de una masa de espacios quísticos y tejido fibroso. El epitelio de algunos conductos está sustituido por un epitelio que se tiñe de rosa intenso (**P**) y recuerda al de las glándulas apocrinas normales.

En algunos casos hay una proliferación intensa de tejido estromal especializado sensible a hormonas y de células mioepiteliales, que separa y comprime las estructuras ductales en cordones celulares estrechos. Esta transformación, que es conocida como adenosis esclerosante, puede resultar muy difícil de distinguir, tanto radiológica como histológicamente, de algunos tipos de carcinoma invasivo (*fig. 18.3*). A pesar de las posibles confusiones, este patrón no tiene relación con el desarrollo de un carcinoma.

En una minoría de los casos de enfermedad fibroquística puede aparecer una hiperplasia epitelial con proliferación de conductos y lobulillos; esto es importante, ya que estos cambios se asocian a un mayor riesgo de carcinoma. En la mayoría de los casos, la citología y la arquitectura del epitelio proliferado no despiertan sospechas, y las lesiones se clasifican como **hiperplasia de tipo habitual**. En otros casos, las anomalías citológicas y estructurales tienen algunos rasgos, aunque no todos, de carcinoma *in situ,* en cuyo caso se emplea el término **hiperplasia atípica**. En pacientes con hiperplasia epitelial simple (alrededor del 25% de los casos de enfermedad fibroquística), el riesgo de desarrollo de carcinoma se duplica. En las que presentan hiperplasia epitelial atípica (alrededor del 5% de los casos), el riesgo de desarrollo de carcinoma se quintuplica.

La enfermedad fibroquística puede manifestarse por una sustitución del tejido mamario por tejido fibroso denso, que denomina **fibrosis mamaria**, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

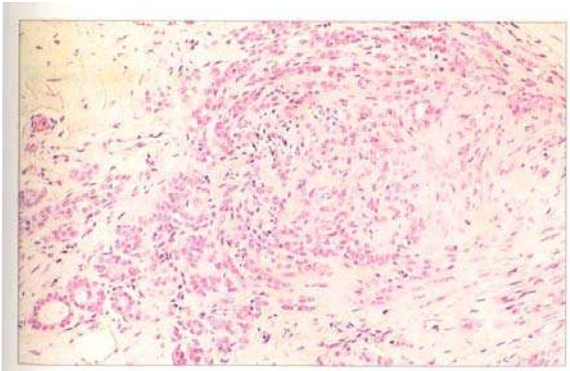


Fig. 18.3 Adenosis esclerosante.
En la adenosis esclerosante se produce una proliferación de células estromales y miofibroblásticas, así como de los pequeños conductos mamarios. El componente estromal comprime los conductos y los moldea en cordones y láminas estrechos, simulando la apariencia de un carcinoma invasivo.

PUNTOS CLAVE:
Enfermedad fibroquística

- *Causada por una respuesta anormal de la mama frente a hormonas ováricas.*
- *Es un tipo de hiperplasia que afecta a elementos epiteliales y estromales.*
- *Sus rasgos principales son la proliferación de conductos y acinos, la fibrosis y los quistes.*
- *El aumento de riesgo de desarrollar un carcinoma depende de la presencia de hiperplasia epitelial, especialmente de hiperplasia atípica.*
- *La adenosis esclerosante puede confundirse clínica y radiológicamente con un carcinoma.*

Los estudios de detección radiológicos identifican con frecuencia lesiones mamarias esclerosantes

Diversas lesiones mamarias se caracterizan por un componente fibroso predominante, que forma una zona localizada de esclerosis colágena, irregular y estrellada, en la que existen también elementos epiteliales. Estas lesiones son importantes en la práctica clínica moderna, al confundirse con carcinomas en la mamografía. Los principales tipos son:

- **Adenosis esclerosante.** Puede aparecer en forma de lesión solitaria y palpable en mujeres jóvenes, además de hallarse en zonas de transformación fibroquística en mujeres mayores.
- **Cicatrices radiales y lesiones esclerosantes complejas.** Están formadas por tejido colágeno y elástico que rodea a conductillos distorsionados. Es necesario un estudio histológico cuidadoso de estas lesiones, ya que algunos tipos de carcinoma (carcinoma tubular) pueden adoptar este patrón de crecimiento.

El fibroadenoma se presenta en forma de bulto desplazable de la mama en mujeres jóvenes

Una de las lesiones que con mayor frecuencia originan un abultamiento de la mama es el **fibroadenoma,** una proliferación localizada y benigna de conductos y estroma mamario. Es discutible si se trata de una neoplasia verdadera o representa en realidad un tipo de hiperplasia nodular. Los fibroadenomas son más frecuentes en mujeres de 25 a 35 años en forma de lesiones únicas, aunque áreas histológicamente idénticas pueden formar parte de la enfermedad fibroquística.

Por ello, es mucho mejor considerar el fibroadenoma como un tipo de hiperplasia nodular homonodependiente, más que como un tumor benigno verdadero.

Macroscópicamente, los fibroadenomas tienen habitualmente de 1 a 4 cm de diámetro y aparecen en forma de lesiones blanquecinas, firmes, elásticas y bien delimitadas, que pueden ser desplazadas en la exploración. Su superficie de corte es brillante, y su textura, rugosa.

Posee dos componentes histológicos (*fig. 18.4*): el **componente epitelial**, que forma estructuras seudoglandulares revestidas por epitelio de tipo ductal, y el **componente estromal,** que es un tejido fibroso celular y laxo que rodea las zonas epiteliales.

Un tipo especializado de fibroadenoma, denominado **fibroadenoma juvenil**, se da en adolescentes y forma masas enormes, con frecuencia del mismo tamaño o mayores que la mama original. Histológicamente son similares a fibroadenomas normales.

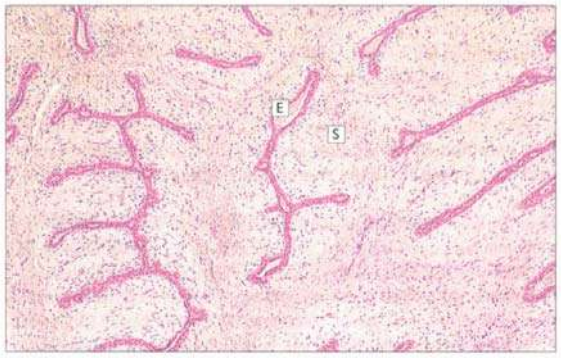


Fig. 18.4 Fibroadenoma.
El fibroadenoma está formado por un componente epitelial (**E**) y otro estromal (**S**). Aunque las lesiones forman nódulos bien delimitados y localizados, se cree que son hiperplásicas más que neoplásicas.

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DE LA MAMA

TUMORES MAMARIOS BENIGNOS

Los tumores mamarios benignos son menos frecuentes que los malignos

Hay varias clases de tumores benignos mamarios, además de las lesiones nodulares secundarias a lesión proliferativa. Muchos autores siguen considerando el fibroadenoma como un tumor benigno más que como un tipo de proliferación nodular. En la mama pueden desarrollarse también tumores benignos de los tejidos conectivos, por ejemplo, lipomas y leiomiomas. Los principales tumores benignos de la mama son hamartomas, adenomas, papilomas intraductales y tumores filoides.

Los hamartomas mamarios se detectan en la mamografía

La mamografía está descubriendo actualmente un número creciente de lesiones benignas mamarias, que son biopsiadas o extirpadas y estudiadas por los anatomopatólogos. Los hamartomas se parecen macroscópicamente a los fibroadenomas. Están formados por una masa de estroma fibroso que rodea estructuras lobulillares y ductales.

Los papilomas intraductales son una causa frecuente de secreción sanguinolenta por el pezón

Los papilomas del epitelio de los conductos mamarios pueden ser múltiples o solitarios. Los **papilomas solitarios** suelen localizarse en los grandes conductos galactóforos cercanos al pezón. Son más frecuentes en mujeres de edad media y representan una causa frecuente de secreción sanguinolenta por el pezón (*fig. 18.5*). Las lesiones suelen tener 1-2 cm de diámetro y están formadas por estroma conectivo cubierto por una doble capa de células epiteliales cúbicas o cilíndricas, similar al revestimiento de los conductos; si la lesión es grande, el conducto puede dilatarse. La transformación maligna es rara.

Los **papilomas múltiples** son mucho menos frecuentes que las lesiones solitarias, se observan en mujeres jóvenes y suelen localizarse en conductos de menor tamaño en la periferia de la mama. Este tipo se asocia con un mayor nesgo de carcinoma.

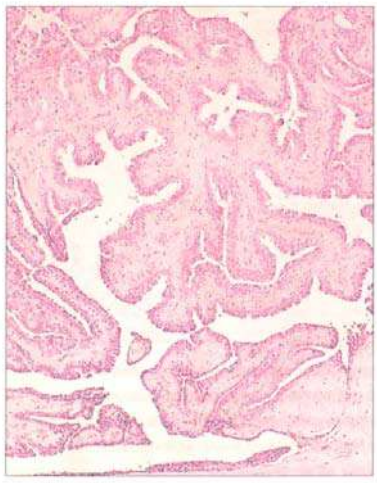


Fig. 18.5 Papiloma de la mama.
Se observa un papiloma mamario dentro de un conducto dilatado. Está formado por excrecencias tisulares con un estroma vascular recubierto por epitelio ductal de dos capas.

Los adenomas verdaderos de la mama son tumores primarios poco frecuentes

En comparación con lesiones proliferativas nodulares como fibroadenomas y lesiones esclerosantes, los adenomas mamarios verdaderos son poco frecuentes.

Los **adenomas tubulares** aparecen en mujeres jóvenes y están formados por glándulas regulares de morfología tubular y con escaso estro ma. No existe riesgo de desarrollar carcinoma.

El **adenoma del pezón** suele aparecer con ulceración y enrojecimiento del pezón, y es clínicamente fácil de confundir con la enfermedad de Paget del pezón (véase pág. 394). Estas lesiones están formadas por estructuras seudotubulares asociadas a un estroma colágeno.

Los tumores filoides están formados por elementos epiteliales y estromales

El tumor filoides está formado por espacios en forma de hendidura, revestidos por epitelio y rodeados por un estroma de células fusiformes (*fig. 18.6*). Antes, a estas lesiones se las denominaba «cistosarcoma filoides» o «fibroadenoma gigante», nombres actualmente desechados.

Clínicamente se manifiestan por un nódulo mamario a cualquier edad a partir de la pubertad, aunque la mayoría aparecen después de los 40 años. Macroscópicamente son lesiones blanquecinas y elásticas con un patrón espiraloide de hendiduras y áreas sólidas.

El aspecto histológico de estas lesiones es variable, y se pueden clasificar en benignos, de potencial maligno «borderline» o claramente malignos.

Fig. 18.6 Tumor filoides.
Los tumores filoides están formados por un estroma de células fusiformes (**S**) con hendiduras revestidas por epitelio.

En el 90% de los casos, los elementos epiteliales y estromales son anoodinos y no suscitan preocupación. Sin embargo, en el 10% restante hay signos atípicos en el elemento estromal, con pleomorfismo y mitosis, por lo que se clasifican como «boderline» o malignos.

Biológicamente, la mayoría de los tumores filoides son benignos, aunque un 10% recidivan localmente. Los tumores con rasgos histológicos atípicos presentan una tendencia especial a recidivar y la pequeña minoría con signos histológicos atípicos claros (clasificados como malignos) pueden diseminarse y dar lugar a metástasis.

TUMORES MALIGNOS DE MAMA

El carcinoma de la mama afecta a una de cada diez mujeres

Los tumores malignos de la mama femenina son extremadamente frecuentes, representando el 20% de todos los tumores malignos en mujeres. En el Reino Unido, una de cada doce mujeres desarrollarán un carcinoma de la mama en algún momento de su vida (una de cada diez mujeres en los EE.UU.). El cáncer de la mama puede aparecer a cualquier edad, excepto en la infancia, pero su incidencia es baja en las tres primeras décadas, para aumentar rápidamente después.

La mayoría de los tumores son **adenocarcinomas invasivos**, que surgen en los conductos terminales y en las unidades lobulillares, y forman **carcinomas lobulillares invasivos** o **carcinomas ductales invasivos.** El carcinoma de la mama también puede encontrarse en un estadio previo a la invasión, en forma de carcinoma *in situ* de los conductos o lobulillos mamarios (**carcinoma intraductal e intralobulillar**), y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de un carcinoma invasivo.

Además de los dos grupos principales, carcinoma ductal y lobulillar, existen otros tipos menos frecuentes de carcinoma de la mama, que a menudo se asocian a un mejor pronóstico, por ejemplo, carcinoma tubular y carcinoma mucinoso.

El carcinoma de la mama se presenta de cuatro formas distintas:

1. Un nódulo mamario palpable, que cada vez es detectado con mayor frecuencia por la propia paciente gracias a la educación sanitaria.
2. Detección de una anomalía mamográfica en programas de detección selectiva del cáncer de la mama.
3. Hallazgo histológico casual en tejido mamario extirpado por otro motivo.
4. Primera manifestación como enfermedad metastásica (véase pág. 395).

El carcinoma intraductal de la mama es un tipo de carcinoma *in situ*

El carcinoma intraductal no invasivo puede aparecer como nódulo mamario o detectarse por una alteración mamográfica. Representa un 5% de los casos de nódulo mamario palpable y un 20% de los casos identificados radiológicamente. Es más frecuente en mujeres de 40 a 60 años.

Histológicamente, las células tumorales llenan y distienden los conductos de pequeño y mediano tamaño *(fig. 18.7*). Hay cuatro tipos histológicos principales: **sólido**, en el cual los conductos están empaquetados y forman masas celulares sólidas; **comedo**, con necrosis de las células del centro de los conductos; **cribiforme**, cuyas células forman estructuras de tipo glandular dentro de los conductos, y **micropapilar**, cuyas células forman proyecciones papilares en la luz de los conductos.

Fig. 18.7 Carcinoma ductal *in situ* de la mama.
Conducto mamario revestido por grandes células tumorales con núcleos atípicos grandes. La membrana basal del conducto está intacta y no existe invasión del estroma (**S**). La zona central del tumor se ha necrosado, y presentan calcificaciones (**C**) que pueden ser observadas en las mamografías.

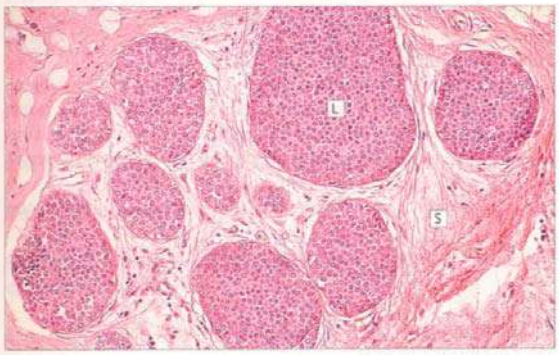


Fig. 18.8 Carcinoma *in situ* lobulillar de la mama.
En el carcinoma lobulillar no invasivo la arquitectura normal se mantiene, pero aumenta el tamaño de los lobulillos (**L**), que están rellenados y expandidos por células atípicas. La membrana basal permanece intacta y no hay signos de invasión del estroma.

Se ha calculado que, abandonados a su suerte, un 30% de los casos progresaría a carcinoma invasivo. Si se trata mediante mastectomía, el carcinoma intraductal tiene un pronóstico excelente.

El carcinoma lobulillar *in situ* aumenta el riesgo de cáncer de la mama invasivo en ambas mamas

El carcinoma lobulillar *in situ* representa un 6% de los casos de cáncer de la mama. No suele producir una masa palpable, sino que generalmente se encuentra como hallazgo histológico en tejido mamario extirpado por otra razón, por ejemplo, enfermedad fibroquística. Histológicamente se observan lobulillos mamarios ocupados por células anormales (*fig. 18.8*).

La importancia de esta enfermedad consiste en que aumenta el riesgo de desarrollo de un carcinoma invasivo. Se ha calculado que un 20% de las pacientes con carcinoma lobulillar *in situ* desarrollarán carcinoma invasivo en 20 años. El riesgo de neoplasia afecta a ambas mamas, no sólo a la portadora de la lesión *in situ,* y se puede desarrollar un carcinoma invasivo tanto lobulillar como ductal.

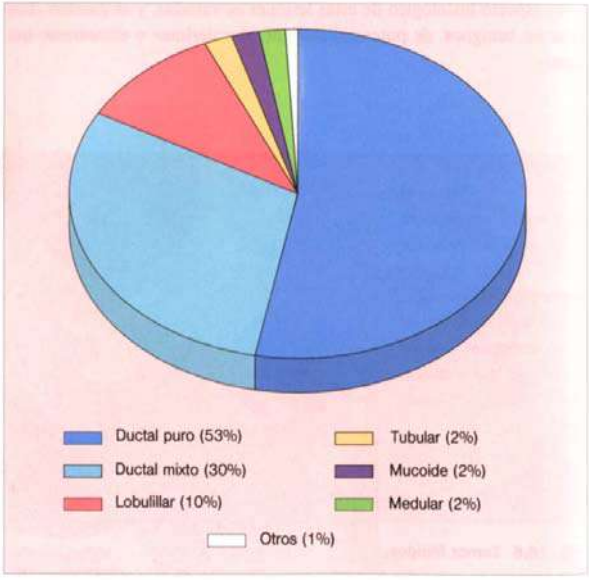


Fig. 18.9 Frecuencia de los principales tipos histológicos de carcinoma invasivo de la mama.

El carcinoma de la mama invasivo se divide en seis tipos histológicos principales, de los que sólo dos son frecuentes

Hay seis tipos de carcinoma de la mama invasivo, denominados según su patrón histológico y cuya frecuencia es variable (*fig. 18.9*). A diferencia de la neoplasia *in situ,* existe invasión local, con posibilidad de diseminación metastásica.

El aspecto macroscópico del carcinoma invasivo depende principalmente del componente estromal no neoplásico

El tamaño de un carcinoma de la mama invasivo puede variar desde menos de 1 cm de diámetro hasta ocupar la totalidad de la mama; sin embargo, la mayoría de las lesiones tienen 1-3 cm de diámetro en el momento del diagnóstico. Macroscópicamente, el aspecto del carcinoma de la mama viene determinado por el tipo y la cantidad del componente estromal inducido.

La mayoría de los carcinomas de la mama estimulan una reacción estromal fibrosa (respuesta desmoplásica) y forman áreas irregulares de tejido blanco amarillento, firme y granujiento, con la consistencia de una manzana verde (*fig. 18.10*).

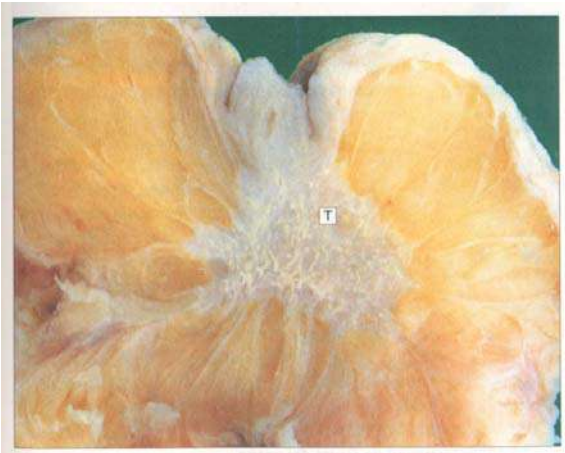


Fig. 18.10 Cáncer de la mama invasivo con abundante estroma.
En la superficie de corte se observa una zona de carcinoma invasivo que produce una zona blancoamarillenta irregular (**T**). Debido a la respuesta estromal, estas lesiones a veces se denominan «carcinomas escirros». La respuesta estromal fibrosa produce retracción de la piel suprayacente.

Los tumores con poca respuesta desmoplásica están formados por células neoplásicas con escaso estroma fibroso, y son blandos y carnosos.

Algunos carcinomas segregan gran cantidad de mucina al estroma y son blanquecinos y de consistencia gelatinosa (carcinoma mucoide o coloide).

Los tipos más frecuentes de carcinoma invasivo de la mama son el ductal y el lobulillar

El **carcinoma ductal invasivo** es el tipo más frecuente de cáncer de la mama. Puede ser puro o mixto, junto con otro patrón de carcinoma, generalmente el lobulillar. Las células tumorales invaden los tejidos mamarios y se produce una respuesta desmoplásica, con formación de un estroma fibroso denso (*fig. 18.11*). Una pequeña parte de los tumores son lesiones de bajo grado, siendo la mayoría de tipo intermedio o de alto grado y pobremente diferenciadas. Si el carcinoma ductal es mixto con tumores especializados de buen pronóstico (p. ej., carcinoma tubular o coloide), el pronóstico es ligeramente mejor que para el tumor ductal puro.

El **carcinoma lobulillar invasivo** es el segundo tipo más frecuente de cáncer de la mama. Hay que subrayar que suele ser multifocal en la misma mama y que se asocia a afectación mamaria bilateral con una frecuencia mayor que en otros subtipos. Las células tumorales invaden tejido mamario, con respuesta desmoplásica. Es característica la compresión de las células tumorales en cordones estrechos, que han sido descritos como patrón invasivo en «fila india» (*fig. 18.12*).

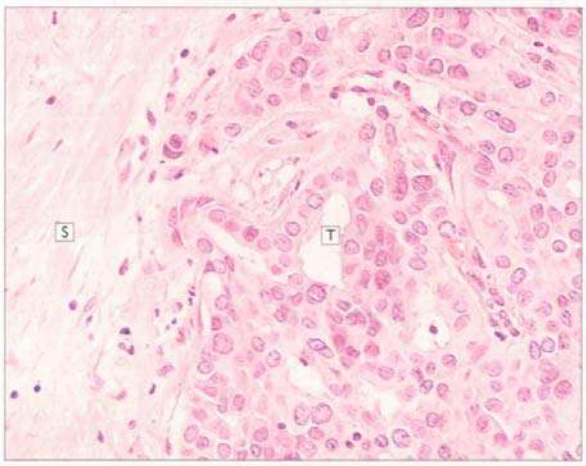


Fig. 18.11 Adenocarcinoma ductal invasivo de la mama.
En este ejemplo de un adenocarcinoma ductal invasivo moderadamente diferenciado de la mama, el estroma vecino ha sido invadido por islotes tumorales (**S**). El tumor sigue formando estructuras seudotubulares (**T**).

Aunque son poco frecuentes, algunos carcinomas de la mama especializados se asocian a un mejor pronóstico

Aunque representan menos del 10% de los cánceres invasivos de la mama, ciertos tipos histológicos especializados de carcinoma invasivo tienen mejor pronóstico que los de tipo ductal y lobulillar.

Los **carcinomas tubulares** están formados por células bien diferenciadas que forman estructuras tubulares regulares, similares a pequeños conductos. Aunque representan un 2% de los carcinomas invasivos, constituyen un 20% de los casos detectados mediante la mamografía. Generalmente existe una respuesta desmoplásica, con un estroma fibroso que sigue un patrón estrellado. Dado que sus células están muy diferenciadas, este tipo tiene una supervivencia muy prolongada.

El **carcinoma mucoide** (también denominado «carcinoma coloide») es más frecuente en mujeres posmenopáusicas. Las células de la lesión segregan mucina al estroma, lo que da al tumor una textura blanda y viscosa. Este patrón tumoral tienen una supervivencia muy buena en comparación con los carcinomas ductales de tamaño similar.

Los **carcinomas medulares** de la mama son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas. Forman masas aparentemente bien delimitadas y, al carecer casi de respuesta desmoplásica, son blandos y carnosos. Las células neoplásicas son generalmente grandes y muy pleomorfas, con numerosas mitosis. Un signo característico es un infiltrado denso de células linfoides reactivas en la periferia tumoral, que representa la respuesta del huésped frente al tumor. Estas lesiones tienen una supervivencia sólo un poco mejor que los carcinomas ductales de similar tamaño.

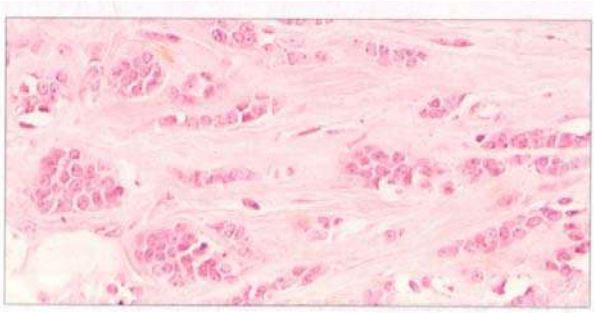


Fig. 18.12 Carcinoma lobulillar invasivo de la mama.
El carcinoma lobulillar se caracteriza por la invasión del estroma en forma de cordones celulares finos, descrita como invasión en «fila india». Las células son menores que las de los carcinomas ductales típicos.

La enfermedad de Paget del pezón es un tipo de diseminación del cáncer de la mama a la epidermis

La enfermedad de Paget del pezón es un tipo de diseminación del carcinoma ductal de la mama. Las pacientes desarrollan enrojecimiento y engrosamiento de la piel de pezón y areola, seguidas a veces por una ulceración de tipo eccematoso. Histológicamente, la epidermis del pezón y la areola está infiltrada por células epiteliales neoplásicas, grandes, pálidas y pleomorfas, denominadas «células de Paget» (*fig. 18.13*). Toda inflamación o eccematización del pezón debe despertar sospechas, y siempre debe realizarse una biopsia para descartar una enfermedad de Paget.

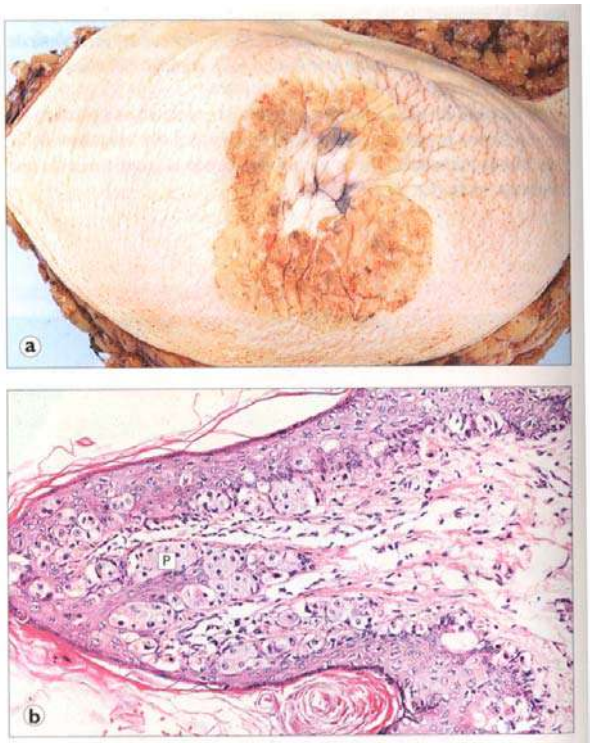


Fig. 18.13 Enfermedad de Paget del pezón.
Macroscópicamente (a), produce una lesión eritematosa y descamativa alrededor del pezón. Histológicamente (b), la parte inferior de la epidermis está reemplazada por células grandes y pálidas con núcleos pleomórficos (**P**). En la mama afectada puede haber un carcinoma intraductal o ductal invasivo.

El carcinoma de la mama se disemina de un modo característico

El carcinoma de la mama se disemina de un modo característico, que explica varios de los síntomas clínicos habituales de la enfermedad. Las metástasis y la recidiva tumoral pueden ser tardías, produciéndose muchos años después del tratamiento local de la enfermedad.

La **extensión local** afecta a la mama adyacente, a la piel (fijación cutánea) y a los músculos pectorales (fijación profunda del tumor).

La **extensión linfática** afecta a los ganglios linfáticos locales de la mama. Si se afecta también el drenaje linfático de la piel, se observa un aspecto en *piel de naranja.* La extensión a los ganglios linfáticos axilares y de la cadena mamaria interna se debe a la embolización de células malignas en los ganglios.

La **extensión vascular** produce diseminación del tumor a lugares distantes. Las localizaciones más frecuentes de metástasis son hueso (fracturas patológicas, hipercalcemia, anemia leucoeritroblástica, compresión de la médula espinal), **pulmón** (disnea), **pleura** (derrame y disnea) y **ovario** (tumor de Krukenberg, véase pág. 381). Otras localizaciones son algo menos frecuentes.

Pueden emplearse factores pronósticos para predecir la supervivencia en el cáncer de la mama

El cáncer de la mama no es una enfermedad única y existen grandes diferencias de supervivencia tras el tratamiento. Los factores relacionados con el pronóstico son clínicamente importantes y permiten el consentimiento informado de las pacientes.

El **estadio tumoral** es considerado el principal factor pronóstico. Se emplean diversos sistemas de clasificación por estadios, incluida la TNM (véase pág. 43). Aunque los sistemas difieren en unos criterios precisos, todos poseen rasgos comunes:

- Los tumores primarios grandes (>2 cm) o fijados a tejidos locales tienen peor pronóstico.
- La extensión ganglionar se asocia a una reducción significativa de la supervivencia a los 5 años del 80% al 60%.
- La extensión vascular se asocia a mal pronóstico y una supervivencia a los 5 años del 10%.

La relación entre los estadios precoces y un buen pronóstico es una de las principales razones para establecer programas de detección selectiva de cáncer de la mama en la población.

El **grado tumoral,** valorado según el grado de formación de glándulas, pleomorfismo y número de mitosis, proporciona datos pronósticos adicionales. Los carcinomas pueden dividirse en tres grupos, según su supervivencia a los 10 años:

- Grado I (85%).
- Grado II (60%).
- Grado III (45%).

En algunas series recientes, el grado tumoral (valorado con objetividad) parece predecir la supervivencia con mayor exactitud que el estadio.

El **tipo histológico del tumor** es otro factor pronóstico. Algunos tipos de carcinoma de la mama especializados (tubular, mucoide) se asocian a un mejor pronóstico que los de tipo ductal y lobulillar habituales, ya que tienen escasa tendencia a metastatizar.

El pronóstico puede relacionarse también con la **presencia de receptores hormonales**. Las pacientes con tumores de la mama que expresan receptores para estrógenos y progestágenos tienen una mayor supervivencia libre de enfermedad que las que no los poseen. Esto refleja una mayor diferenciación tumoral y una probable respuesta al tratamiento antihormonal.

Factores pronósticos biomoleculares en el cáncer de la mama

Además de factores como estadio, grado, tipo histológico y presencia de receptores hormonales, investigaciones recientes se han centrado en relación entre el pronóstico y aspectos más fundamentales de los tumores:

- **Proliferación celular.** Es posible determinar el índice de proliferación celular de los tumores. Los tumores con un índice elevado tienen peor pronóstico que los de índice bajo. Esto es importante, independientemente del grado tumoral convencional, que se basa en las figuras mitóticas.
- **Expresión de oncogenes.** Dentro de cada grado y estadio del cáncer de la mama existen diferencias d supervivencia. Se esta investigando la expresión de oncogenes para ver si explica estas variaciones. Igual que otros muchos tumores, el cáncer de mama se asocia a muchas anomalías oncogénicas, especialmente alteraciones de p53 (véase pág. 50). No obstante, los estudios muestran que estos factores no contribuyen a determinar la supervivencia. En varios estudios se ha visto que la expresión del oncogén *neu* (también llamado «HER-2» o «*c-erb*-B2») contribuyen en una pequeña medida a la supervivencia.

18. MAMA

La causa del cáncer de la mama es desconocida, aunque hay varios factores de riesgo reconocidos

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el cáncer de la mama se relaciona con varios factores de riesgo, aunque la causa es desconocida.

- **Geográficos.** La incidencia de la enfermedad es cinco veces mayor en los países occidentales que en zonas menos desarrolladas.
- **Cáncer de mama familiar.** En un 5% de los casos existe un mayor riesgo genético de cáncer de la mama (véase el cuadro rosa de pág. 396).
- **Mastopatía proliferativa.** La hiperplasia epitelial se acompaña de un riesgo aproximadamente doble de desarrollar un carcinoma. La hiperplasia atípica se asocia a un riesgo cinco veces mayor en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de la mama, pero once veces mayor en los que tienen tales antecedentes.
- La **menarquia precoz** (a los 10 años, en vez de a los 15) triplica el riesgo.
- El **nacimiento tardío del primer hijo** (a los 35 años, en vez de a los 20) triplica el riesgo.
- La **menopausia tardía** (a los 55 años, en vez de a los 45) triplica el riesgo.
- **Nuliparidad.** El cáncer de la mama es más frecuente que en el caso de multiparidad.
- **Hormonas exógenas.** Aumento marginal en pacientes con tratamiento hormonal sustitutorio tras la menopausia. No se ha observado ninguna relación concluyente con el uso de anticonceptivos orales.
- **Factores dietéticos.** El aumento del riesgo de cáncer de la mama se ha relacionado con la obesidad durante el período premenopáusico y también con una ingesta alcohólica elevada.

Cáncer de la mama familiar

Aproximadamente un 5% de los casos de carcinoma de la mama se asocian a predisposición genética dominante. La sospecha clínica surge ante la presencia de viarios miembros afectados en una familia, pacientes con enfermedad de inicio precoz, con cáncer bilateral o con cáncer de mama y ovario, endometrio y colon, o con sarcoma en ambos sexos.

Se ha logrado descubrir varias anomalías genéticas subyacentes en el cáncer de la mama.

De las familias con una fuerte historia familiar de cáncer mamario, un 50% presenta una anomalía del gen BRCA1 en el cromosoma 17. Esta misma alteración se asocia con el desarrollo de carcinoma de ovario y próstata.

Alrededor del 5% de las familias con cáncer de la mama presentan una mutación del gen supresor tumoral p53 en el cromosoma 17. Los miembros de esta familia desarrollan una amplia variedad de otros tumores, además de cáncer de la mama.

Otro síndrome canceroso mamario se asocia a un gen del cromosoma 13 llamado BRCA2.

Mediante la detección de estos genes anormales podemos actualmente emplear técnicas de genética molecular para identificar mujeres con alto riesgo de desarrollo cáncer de la mama, aunque no conocemos todavía la mejor forma de tratar clínicamente a estas pacientes.

Diagnóstico del cáncer de la mama

Para el diagnóstico del cáncer de la mama se emplea un método combinado clínico, morfológico y anatomopatológico (el llamado «método triple»).

Clínico. Ninguna mujer debe seguir con un nódulo en la mama sin un diagnóstico firme. Los programas de educación sanitaria han logrado aumentar el número de mujeres que practican autoexploración regularmente, y todos los nódulos descubiertos deben ser investigados.

Morfológico. Algunos tipos de cáncer de la mama no producen habitualmente nódulos palpables (especialmente, el carcinoma lobulillar *in situ*) y otros producen nódulos sólo en fases relativamente avanzadas. Los estudios mamográficos pueden detectar lesiones tenues por sus microcalcificaciones o patrones especiales de sombreado de partes blandas. En algunos centros se emplea IRM con contraste para la vigilancia de las pacientes con alto riesgo de desarrollar carcinoma; de esta forma, las lesiones pueden detectarse en estadios más precoces.

Punción-aspiración-citología con aguja fina. Para obtener información diagnóstica sobre una lesión mamaria puede tomarse una muestra aspirando células con una aguja fina. Los frotis se valoran citológicamente (*fig. 18.14*) y proporcionan una alta fiabilidad en centros experimentados.

Punción-biopsia. En algunos casos se emplea la biopsia con trócar, que permite un diagnóstico histológico.

Biopsia-excisión del nódulo. Tras el diagnóstico mediante aspiración-citología o biopsia, algunas lesiones pueden tratarse mediante biopsia-excisión. Si las lesiones no son palpables, debe insertarse una guía metálica en la lesión bajo control radiológico para dirigir al cirujano a la zona anormal.

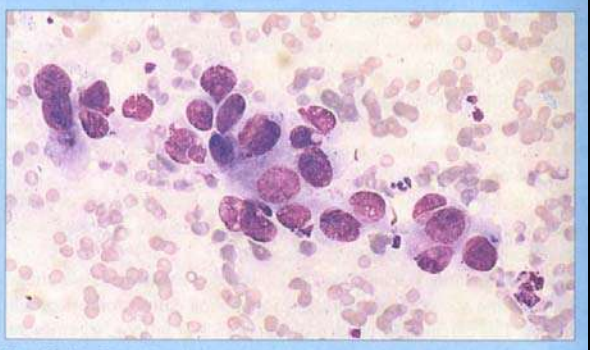


Fig. 18.14 Citología por punción aspiración con aguja fina. La aspiración de tumores de la mama a través de una aguja puede lograr preparados citológicos fiables para diagnosticar la naturaleza de la lesión. En este caso, los grandes núcleos con patrón cromatínico anormal indican la existencia de un carcinoma.

El carcinoma de la mama es raro en varones

El adenocarcinoma de la mama en varones representa sólo un 1% de los casos de cáncer mamario. Las lesiones pueden ser de los mismos tipos observados en la mama femenina, a excepción del carcinoma lobulillar *in situ* (ya que la mama masculina no contiene tejido lobulillar). La enfermedad de Paget (véase pág. 394) también aparece en varones, por lo que cualquier lesión del pezón debe despertar las mismas sospechas que en la mujer.

El pronóstico del carcinoma mamario masculino es similar al del femenino. La invasión de la pared torácica es más frecuente en varones, debido probablemente al menor tamaño de la mama y, por ello, las lesiones suelen ser localmente más avanzadas en el momento del diagnóstico.

En varones también puede verse el carcinoma epidermoide del pezón, aunque es muy infrecuente.

En la mama son infrecuentes otros tumores malignos distintos de los carcinomas

Los tumores malignos, aparte de los carcinomas, son raros en la mama. Ya hemos mencionado que los **tumores filoides** pueden ser malignos (véase pág. 391) y producir invasión local y metástasis.

Los **sarcomas primarios** de la mama son raros y generalmente sólo se reconocen en la biopsia (practicada en la creencia de que se trata probablemente de un carcinoma). Los principales tipos son angiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno y fibrosarcoma.

En la mama pueden aparecer **linfomas** como enfermedad primaria o como parte de un linfoma sistémico.

La ginecomastia de la mama masculina es generalmente idiopática, aunque puede deberse a trastornos endocrinos subyacentes

La mama masculina es normalmente rudimentaria e inactiva, y está formada por tejido fibroadiposo que contiene conductos mamarios atróficos. El aumento de tamaño de la mama en el varón, que se denomina **ginecomastia**, puede ser unilateral (70% de los casos) o bilateral. En la mayoría de los casos es idiopática. Otras causas son:

- Síndrome de Klinefelter (véase pág. 93).
- Exceso de estrógenos (cirrosis, pubertad, tumores suprarrenales, estrógenos exógenos).
- Exceso de gonadotropinas (tumor testicular).
- Exceso de prolactina (enfermedades hipotalámicas o hipofisarias).
- Fármacos (espironolactona, clorpromazina, digital).

La mama está engasada, y presenta una masa firme, sobreelevada y elástica bajo el pezón (*fig. 18.15*).

Las anomalías congénitas más frecuentes de la mama son los pezones y el tejido mamario accesorios

Tejido mamario accesorio (polimastia) puede aparecer en cualquier punto a lo largo de la línea mamaria embriológica. La localización más frecuente es la axila. Estas zonas están formadas por tejido mamario especializado, que responde a las influencias tróficas normales y aumenta de tamaño con el embarazo y la lactación.

Pueden aparecer pezones accesorios (politelia) a lo largo de la línea mamaria embrionaria. Se sitúan en pared torácica, pared abdominal, región inguinal o vulva.

Fig. 18.15 Ginecomastia.
En la ginecomastia, los conductos mamarios simples (**D**) aumentan de tamaño, a menudo con engrosamiento de la capa epitelial, y se produce un aumento del tejido fibroso periductal (**T**), que puede estar muy colagenizado.

19

SISTEMAS NERVIOSO Y MUSCULAR

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso puede verse afectado por procesos patológicos generales, como inflamación e infarto, pero también por enfermedades específicas de los tejidos neurales especializados, como enfermedades neurodegeneratívas y trastornos desmielinizantes.

Los principales tipos celulares del sistema nervioso anatomopatológicamente significativos son: **neuronas**; **astrocitos**, que actúan como células de sostén especializadas; **oligodendrocitos**, que producen mielina y **microglia**, que son células locales de tipo monocitario/macrofágico.

La especial anatomía del sistema nervioso hace que incluso lesiones muy pequeñas puedan producir graves trastornos funcionales. Además, las neuronas perdidas no pueden ser reemplazadas, ya que carecen de capacidad para dividirse en células.

RESPUESTAS DEL SISTEMA NERVIOSO A LA LESIÓN

El sistema nervioso presenta varias respuestas anatomopatológicas a las lesiones, que no se dan en otros tejidos.

La **cromatólisis** neuronal es una respuesta reparadora de las neuronas tras una lesión del axón. El cuerpo celular neuronal se hincha debido a la acumulación de neurofilamentos y se produce una emigración periférica de la sustancia de Nissl, asociada a tumefacción nuclear. La cromatólisis forma parte de la respuesta mediante la cual las neuronas pueden regenerar el axón seccionado (véase pág. 429).

Fagocitosis. Tras la muerte celular, los tejidos dañados son eliminados por las células microglíales locales, con la ayuda de monocitos reclutados de la sangre. Estas células fagocíticas se llenan de vacuolas por acumulación de lípidos procedentes de las células muertas, y forman las llamadas células espumosas.

Gliosis. Los astrocitos se activan y proliferan con el fin de realizar funciones metabólicas para proteger a las neuronas. Tras la muerte celular y su eliminación por fagocitos, las zonas lesionadas son ocupadas por una proliferación de astrocitos, que forman una **cicatriz glial**. Sí la lesión es de gran tamaño, la gliosis astrocitaria no logra rellenar totalmente el defecto y la zona queda formada por una parte quística y otra gliótica.

El **edema cerebral** es una acumulación de líquido tisular entre las células del sistema nervioso. Se produce tras lesiones de causas muy diferentes, debido a una alteración de la barrera hematoencefálica por isquemia, traumatismos, inflamación y trastornos metabólicos. Esta alteración se produce también alrededor de tumores.

La tumefacción cerebral intensa se asocia a un aumento de la presión dentro del cráneo (**hipertensión intracraneal**).

Las lesiones intracraneales expansivas producen hipertensión intracraneal

La cavidad craneal está divida en tres espacios por la hoz y la tienda del cerebelo. Sí una lesión se expande dentro de la sustancia encefálica, el espacio libre intracraneal para acomodarla es muy limitado. Al principio se produce una disminución del tamaño de los ventrículos y del espacio subaracnoideo, pero una vez ocupado este volumen, el aumento de tamaño de la lesión se traduce en un aumento de la presión intracraneal.

Las tumoraciones dentro de la masa encefálica son especialmente peligrosas cuando causan la expansión rápida de una parte del encéfalo y su protrusión de un compartimento craneal a otro, proceso denominado **herniación cerebral**.

Hay cuatro tipos de herniación cerebral (*fig. 19.1*):

La **herniación transtentorial** se debe a lesiones que expanden un hemisferio cerebral. Se produce una herniación de la porción interna del lóbulo temporal hacia abajo, sobre la tienda del cerebelo, comprimiendo el tronco del encéfalo. El tercer nervio craneal es distendido al principio y luego comprimido en el lado de la lesión, lo que origina una pupila fija y dilatada. La herniación cerebral comprime también ramas de la arteria cerebral posterior y da lugar a infartos secundarios del lóbulo occipital. La distorsión del mesencéfalo provoca roturas de pequeños vasos y hemorragias secundarías en el tronco encefálico que provocan la muerte.

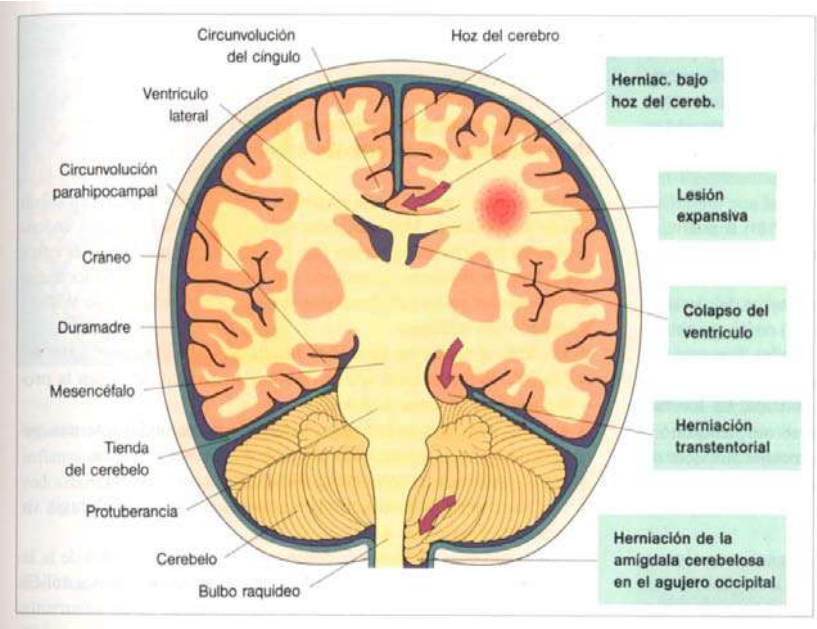


Fig. 19.1 Herniación encefálica.
Al aparecer una lesión expansiva en un lado del encéfalo, por ejemplo, un tumor o un hematoma, se crea un gradiente de presión. La circunvolución del cíngulo puede ser empujada por debajo de la hoz del cerebro y la circunvolución parahipocampal puede herniarse a través del hiato tentorial. Si aumenta la presión en la fosa posterior puede producirse una herniación de las amígdalas cerebelosas a través del agujero occipital.

La **herniación de la amígdala cerebral** se debe a lesiones expansivas en la fosa posterior. Se produce una herniación de la parte inferior del cerebelo (amígdalas cerebelosas) hacia el agujero occipital, con compresión del bulbo raquídeo; este proceso se conoce también como **cono de presión**. Al comprimir el bulbo raquídeo produce parada respiratoria y muerte. Puede ser desencadenado por la realización de una punción lumbar en una persona con una masa cerebral; la extracción de LCR crea un gradiente de presión y se produce una rápida herniación seguida de muerte. No debe llevarse a cabo nunca la punción lumbar sin descartar antes la posibilidad de una lesión intracraneal expansiva.

La **herniación del cíngulo** (**bajo la hoz del cerebro**) se debe a una lesión en uno de los hemisferios cerebrales, que empuja a la circunvolución del cíngulo por debajo de la hoz del cerebro. Produce a menudo compresión de la arteria cerebral anterior, con infarto cerebral secundario.

La **herniación diencefálica** se debe a una tumefacción difusa en ambos hemisferios cerebrales. Se produce una compresión de los ventrículos, con descenso de tálamo y mesencéfalo a través del hiato tentorial. Esto provoca rotura de vasos del mesencéfalo, con hemorragia secundaría.

Manifestaciones clínicas de la hipertensión intracraneal

Los pacientes con hipertensión intracraneal pueden desarrollar síntomas y signos secundarios a una lesión cerebral expansiva. En las lesiones lentamente expansivas tiene lugar una compensación y los signos aparecen lentamente. En las lesiones rápidamente expansivas pueden aparecer signos y síntomas en unos minutos. También puede haber **vómitos**, debido a que el desplazamiento del bulbo raquídeo estimula los centros del vómito; **cefaleas**, por estimulación de terminaciones nerviosas nociceptivas en los vasos distendidos, y **papiledema**, por alteración del flujo citoplasmático axonal en los nervios ópticos, a causa del aumento de presión del LCR en la vaina del nervio óptico.

Si una lesión se expande con rapidez, existe riesgo de herniación cerebral. Es frecuente observar estrechamente al paciente de manera regular para detectar inmediatamente cualquier signo de lesión cerebral expansiva. Esto suele realizarse tras traumatismos con el fin de detectar la aparición de una alteración patológica cerebral.

Se vigilan las pupilas. La distensión del tercer nervio craneal en la herniación transtentorial precoz produce una reacción pupilar lenta frente a la luz. Una pupila fija y dilatada indica compresión del nervio y se observa en herniaciones más avanzadas.
Se vigila el nivel de consciencia. La compresión del tronco del encéfalo provoca disminución progresiva del nivel de consciencia.

En fases avanzadas de hipertensión intracraneal aparecen **bradicardia, hipertensión** y **edema de pulmón neurogénico**. Todo ello se ve sólo en pacientes a punto de morir a causa de una masa cerebral.

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Las enfermedades cerebrovasculares son la tercera causa más frecuente de muerte en los países occidentales. El síntoma más frecuente es un episodio repentino de déficit neurológico denominado **ictus** y producido en la mayoría de los casos por una hemorragia o un infarto cerebral.

Las malformaciones arteriovenosas predisponen a sufrir hemorragias intracraneales

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son anomalías del desarrollo de los vasos sanguíneos (tanto arterias como venas) en las que se forman masas enmarañadas de vasos anormalmente frágiles. Son más frecuentes en los hemisferios cerebrales, aunque pueden aparecer en otros lugares (incluida la médula espinal). Macroscópicamente, las lesiones pueden afectar a las meninges, profundizar en el cerebro o presentar un patrón mixto. Su tamaño es variable, aunque generalmente son de 34 cm de diámetro. Las lesiones están irrigadas por varios vasos arteriales y poseen varios vasos de drenaje, lo que dificulta su extirpación quirúrgica.

Clínicamente, las MAV originan epilepsia y otros signos neurológicos focales. El principal problema consiste en que los vasos frágiles pueden sangrar, provocando una hemorragia intracraneal potencialmente letal.

En el encéfalo puede haber también hemangiomas de tipo cavernoso o capilar.

Los vasos sanguíneos cerebrales pueden desarrollar ateroma, arteriolosclerosis y depósitos de amiloide

Las arterias cerebrales tienden a presentar los mismos procesos patológicos generales que afectan a las arterias sistémicas.

El **ateroma** afecta sobre todo a las arterias cerebrales principales. Generalmente es más intenso en la arteria basilar que en los territorios vasculares cerebrales anterior y medio. Las principales complicaciones del ateroma son **trombosis** y **formación de aneurismas**. El ateroma es especialmente importante en las arterías cerebrales extracraneales, es decir, la parte de las arterias carótidas y vertebrales situada en el cuello. Actualmente se considera que gran parte de los episodios isquémicos cerebrales se deben a alteraciones de los vasos extracraneales.

La **arteriolosclerosis** afecta a los pequeños vasos que penetran en el encéfalo y se debe a hipertensión o diabetes de larga evolución. Los vasos presentan sustitución de la muscular media por un material hialino, lo que debilita la pared y favorece las hemorragias intracerebrales. La disminución del diámetro de la luz de los pequeños vasos también predispone a infartos cerebrales de tamaño muy pequeño (**infartos lacunares**).

El **amiloide** (véase cap. 23), derivado de la proteína ß(A4), se deposita con frecuencia en los vasos cerebrales de los ancianos, donde produce la angiopatía amiloide. Esto favorece hemorragias intracerebrales de distribución periférica en los hemisferios cerebrales; es la causa de un 10% de las hemorragias cerebrales en pacientes mayores de 70 años.

Los aneurismas saculares son el tipo más frecuente de aneurisma en las arterias cerebrales

Los aneurismas saculados son pequeños aneurismas que aparecen en un 2% de la población. Macroscópicamente forman abultamientos redondeados en las arterias cerebrales (*fig. 19.2*). Aunque pueden tener entre 0,2 y 3 cm de diámetro, la mayoría son menores de 1 cm. Se localizan con frecuencia en las ramificaciones vasculares del polígono de Willis y a menudo son múltiples.

- Un 45% se forma en la región de la arteria comunicante anterior.
- Un 30% se forma en la artería cerebral media al dividirse en la profundidad de la cisura de Silvio.
- Un 20% se forma en la región de las arterias carótidas internas, generalmente en el origen de la arteria comunicante posterior.
- Un 5% se forma en otras zonas de la circulación cerebral.

Los aneurismas tienden a romperse, lo que ocasiona hemorragia subaracnoidea (véase pág. 404).

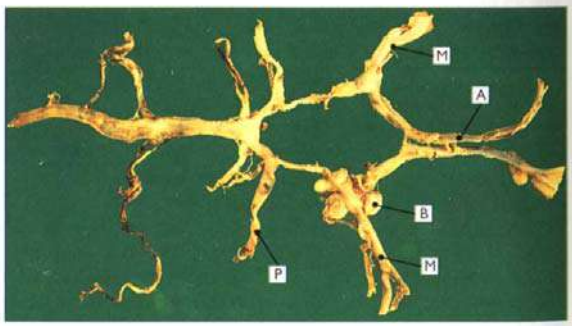


Fig. 19.2 Aneurisma saculado.
Polígono de Willis con las arterias cerebrales anterior (**A**), media (**M**) y posterior (**P**) unidas por las comunicantes. Se observan aneurismas saculares (**B**) en la zona de bifurcación de la carótida interna en la cerebral anterior y la media.

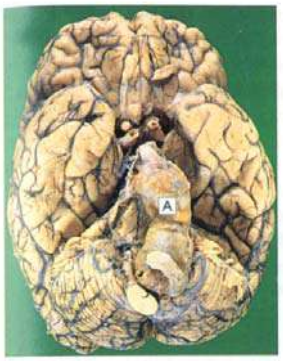


Fig. 19.3 Aneurisma aterosclerótico fusiforme. La arteria basilar está sustituida por un gran aneurisma fusiforme (**A**), de etiología aterosclerótica.

Los aneurismas saculados se deben a defectos del desarrollo de la lámina elástica interna del vaso. El estrés que suponen las ondas sistólicas produce una herniación de la íntima, con formación de un aneurisma. La hipertensión agrava este proceso, por lo que los aneurismas se asocian a coartación aórtica y enfermedad renal poliquística del adulto.

Menos frecuentes son los aneurismas ateroscleróticos e infecciosos (micóticos). Los **aneurismas ateroscleróticos** son más frecuentes en la artería basilar, donde tienden a ser fusiformes (*fig. 19.3*). Los **aneurismas infecciosos** (**micóticos**) se forman en casos de endocarditis infecciosa, al inflamarse de forma aguda y dilatarse un pequeño segmento de la pared arterial como consecuencia de una infección bacteriana local a partir de un pequeño émbolo séptico.

El ictus es frecuente en la población general

El ictus afecta a un 2 por 1000 de la población general. Es un diagnóstico clínico con varias causas patológicas y se da sobre todo en la población anciana.

El **diagnóstico clínico de ictus** se define como instauración brusca de un déficit neurológico focal no traumático que produce la muerte o dura más de 24 horas.

Los términos **ictus leve** y **déficit neurológico isquémico reversible** (**DNIR**) se emplean cuando las manifestaciones clínicas desaparecen después de un periodo de tiempo, establecido habitualmente en 7 días.

Los **accidentes isquémicos transitorios** (**AIT**) se definen como episodios de déficit focal no traumático de funciones cerebrales o visuales de menos de 24 horas de duración.

Las causas del ictus pueden dividirse en dos grupos principales: **isquémicas** (85%), secundarias a infarto cerebral; y **hemorrágicas** (15%), secundarias a hemorragia intracerebral y subaracnoidea.

Las hemorragias y lesiones isquémicas secundarias a traumatismos serán estudiadas más adelante en este mismo capítulo (véanse págs. 405 y 406).

ISQUEMIA E INFARTO CEREBRAL

Hay cuatro tipos de ictus isquémico: de grandes vasos, de pequeños vasos, venosos y globales

Los cuatro tipos principales de ictus isquémico se clasifican según la patogenia de la disminución del flujo cerebral.

Las **enfermedades de grandes vasos** producen infartos regionales. Los principales mecanismos son embolismo y trombosis en arterias cerebrales importantes, con nombre propio. Los infartos corresponden a los territorios de esas arterias y sus ramas principales.

Las **enfermedades de pequeños vasos** producen microinfartos conocidos como «infartos lacunares». Se deben a arteriolosclerosis favorecida por hipertensión y diabetes. Las principales localizaciones de este tipo de infarto son la protuberancia y la región de los ganglios basales/cápsula interna.

Los **infartos venosos** producen necrosis hemorrágica. Son secundarios a trombosis de uno de los senos venosos cerebrales principales y se asocian a causas que predisponen a la trombosis, como policitemia o deshidratación.

La **isquemia global** produce necrosis neuronal diseminada y puede originar necrosis cortical laminar. Se observa cuando se produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral, por ejemplo, en caso de parada cardiorrespiratoria. Si el flujo sanguíneo disminuye, pero no se paraliza (como en la hipotensión intensa), se produce infarto de las zonas fronterizas entre distintos campos de irrigación arterial, a veces denominado «infarto de la zona divisoria».

Los infartos cerebrales regionales se deben a la oclusión de arterias cerebrales principales

Los infartos cerebrales regionales se deben a la oclusión de las principales arterias que riegan el encéfalo. Las causas más frecuentes tienen su origen fuera de la cavidad craneal, por ejemplo, émbolos procedentes de corazón, aorta o carótidas, y trombosis de arterias carótidas o vertebrales, favorecida por el ateroma. Los ictus en pacientes más jóvenes pueden deberse a causas menos frecuentes (véase el cuadro azul).

Los infartos cerebrales afectan al territorio correspondiente de las arterías ocluidas. Es difícil visualizar un infarto en las primeras 24 horas, ya que los cambios se limitan a tumefacción focal y limite borroso entre sustancias gris y blanca, denominado **infarto pálido** o **anémico**. Si se produce la lisis del trombo oclusivo, la zona infartada puede ser reperfundida por sangre, con producción de un infarto hemorrágico (*fig. 19.4*). En una semana, la zona infartada se reblandece macroscópicamente y es infiltrada por macrófagos, que eliminan el tejido muerto. La proliferación de los astrocitos alrededor de los bordes del infarto sustituye parcialmente al tejido muerto y generalmente está ya bien establecida en unas 2 semanas. Los infartos regionales de mayor tamaño dejan siempre espacios quísticos llenos de líquido y rodeados por gliosis (*fig. 19.5*).

Aunque se han descrito numerosos síndromes clínicos relacionados con la oclusión de distintas arterias, la distinción más importante desde el punto de vista práctico está entre los que afectan al **territorio carotídeo** (lóbulos frontal, temporal y parietal o ganglios basales/cápsula interna) y los que afectan al **territorio vertebrobasilar** (lóbulo occipital, cerebelo o tronco del encéfalo).

Los infartos cerebrales grandes pueden producir la muerte por tumefacción cerebral asociada, que provoca herniación y compresión del tronco del encéfalo. Los infartos en áreas críticas, especialmente los del tronco del encéfalo, pueden interferir con funciones vitales y provocar la muerte. La inmovilidad y los trastornos de la deglución favorecen el desarrollo de neumonía en muchos pacientes.

Mecanismo de lesión hipóxica isquémica

La lesión hipóxica e isquémica del encéfalo provoca un aporte energético insuficiente. Las reservas metabólicas de las neuronas son pequeñas, por lo que son extremadamente sensibles a la privación energética. Esta situación se da en caso de: **falta de oxigenación sanguínea**, que ocurre en insuficiencia respiratoria grave, asfixia e intoxicación por monóxido de carbono; **falta de flujo sanguíneo**, que puede ser focal (por oclusión de una arteria cerebral) o generalizada (en la parada cardiaca); e **hipoglucemia intensa**, que produce privación energética del encéfalo, a pesar de un aporte adecuado de sangre y oxígeno.

La falta de sustratos energéticos produce muerte de neuronas, sin afectar a vasos ni células de sostén, que son resistentes. Las neuronas más vulnerables son las células gigantes del hipocampo y las de la corteza cerebelosa (células de Purkinje).

La paralización irreversible del flujo sanguíneo produce infarto cerebral en el territorio irrigado por la arteria implicada. Esto afecta a todos los tipos celulares, incluidas células gliares y vasos.

Un fenómeno importante en la lesión isquémica es la **activación de receptores de glutamato**, que permite la entrada incontrolada de calcio a las neuronas, lo que provoca la muerte celular. Este concepto, denominado **excitotoxicidad**, parece ser el denominador común de muchos tipos de muerte neuronal, incluida la que se produce en la epilepsia grave. El uso de fármacos que bloquean ciertos tipos de receptores de glutamato puede prevenir la muerte celular tras isquemia.

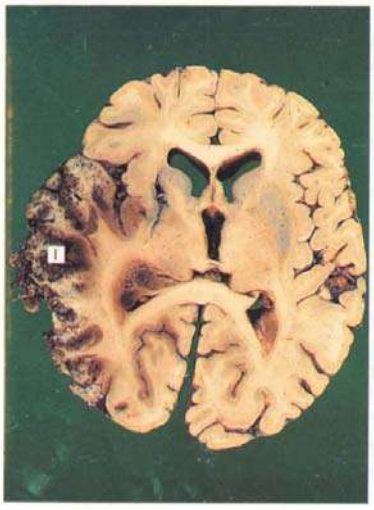


Fig. 19.4 Infarto cerebral hemorrágico reciente. Corte transversal de un encéfalo en el mismo plano de la TC de rutina. Se observa un gran infarto, correspondiente al territorio de la arteria cerebral media, en forma de tumefacción hemorrágica (**I**). La hemorragia se debe a reperfusión tras la lisis del trombo oclusivo.

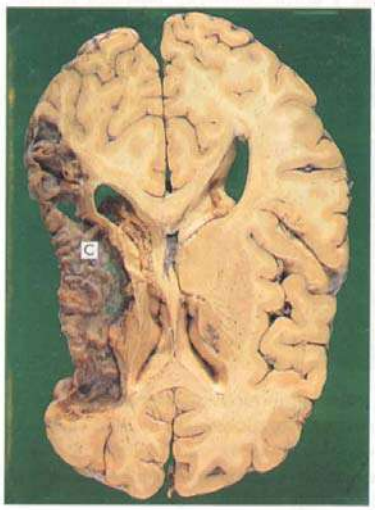


Fig. 19.5 Infarto cerebral antiguo curado. Corte axial transversal del encéfalo. Con el tiempo, el infarto cerebral regional es sustituido por una cavidad gliótica quística (**C**).

Ictus en pacientes más jóvenes

Las causas de ictus en pacientes más jóvenes son diferentes de las observadas en ancianos.

- El 40% se deben a hemorragia intracerebral no traumática. Sus principales causas son hipertensión, aneurismas saculares, MAV y hemorragias tumorales. El abuso de cocaína y heroína también favorecen la hemorragia.
- El 20% de los casos presentan hemorragia subaracnoidea, habitualmente secundaria a la rotura de aneurismas saculares o malformaciones vasculares.
- El 40% de los casos presentan infarto cerebral. En el 30% de ellos no se logra dilucidar la causa. En el 70% restante se hallan causas diversas y a veces raras, como **oclusión vascular** (émbolos cardiogénicos, aterosclerosis prematura, vasculitis, disección arterial), **espasmos vasculares** (asociados a migraña, drogas de abuso), **tendencia trombótica** (anticonceptivos orales y embarazo, alcohol y tabaco, anticuerpos antifosfolípidos) y **trastornos hereditarios** (ausencia congénita de inhibidores de la coagulación).

Los infartos lacunares se deben a arteriolosclerosis de pequeños vasos

Los infartos lacunares son pequeñas zonas de infarto, a menudo en forma de hendidura, de menos de 1 cm de diámetro máximo. Son un tipo importante de infarto cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión y diabetes, y se deben a arteriolosclerosis hialina.

Macroscópicamente suelen ser múltiples y aparecen en zonas irrigadas normalmente por ramas perforantes finas, como ganglios basales, cápsula interna, tálamo y protuberancia (*fig. 19.6*).

Clínicamente, los infartos lacunares pueden ser asintomáticos o provocar déficit neurológicos muy restringidos, como monoparesia. Los infartos lacunares múltiples de los ganglios basales producen un síndrome de rigidez y marcha anormal, que recuerda superficialmente a la enfermedad de Parkinson y se denomina «seudoparkinsonismo vascular». Los infartos lacunares se asocian también a degeneración isquémica de la sustancia blanca, que es una causa importante de demencia.

Dado que hipertensión y diabetes son factores de riesgo para cardiopatía isquémica y ateroma, los infartos lacunares suelen coexistir con infartos regionales secundarios a enfermedad de los grandes vasos.

La necrosis laminar cortical se produce a causa de una falta de perfusión generalizada

El patrón de infarto observado tras una falta generalizada de flujo sanguíneo u oxigenación, como ocurre tras parada cardiaca, hipoglucemia intensa o intoxicación por monóxido de carbono, es una necrosis difusa de las neuronas de la corteza cerebral.

Los cambios se manifiestan 24 horas después de la recuperación del episodio causal. Se produce una lesión diseminada de la corteza cerebral, con muerte de la mayoría de las neuronas corticales. Con el tiempo, las neuronas muertas son fagocitadas y se produce una gliosis astrocítica. Macroscópicamente, la corteza cerebral está atrofiada y la gran pérdida de axones cerebrales hace que disminuya la sustancia blanca (*fig. 19.7*).

Los pacientes que sobreviven a una necrosis laminar global suelen presentar lesión cerebral grave y permanecen en estado vegetativo, sin funciones corticales superiores. Grados menores de hipoxia o hipoperfusión cerebral provocan lesiones similares, limitadas a zonas especialmente vulnerables del hipocampo y de la corteza cerebelosa.

Los infartos venosos se deben a trombosis de senos venosos

El infarto venoso es el tipo menos frecuente de infarto cerebral. Se produce por la oclusión de los senos venosos y de las venas corticales cerebrales por trombosis local.

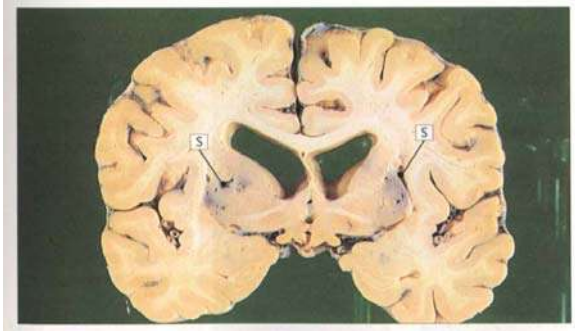


Fig. 19.6 Infartos lacunares del cerebro.
Los infartos lacunares se visualizan en forma de pequeñas cavidades en hendidura (**S**), de pocos milímetros de longitud, en los ganglios basales de ambos lados, por lesión de los pequeños vasos perforantes.

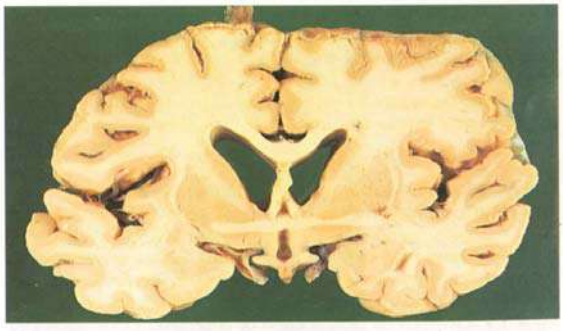


Fig. 19.7 Necrosis laminar cortical.
La corteza está sustituida por una banda de tejido gliótico amarillento, más visible en la porción superior del cerebro que en los lóbulos temporales.

Los factores predisponentes son deshidratación (en niños), diseminación de infecciones a partir de focos contiguos en la cabeza (seno nasal y oído medio) y trastornos que causan hipercoagulabilidad de la sangre, especialmente policitemia, anticonceptivos orales y embarazo.

Macroscópicamente, el cerebro afectado presenta un infarto hemorrágico producido por congestión vascular.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL ESPONTÁNEA

La hemorragia intracraneal espontánea representa un 15% de los ictus y se debe a hematomas intracerebrales y hemorragias subaracnoideas. Un patrón menos frecuente es la hemorragia petequial. Las hemorragias provocadas por traumatismos se estudian en una sección posterior (véase pág. 406).

Los hematomas cerebrales se deben habitualmente a vasculopatía hipertensiva

La causa más frecuente de hemorragia cerebral es la **vasculopatía hipertensiva**. La hipertensión prolongada produce arteriosclerosis y desarrollo de pequeños microaneurismas (**aneurismas de Charcot-Bouchard**), que predisponen a la rotura vascular con aparición de hematomas. Las localizaciones más frecuentes de hematomas intracerebrales hipertensivos son las zonas irrigadas por los vasos perforantes finos (ganglios basales, cápsula interna, tálamo, cerebelo y protuberancia).

En pacientes mayores de 70 años, el 10% de las hemorragias cerebrales se deben a la presencia de amiloide en las arterias cerebrales, formado por proteína ß(A4) (véase pág. 416). Esto provoca hematomas en la periferia de los hemisferios cerebrales (hemorragias lobulares). Este tipo se asocia a un mejor pronóstico clínico que las hemorragias profundas secundarias a hipertensión.

Causas menos frecuentes de hematoma cerebral son hemorragias tumorales, rotura de malformaciones vasculares, vasculitis cerebral, hemorragias asociadas a trastornos de la coagulación y hemorragias aso ciadas a leucemias.

Macroscópicamente, los hematomas aparecen como un gran coágulo que comprime y lesiona el cerebro adyacente (*fig. 19.8*). Los hematomas grandes de ganglios basales o tálamo suelen abrirse al sistema ventricular. Sí el paciente sobrevive a la hemorragia, el hematoma es eliminado por células fagocíticas y se produce una gliosis astrocítica, con formación de una cavidad teñida de color pardo amarillento por la hemosiderina.

Las hemorragias grandes que provocan hipertensión intracraneal y las que se abren al sistema ventricular suelen ser mortales.

Las hemorragias subaracnoideas suelen deberse a la rotura de aneurismas saculares

Las hemorragias en el espacio subaracnoideo (entre aracnoides y piamadre) se denominan **hemorragias subaracnoideas**. Pueden causar ictus desde la adolescencia hasta la vejez, y representan un 5% de todos los casos. En la mayoría de ellos, la causa de la hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma sacular; otras causas menos frecuentes son la rotura de un hematoma intracerebral en el espacio subaracnoideo o la rotura de una malformación vascular.

Macroscópicamente se observa una capa de sangre sobre la superficie del espacio subaracnoideo (*fig. 19.9*). Por tanto, hay sangre en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que puede detectarse mediante punción lumbar. La hemorragia subaracnoidea provoca dos efectos.

1. La sangre perivascular produce espasmo vascular, con isquemia cerebral diseminada y tumefacción cerebral.
2. Puede obstruir la reabsorción de LCR y provocar una hidrocefalia aguda.

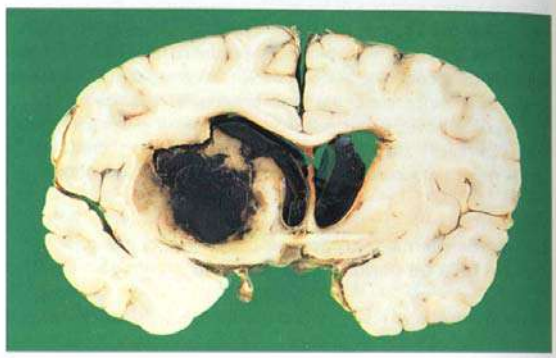


Fig. 19.8 Hematoma intracerebral.
Un gran hematoma ocupa los ganglios basales y comprime el cerebro adyacente. La sangre ha penetrado por ruptura en los ventrículos.

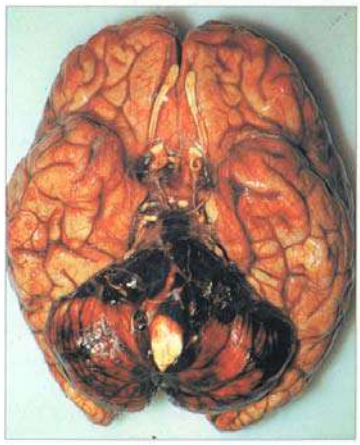


Fig. 19.9 Hemorragia subaracnoidea.
Debido a la rotura de un aneurisma saculado, se observa sangre en el espacio subaracnoideo que rodea el cerebelo. En este caso el aneurisma estaba localizado en el extremo de la arteria basilar.

Alrededor del 30% de los pacientes mueren inmediatamente; otros, que presentan cefalea y signos de irritación meníngea, pueden ser intervenidos quirúrgicamente para pinzar el aneurisma. En ausencia de intervención quirúrgica, un 30% de los pacientes sufren un nuevo sangrado durante el año siguiente, la mayoría antes de un mes de la primera hemorragia. Una complicación a largo plazo es el desarrollo de hidrocefalia por obstrucción y fibrosis de las vías de drenaje del LCR.

La hemorragia petequial difusa del cerebro se debe a lesiones de pequeños vasos

La forma menos frecuente de hemorragia cerebral son las hemorragias petequiales múltiples diseminadas por todo el cerebro. Son de 1-2 mm de tamaño y se concentran en la sustancia blanca. Se deben a enfermedades que destruyen las paredes de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales permiten la extravasación de glóbulos rojos. Los pacientes con este patrón anatomopatológico tienden a presentar confusión y disminución del nivel de consciencia, más que signos neurológicos focales. Las principales causas son encefalopatía hipertensiva, embolismo graso, vasculitis de los pequeños vasos cerebrales (p. ej., poliarteritis), paludismo cerebral y leucoencefalitis hemorrágica aguda (vasculitis alérgica de los vasos cerebrales).

TRAUMATISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los traumatismos craneoencefálicos son una de las causas más frecuentes de incapacidad y muerte en varones jóvenes, generalmente debidos a accidentes de tráfico y caídas. Las lesiones se dividen en dos tipos:

- Los **traumatismos romos** (traumatismos craneoencefálicos cerrados) se deben a fuerzas de aceleración/desaceleración sobre la cabeza y a las consiguientes fuerzas de rotación y en cizalla sobre el encéfalo, que provocan el desplazamiento de éste dentro del cráneo. Esto ocurre cuando la cabeza es impulsada violentamente hacia adelante o cuando un vehículo que circula a gran velocidad se detiene bruscamente (cabeza del motociclista al contactar con el asfalto). Es el tipo más frecuente de traumatismo craneoencefálico en la clínica.
- Los **traumatismos por proyectil** (traumatismos craneoencefálicos abiertos> se deben a la penetración en el cráneo de un objeto externo, por ejemplo, una bala.

Las lesiones traumáticas del encéfalo pueden dividirse en dos grupos: primarias y secundarias

Las lesiones traumáticas del encéfalo pueden ser primarias (consecuencia inmediata del impacto) o secundarias (más tardías, a consecuencia de tumefacción cerebral, hemorragia e hipoxia).

Hay dos tipos principales de **lesión encefálica primaria** en los traumatismos romos:

1. Las **contusiones encefálicas** se producen cuando el encéfalo se desplaza dentro de la cavidad craneal, de modo que algunas zonas encefálicas son aplastadas por el contacto violento con el cráneo o las membranas de la duramadre. En general, esto ocurre en la zona del impacto (**golpe**) y en la zona diagonalmente opuesta (**contragolpe**). Las localizaciones más frecuentes de este tipo de lesiones son la cara inferior de los lóbulos frontales, los vértices y caras inferiores de los lóbulos temporales, los polos occipitales y el cerebelo. Las contusiones iniciales aparecen como hemorragias petequiales en la sustancia gris cortical y en la sustancia blanca. Tras unas horas, las contusiones se vuelven hemorrágicas, con tumefacción cerebral intensa (*fig. 19.10*). Las contusiones graves pueden asociarse a hemorragia intracerebral, subaracnoidea y subdural extensas. Las contusiones se reparan por gliosis, que a menudo se asocia a depósitos pardos de hemosiderina (procedente de la hemorragia).
2. La **lesión axonal difusa** se debe a un efecto de cizalla sobre los axones por fuerzas de aceleración/desaceleración/torsión, que provoca grandes daños en algunas áreas de sustancia blanca. Los pacientes que sobreviven a una lesión de este tipo suelen sufrir grandes discapacidades. La mayoría de las alteraciones sólo se observan en el estudio histológico, con rotura de axones visible en forma de tumefacción de los extremos rotos de las fibras nerviosas (bolas de retracción axonal). También pueden aparecer hemorragias petequiales en el cuerpo calloso y el tronco del encéfalo, y su detección en esas zonas es útil para reconocer la presencia de esta grave lesión.

Las **lesiones encefálicas secundarias** se producen después del impacto. Los traumatismos craneoencefálicos suelen asociarse a traumatismos amplios, que dificultan el mantenimiento de la oxigenación sanguínea y de la presión arterial. Por ello suelen complicarse con una lesión cerebral hipóxica secundaria y edema cerebral.

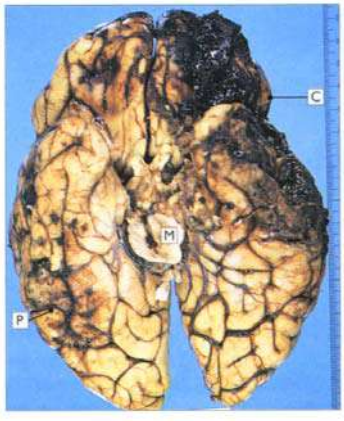


Fig. 19.10 Contusiones encefálicas. La lesión primaria producida por el impacto ha causado una grave contusión hemorrágica del lóbulo frontal izquierdo (**C**), y contusiones menores en el lóbulo parietal derecho (**P**) por contragolpe. La tumefacción del lado izquierdo del cerebro ha provocado una herniación cerebral con compresión del mesencéfalo (**M**).

La rotura de vasos sanguíneos por el traumatismo provoca cuatro tipos de hemorragia cerebral; hematoma intracerebral, por rotura de vasos dentro del parénquima cerebral; hemorragia subaracnoidea, por rotura de vasos adyacentes al espacio subaracnoideo; hemorragia subdural, por rotura de venas (comentada más adelante), y hemorragia epidural, por rotura de vasos del cráneo (comentada más adelante).

La hemorragia epidural se debe a la rotura de vasos que discurren por fuera de la duramadre

La hemorragia epidural produce un hematoma en el espacio epidural virtual, entre cráneo y duramadre (*fig. 19.11*) y es casi siempre consecuencia de una fractura de cráneo, que rompe una arteria o un seno venoso situado por fuera de la duramadre. El vaso implicado con mayor frecuencia es la **arteria meníngea media** (asociada a fracturas del hueso temporal).

El hematoma epidural aparece en forma de coágulo sanguíneo gelatinoso por fuera de la duramadre. Esta acumulación de sangre produce compresión cerebral y herniación transtentorial. En muchos casos, la sangre arterial a gran presión se acumula con rapidez, y provoca una disminución aguda del nivel de consciencia, con hipertensión intracraneal. En otros casos, la sangre se acumula a lo largo de unas horas y produce somnolencia progresiva tras un traumatismo craneoencefálico, que progresa a coma y muerte.

Algunos hematomas subdurales se deben a traumatismos craneoencefálicos leves y evolucionan de modo crónico

La hemorragia subdural produce un hematoma en el espacio subdural situado entre duramadre y aracnoides (*fig. 19.12*). Se debe a la rotura traumática de vasos venosos que atraviesan el espacio subdural. Hay dos tipos.

Los **hematomas subdurales agudos** suelen aparecer tras traumatismos craneoencefálicos de carácter grave y se asocian a otros tipos de lesión cerebral. Estos hematomas producen una rápida acumulación de sangre, que provoca un deterioro neurológico agudo debido a la hipertensión intracraneal.

Los **hematomas subdurales crónicos** suelen producirse tras traumatismos mínimos y se dan sobre todo en pacientes muy jóvenes (incluidas lesiones infantiles no accidentales) y en ancianos. La sangre se acumula lentamente a lo largo de días o semanas y es encapsulada por una membrana de tejido de granulación fibrovascular. Además de los efectos osmóticos del coágulo sanguíneo degenerativo, que absorbe LCR, el aumento de tamaño del hematoma se debe a nuevos sangrados. No produce síntomas y signos clínicos evidentes hasta unas semanas después de un traumatismo aparentemente trivial, momento en el que aparece hipertensión intracraneal.

Macroscópicamente se observa un hematoma subdural en forma de coágulo gelatinoso (tipo agudo) o una capa organizada de coágulo licuado oscuro rodeado por membranas (tipo crónico), que empuja y comprime el cerebro subyacente, y tiñe de hemosiderina la cara externa de la aracnoides.

Los traumatismos de la médula espinal son una causa frecuente de invalidez en varones jóvenes

La mayor parte de las lesiones que se producen en la médula espinal se dan en varones jóvenes como consecuencia de accidentes de tráfico, caídas y deportes.

La lesión se debe generalmente a una fractura y luxación de la columna vertebral, que comprime la médula espinal al distorsionar el conducto vertebral (*fig. 19.13*). Las contusiones medulares leves producen alteraciones neurológicas transitorias y recuperables. Las contusiones intensas lesionan tractos ascendentes y descendentes y producen necrosis neuronal en los segmentos afectados.

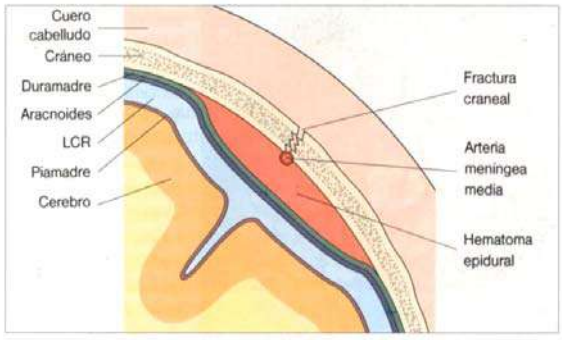


Fig. 19.11 Hemorragia epidural.

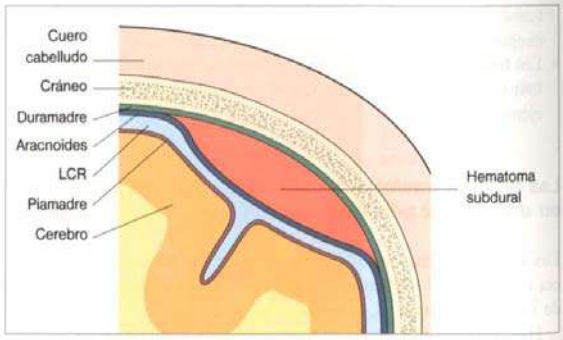


Fig. 19.12 Hemorragia subdural.

Las consecuencias de la lesión medular dependen del nivel de afectación; las lesiones cervicales ocasionan tetraplejía, mientras que las lesiones torácicas inferiores originan paraplejía. Los músculos denervados se atrofian y provocan contracturas secundarias y deformidades de los miembros. La denervación vesical produce problemas miccionales, estasis urinaria e infecciones recurrentes.

Las lesiones penetrantes de la médula espinal son poco frecuentes, pero se producen en apuñalamientos o disparos. Puede producirse una sección completa de la médula o una hemisección, que da lugar al síndrome de Brown-Séquard.

Además de traumatismos, la médula espinal y las raíces nerviosas pueden ser dañadas por compresión no traumática, cuyas causas principales se resumen en la *figura 19.14*.

Fig. 19.13 Traumatismo de la médula espinal. Fractura vertebral (**F**) que produce estrechamiento del conducto vertebral y compresión de la médula espinal, que aparece ligeramente amarilla e hinchada en la zona de la lesión.

Prolapso del disco intervertebral
Osteofitos secundarios a espondilosis
Enfermedad ósea (reumatismo o Paget)
Tumoración o absceso extradural, o fibrosis meníngea
Tumoración intradural (schwannoma, malformación arteriovenosa, meningioma)

Fig. 19.14 Causas de compresión de la médula espinal.

HIDROCEFALIA

El exceso de LCR en la cavidad intracraneal se denomina hidrocefalia y la mayoría de los casos se deben a obstrucción del flujo de LCR

El término de «hidrocefalia» se aplica a enfermedades en las que existe un aumento del volumen de LCR, con expansión de los ventrículos cerebrales. El tipo más frecuente, denominado **hidrocefalia no comunicante** o **hidrocefalia obstructiva**, se debe a la obstrucción del paso de LCR de los ventrículos al espacio subaracnoideo. Un tipo menos frecuente es la **hidrocefalia comunicante**, en la que está alterada la reabsorción de LCR en las vellosidades aracnoideas a lo largo de los senos venosos durales, generalmente a causa de una infección previa o una hemorragia en el espacio subaracnoideo.

Entre las principales causas de hidrocefalia obstructiva está la **hidrocefalia congénita**, que afecta a 1:1000 nacimientos. Algunos casos presentan estenosis del acueducto de Silvio, otros una malformación de Arnold-Chiari asociada (véase pág. 420) y otros se heredan en forma de rasgo asociado a X.

El sistema ventricular puede ser obstruido por **tumores**, sobre todo por los localizados en tronco del encéfalo, cerebelo o región pineal, que obstruyen el acueducto cerebral o el IV ventrículo.

La obstrucción **cicatricial** de los orificios de salida del LCR en la base del cerebro es una complicación frecuente de meningitis y hemorragias subaracnoideas.

Las **hemorragias** intracerebrales o subaracnoideas pueden obstruir las vías de drenaje del LCR.

Macroscópicamente se observa una dilatación de las cavidades ventriculares del cerebro por delante del punto de obstrucción (*fig. 19.15*).

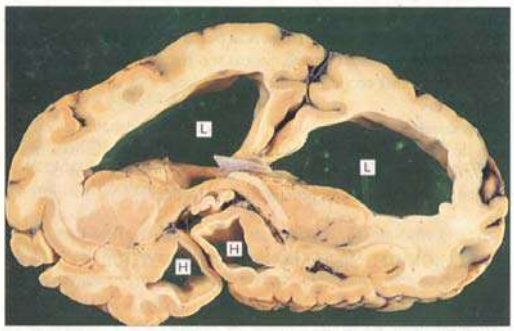


Fig. 19.15 Hidrocefalia. Los ventrículos laterales (**L**), con las astas temporales (**H**), están dilatados por una obstrucción del flujo de LCR a nivel del acueducto cerebral.

Los efectos de la hidrocefalia dependen de la velocidad de instauración de la enfermedad y de la edad del paciente.

En la **hidrocefalia aguda**, el aumento de tamaño cerebral es rápido y puede producir la muerte a causa de una herniación cerebral.

En la **hidrocefalia crónica**, los signos y síntomas aparecen lentamente y hay datos clínicos de hipertensión intracraneal. Cuando la hidrocefalia aparece en niños, antes de la fusión de los huesos craneales, se produce un aumento progresivo de la circunferencia cefálica. En adultos, en los que el cráneo está rígidamente fusionado, la hidrocefalia prolongada produce adelgazamiento de la calota craneal. En ausencia de tratamiento, los casos prolongados provocan lesión axonal y gliosis de la sustancia blanca. En niños, esto provoca retraso mental, y en adultos puede hacer que se desarrolle una demencia, con trastornos de la marcha e incontinencia como síntomas más destacados.

El tratamiento de la hidrocefalia implica la colocación de una derivación permanente para drenar el LCR a la cavidad peritoneal. Esto origina otras complicaciones patológicas, puesto que las derivaciones pueden obstruirse periódicamente y causar episodios agudos de hidrocefalia.

Las derivaciones también pueden infectarse por microorganismos de escasa virulencia, apareciendo signos y síntomas de infección, además de glomerulopatías inmunitarias.

SIRINGOMIELIA

Una siringa *(syrinx* = caña hueca) es una cavidad llena de liquido en la médula espinal o el tronco del encéfalo

Una siringa es una cavidad alargada y llena de líquido que se forma en la médula espinal (siringomielia) o en el tronco del encéfalo (siringobulbia) y comprime los tractos de sustancia blanca, produciendo alteraciones neurológicas. La mayoría de las cavidades siringomiélicas son secundarias a traumatismos o isquemia, o se asocian a tumores de la médula espinal. Con menor frecuencia puede tratarse de un fenómeno primario. Las cavidades siringomiélicas son bastante más frecuentes en la médula espinal cervical y pueden extenderse a lo largo de muchos segmentos.

Las manifestaciones clínicas de la siringomielia se deben a la compresión de tractos medulares y consisten en atrofia de los músculos intrínsecos de la mano, debilidad espástica de las piernas y pérdida de sensibilidad termoalgésica, con preservación de la táctil.

INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La infección del sistema nervioso central (SNC) es un problema clínico extremadamente frecuente, y puede ser causado por la mayoría de los agentes infecciosos.

Existen cuatro patrones inflamatorios, según la localización primaria del proceso infeccioso:

1. **Meningitis** (inflamación de las meninges). Se dividen en **leptomeningitis** (inflamación centrada en el espacio subaracnoideo) y **paquimeningitis** (inflamación centrada en la duramadre).
2. **Cerebritis** y **absceso cerebral** (inflamación focal del cerebro).
3. **Encefalitis** (inflamación difusa del cerebro) o **mielitis** (inflamación difusa de la médula espinal).
4. **Meningoencefalitis** (combinación de inflamación difusa del cerebro y de las leptomeninges).

LEPTOMENINGITIS

La leptomeningitis es una inflamación centrada en el espacio subaracnoideo. Los gérmenes infecciosos circulan y se propagan a través del LCR.

La infección inicial se debe casi siempre a invasión hematógena por los gérmenes infecciosos, aunque también puede producirse mediante propagación directa a partir de una infección de oído medio, mastoides, senos nasales y senos venosos durales.

Las heridas penetrantes, incluidas las fracturas de cráneo, también pueden predisponer a una leptomeningitis.

Las leptomeningitis pueden dividirse en tres grupos: **meningitis purulenta aguda**, que se debe sobre todo a infección bacteriana; **meningitis linfocítica**, producida principalmente por infección viral, y **meningitis crónica** y **granulomatosa**, producidas por TB y microorganismos poco frecuentes (véase pág. 409).

La meningitis purulenta aguda se debe casi siempre a una infección bacteriana

La meningitis purulenta aguda es una infección grave producida casi siempre por infección bacteriana. Los pacientes se encuentran muy enfermos y presentan claros signos de infección, de rigidez cervical y de fotofobia.

El análisis del LCR muestra un líquido turbio, con muchos neutrófilos polimorfonucleares y disminución de la glucosa; pueden verse bacterias con tinciones especiales.

Macroscópicamente, el espacio subaracnoideo contiene un exudado inflamatorio agudo cremoso rico en neutrófilos (*fig. 19.16*). La inflamación grave produce trombosis secundaria de los vasos superficiales y lesiones cerebrales isquémicas.

Si se trata pronto, la enfermedad puede curarse. No obstante, las complicaciones producidas por la organización del exudado inflamatorio pueden obstruir el drenaje del LCR y acabar produciendo una hidrocefalia.

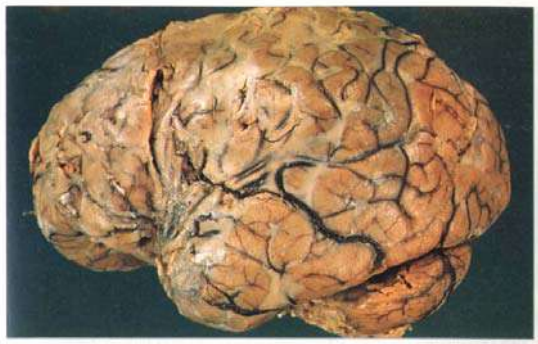


Fig 19.16 **Leptomeningitis purulenta aguda.**
El espacio subaracnoideo contiene un exudado purulento cremoso causado por una meningitis bacteriana. Se trata de un exudado inflamatorio agudo rico en neutrófilos.

Las principales causas de meningitis purulenta aguda varían según la edad. En el recién nacido, los responsables son *Escherichia coli,* estreptococos y *Listeria monocytogenes,* y en niños las principales causas son *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis. Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* del tipo 3 se observan en el adulto, y en el anciano los principales gérmenes causales son *Streptococcus pneumoniae* del tipo 3 y *Listeria monocytogenes*.

La meningitis linfocítica suele estar causada por virus y es una enfermedad benigna y autolimitada

La meningitis linfocítica es una enfermedad autolimitada producida por varias infecciones virales. En la mayoría de los casos, los pacientes sufren malestar general y meningismo, y deben ser estudiados para descartar la presencia de una meningitis bacteriana. Típicamente, el LCR es claro y posee un nivel normal de glucosa, pero presenta un ligero aumento de proteínas y un número elevado de células linfoides.

La causa de la infección se establece mediante estudios virológicos o serológicos del LCR y la sangre. Las causas más frecuentes son la infección por virus de la parotiditis, Coxsackíe, ECHO, Epstein-Barr, virus de la coriomeningitis linfocítica y virus de la polio. En muchos casos no se detecta ningún microorganismo.

Las meningitis crónicas y granulomatosas son enfermedades inflamatorias graves que provocan fibrosis meníngea y lesiones de los pares craneales

Las meningitis crónicas y granulomatosas producen inflamación crónica productiva intensa y fibrosis. El LCR es típicamente opalescente, con elevación de proteínas, disminución de glucosa y aumento de linfocitos, con presencia de células plasmáticas. Los principales microorganismos causales son *Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum* (sífilis), *Cryptococcus neoformans* y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme).

Macroscópicamente se observa un engrosamiento y una opacificación de las leptomeninges, con engrosamiento y fibrosis marcados en casos avanzados. Histológicamente se observa un infiltrado linfocítico y de células plasmáticas en las meninges, con fibrosis. La causa de la meningitis crónica puede ser evidente al examinar la muestra. En la meningitis tuberculosa se observan granulomas caseosos y pueden visualizarse micobacterias con la tinción de Ziehl-Neelsen (ZN). En las infecciones criptocócicas suelen observarse claramente los hongos.

La fibrosis y la inflamación meníngea tienen dos efectos principales, obstruyen el drenaje del LCR, con aparición de hidrocefalia (véase pág. 407), y provocan infartos y parálisis de pares craneales y nervios raquídeos por lesión vascular.

La paquimeningitis se produce habitualmente por extensión directa a partir de un foco craneal

La paquimeningitis es un tipo de inflamación secundaria a una inflamación centrada en la duramadre. En la mayoría de los casos se debe a extensión directa a partir de un foco infeccioso en el cráneo adyacente, por ejemplo, heridas penetrantes con fractura craneal, osteomielitis vertebral o craneal, o infecciones de oído medio, mastoides, senos nasales y senos venosos durales.

Los principales gérmenes causales son estreptococos y *Staphylococcus aureus,* aunque también pueden estar implicados gérmenes gramnegativos y anaerobios.

Una de las numerosas complicaciones de la paquimeningitis son los abscesos epidurales, que pueden producir septicemia, extenderse a leptomeningitis o comprimir el tejido nervioso.

Otra complicación es el empiema subdural con extensión de la infección al espacio subdural, que a menudo produce trombosis de los vasos venosos cerebrales.

CEREBRITIS Y ABSCESO CEREBRAL

La cerebritis y el absceso cerebral son ejemplos de infección focal grave del cerebro por una gran variedad de microorganismos

La inflamación focal del parénquima cerebral, denominada cerebritis, ocasiona con frecuencia la formación de un absceso cerebral. Estas inflamaciones surgen por cuatro mecanismos principales, que son los siguientes:

1. Secundarias a meningitis y producidas por el mismo tipo de microorganismos.
2. Por una extensión local de la sepsis del oído medio o de los senos mastoideos.
3. Por vía hematógena, especialmente asociada a endocarditis bacteriana, cardiopatías congénitas cianóticas y bronquiectasias pulmonares.
4. Traumatismos con lesión abierta del SNC.

Las zonas del cerebro afectadas por la cerebritis aparecen como zonas mal delimitadas de tumefacción, con congestión y aspecto blando al corte, formadas por cerebro necrosado e infiltrado por neutrófilos. Un absceso es una cavidad redondeada, habitualmente de 1 a 2 cm de diámetro, llena de pus y limitada por gliosis y fibroblastos derivados del tejido adyacente a los vasos sanguíneos (*fig. 19.17*). Algunas zonas del cerebro tienen mayor tendencia a desarrollar abscesos, según su etiología. Por ejemplo, las infecciones del oído medio producen abscesos en el lóbulo temporal o el cerebelo, las infecciones de los senos nasales lo hacen en los lóbulos frontales, la sepsis pulmonar crónica tiende a producir abscesos en los lóbulos frontales, y los émbolos sépticos tienden a hacerlo en los lóbulos parietales.

El estudio microbiológico de los abscesos cerebrales descubre gérmenes bacterianos mixtos, con frecuente presencia de bacterias anaerobias. La TB puede formar un absceso caseoso localizado denominado «tuberculoma».

Los abscesos cerebrales también pueden ser producidos por infecciones micóticas, por ejemplo, *Candida, Aspergillus* y amebas, y algunos casos de cerebritis y absceso se deben a *Toxoplasma,* sobre todo en caso de inmunosupresión.

A excepción de la meningitis viral, todos los tipos de meningitis pueden desarrollar cerebritis o absceso cerebral. Si no se extirpan o drenan quirúrgicamente, los abscesos pueden romperse y dar lugar a meningitis o ventriculitis.

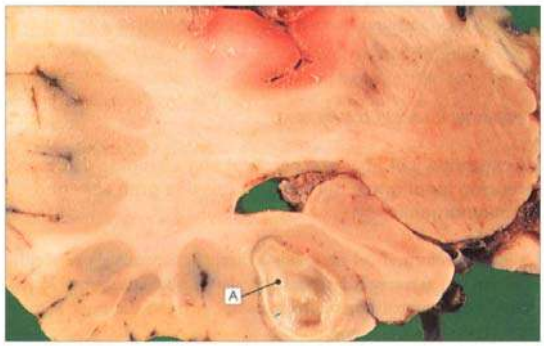


Fig. 19.17 Absceso cerebral.
Se observa un absceso (A) con pus amarillento en el lóbulo temporal, originado por la extensión de una infección del oído medio.

ENCEFALITIS Y MIELITIS

Encefalitis y mielitis son procesos inflamatorios difusos agudos que producen muerte neuronal y tumefacción encefálica

La inflamación difusa del encéfalo (**encefalitis**) y la médula (**mielitis**) puede ser causada por virus, rickettsias y ciertas bacterias (especialmente *Listeria, Treponema* y *Borrelia*). Los principales virus responsables de este tipo de infección son *Herpes simplex,* polio y rabia. Clínicamente, la inflamación difusa produce alteraciones neurológicas en forma de mielopatía (signos motores y sensitivos) o encefalopatía (confusión y disminución de la consciencia).

Macroscópicamente se observa hiperemia de las meninges, hemorragias petequiales en el encéfalo y tumefacción encefálica por edema. En algunos tipos, por ejemplo, la encefalitis por *Herpes simplex,* se produce una necrosis encefálica extensa. El resultado de la encefalitis y la mielitis es la **muerte neuronal**, con acumulación perivascular de células linfoides y gliosis astrocítica.

Dependiendo de la causa, pueden observarse cuerpos de inclusión virales en las células. Por ejemplo, en la rabia aparecen cuerpos de Negrí citoplásmicos y en la encefalitis herpética se observan cuerpos de inclusión nucleares.

ENFERMEDADES VIRALES DEL SISTEMA NERVIOSO

Existen cuatro tipos de enfermedad viral del sistema nervioso:

- **Meningitis viral,** caracterizada por el desarrollo de una meningitis linfocítica (véase pág. 409).
- **Citólisis,** que produce destrucción celular con encefalitis o mielitis. Es el tipo más grave de afectación viral, generalmente por **Herpes simplex** (*fig. 19.18*).
- **Latente.** El virus se integra en las células del huésped, y puede reactivarse en forma de infección citolítica. Esto es extremadamente frecuente en el herpes zoster.
- **Persistente.** Degeneración lenta y destrucción de tejidos neuronales secundaria a una infección viral que no ha podido ser eliminada por la respuesta inmunológica, por ejemplo, infección por el virus del sarampión causante de panencefalitis esclerosante subaguda.

Las principales infecciones virales del SNC se resumen en la *figura 19.19*.

Además, las infecciones parenquimatosas difusas producen cefaleas, somnolencia y, en casos graves, coma. Aparte de la infección directa, la infección viral sistémica puede favorecer la desmielinización inmunológica o la vasculitis del sistema nervioso.

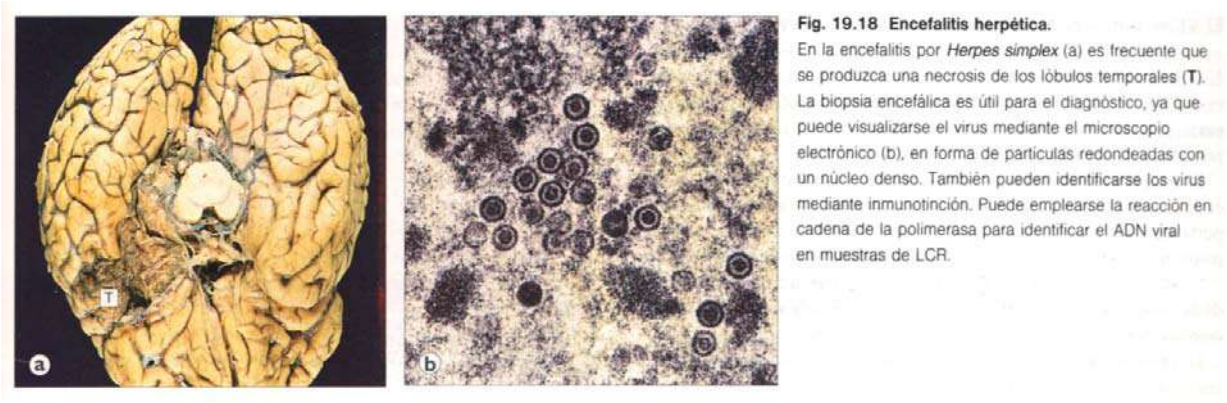


Fig. 19.18 Encefalitis herpética.
En la encefalitis por *Herpes simplex* (a) es frecuente que se produzca una necrosis de los lóbulos temporales (**T**). La biopsia encefálica es útil para el diagnóstico, ya que puede visualizarse el virus mediante el microscopio electrónico (b), en forma de partículas redondeadas con un núcleo denso. También pueden identificarse los virus mediante inmunotinción. Puede emplearse la reacción en cadena de la polimerasa para identificar el ADN viral en muestras de LCR.

Virus	Notas
Herpes zoster	Causa zoster en dermatomas de nervios periféricos a partir de una infección latente de las células ganglionares de las raíces dorsales. Produce vasculitis del SNC.
Herpes simple (VHS)	El VHS-I produce encefalitis necrotizante de los lóbulos temporales (*fig. 19.18*). El VSH-II produce meningitis y encefalitis necrotizante neonatal.
VIH-1	El virus causante del SIDA produce encefalitis VIH y mielopatía VIH de la médula espinal (véase pág. 412).
Poliovirus	Es un picorna enterovirus. La mayoría de las infecciones son subclínicas. Puede producir meningitis linfocítica o poliomielitis paralítica con muerte de neuronas motoras.
Citomegalovirus	Produce encefalitis en pacientes inmunosuprimidos, por ejemplo, con SIDA. También produce infección congénita intrauterina del SNC, donde provoca microcefalia y calcificaciones cerebrales.
Rubéola	Produce infección encefálica intrauterina y causa microcefalia.
HTLV-1	Produce paraparesia espástica tropical, un tipo de desmielinización de la médula espinal.
Virus de la rabia	Rabdovirus transmitido por mordeduras de animales, que emigra por los nervios periféricos hasta el SNC, donde causa meningoencefalitis grave, con una elevada tase de fallecimientos. Se observan cuerpos de inclusión de Negri en las células nerviosas.
Sarampión	Produce panencefalitis esclerosante subaguda en la infancia, caracterizada por muerte neuronal y gliosis.
Virus JC	Es un papovavirus que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (tocos múltiples de desmielinización en pacientes inmunosuprimidos).
Infecciones por arbovirus	Sus huéspedes son vertebrados y sus vectores son mosquitos. Producen encefalitis epidémica con elevada mortalidad (encefalitis equina occidental y oriental, encefalitis venezolana, encefalitis japonesa B y encefalitis del valle de Murria).

Fig. 19.19 Principales infecciones virales del SNC.

El SIDA afecta con frecuencia al sistema nervioso

Una de las causas más frecuentes de infección viral del sistema nervioso es el VIH. El VIH no sólo afecta directamente a encéfalo y médula espinal, sino que también predispone a muchas complicaciones causadas por la inmunosupresión.

El **complejo de demencia y SIDA** (**complejo cognitivo/motor del VIH**) es un síndrome clínico con elementos de afectación intelectual y del comportamiento, y alteraciones motoras. Se han descrito diversos cuadros patológicos que originan este síndrome clínico.

Se observa una **meningitis linfocítica** en los pacientes en el momento de la seroconversión, en ausencia de gérmenes patógenos oportunistas demostrables.

La **encefalitis por VIH** es un proceso multifocal caracterizado por focos inflamatorios con células gigantes multinucleares, especialmente en la sustancia blanca, ganglios basales y tronco del encéfalo.

La **leucoencefalitis por VIH** se caracteriza por pérdida de mielina, gliosis, macrófagos fagocíticos y células multinucleares diseminadas en la sustancia blanca. El infiltrado inflamatorio es escaso o nulo.

Se denomina **polidistrofia difusa** a una pérdida neuronal, con activación microglial y gliosis de la sustancia gris del SNC.

Se denomina **mielopatía vascular** a una vacuolización de las vainas de mielina, con pérdida de mielina en la médula espinal.

La **vasculitis cerebral** es más acusada en la afección encefálica por VIH en niños.

Clínicamente, los pacientes con casos leves de alteración cognitiva y retardo motor presentan mielina pálida y gliosis, correspondientes a una leucoencefalopatía por VTH, mientras que aquellos con alteración cognitiva y retardo motor intensos tienden a presentar encefalitis por VIH. Los pacientes con signos clínicos de afectación de la médula espinal presentan mielopatía vacuolar. La atrofia cerebral observada a menudo con técnicas de imagen se relaciona con la pérdida neuronal y la polidistrofia difusa.

La inmunosupresión inducida por el SIDA predispone a sufrir varias infecciones oportunistas del SNC, sobre todo por micobacterias atípicas, meningitis criptocócica, citomegalovirus (CMV) («encefalitis nodular microglial» es el patrón de inflamación cortical por CMV), encefalitis por herpes zoster, toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva por papovavirus e infecciones por *Candida* y *Aspergillus*.

Los pacientes con SIDA corren el riesgo de desarrollar linfomas cerebrales primarios (véase pág. 427).

Las encefalopatías espongiformes son producidas por agentes monoproteicos no convencionales y pueden ser genéticas y transmisibles

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un trastorno raro del sistema nervioso. Se caracteriza por la acumulación de una proteína normal de la membrana celular modificada, denominada «**proteína prion**» (**PrP**). No se conoce el mecanismo de esta modificación.

La enfermedad se asocia con demencia rápidamente progresiva en los seres humanos, con vacuolización histológica del cerebro, conocida como **encefalopatía espongiforme** (*fig. 19.20*). Es similar al kuru humano, al scrapie de las ovejas y a la encefalopatía espongiforme bovina de las vacas, en las que también se acumula PrP. Se creyó que estas enfermedades se debían a un virus de incubación prolongada, por lo que se les llamaba «infecciones por virus lentos».

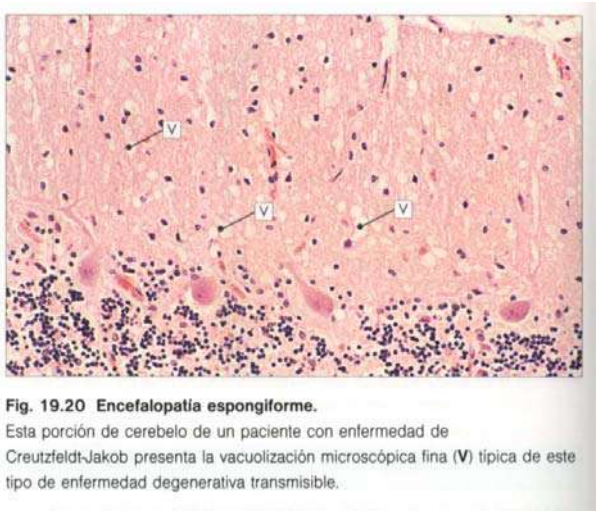


Fig. 19.20 Encefalopatía espongiforme.
Esta porción de cerebelo de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob presenta la vacuolización microscópica fina (**V**) típica de este tipo de enfermedad degenerativa transmisible.

Aunque la mayoría de los casos humanos son esporádicos, algunos se han producido tras trasplantes de tejidos a partir de una persona afectada, así como por administración de hormona del crecimiento procedente de cadáveres. Una enfermedad idéntica y transmisible es producida por mutaciones hereditarias del gen que codifica la proteína prion en el hombre (síndrome de Gerstmann-Straussler, que produce casos familiares de ataxia y demencia).

INFECCIONES MICÓTICAS DEL SNC

Las micosis del sistema nervioso suelen afectar a pacientes inmunosuprimidos

La infección del sistema nervioso por hongos es frecuente en pacientes inmunosuprimidos (habitualmente, tras trasplantes de órganos o quimioterapia antitumoral, o en infecciones por VIH y SIDA).

La candidiasis produce pequeños abscesos cerebrales múltiples en el SNC, generalmente secundarios a septicemia originada en una infección por *Candida* en otra localización. *Aspergillus* es otro organismo que afecta al cerebro mediante diseminación hematógena, generalmente a partir de focos primarios pulmonares, y forma abscesos micóticos.

Las ficomicosis (mucormicosis, zygomicosis) infectan el cerebro por extensión local a partir de una infección primaria de los senos paranasales. Los hongos invaden habitualmente a lo largo de los vasos y producen trombosis vasculares e infartos cerebrales.

La criptococosis es causada por un tipo de levadura que ocasiona generalmente una meningitis micótica en pacientes inmunosuprimidos, aunque también puede afectar a pacientes con sistema inmunológico normal.

ENFERMEDADES PARASITARIAS DEL SISTEMA NERVIOSO

Las infecciones parasitarias del sistema nervioso por protozoos y metazoos está aumentando en los países occidentales

La infección del sistema nervioso por protozoos era poco frecuente en los países occidentales, pero su frecuencia está aumentando debido a los viajes internacionales y al aumento de sensibilidad en pacientes inmunosuprimidos.

Toxoplasma puede producir una infección congénita que provoca hidrocefalia y calcificaciones cerebrales. Ahora es, además, una enfermedad frecuente en pacientes con SIDA, en los que produce cerebritis y abscesos cerebrales.

En todo el mundo, la enfermedad protozoaria que con mayor frecuencia afecta al cerebro es el **paludismo** (especialmente, la infección por *Plasmodium falciparum*), que causa trombosis vasculares con hemorragias petequiales (paludismo cerebral). La tripanosomiasis puede producir encefalomielitis en casos agudos.

Entamoeba histolytica puede producir abscesos amebianos por diseminación a partir del intestino, mientras que la meningitis es causada por amebas normalmente no parasitarias, como *Naegleria,* adquiridas habitualmente al nadar en aguas contaminadas en países cálidos.

Los dos principales parásitos metazoarios que infectan el cerebro son *Echinococcus granulosus* (productor de la **hidatidosis**) y la forma larvaria de la tenía del cerdo, *Tenia solium* (causante de la **cisticercosis**).

TUBERCULOSIS CEREBRAL

La infección del sistema nervioso por la TB puede producir meningitis o abscesos

La infección del SNC por *Mycobacterium tuberculosis* se produce mediante diseminación hematógena a partir de una zona de infección primaria, generalmente pulmonar. Hay dos tipos principales de infección.

La **meningitis** se caracteriza por numerosos granulomas en las leptomeninges, con síntomas de meningitis crónica (véase pág. 409). La infección es más intensa en la zona de la base del encéfalo y, a pesar del tratamiento, es frecuente la fibrosis meníngea, que provoca hidrocefalia.

Los **abscesos tuberculosos** (tuberculomas) se forman al infectarse el parénquima cerebral. Los tuberculomas son normalmente masas firmes y lobuladas de inflamación granulomatosa con necrosis caseosa central, de hasta varios centímetros de diámetro y encapsuladas por un tejido fibroso. Pueden aparecer en los hemisferios cerebrales, aunque son más frecuentes en el cerebelo. El tratamiento con antibióticos suele ser ineficaz, por lo que es necesario extirparlos quirúrgicamente.

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Los trastornos desmielinizantes son un grupo de enfermedades cuya principal manifestación es una lesión de la mielina del SNC. La mielina puede desaparecer también en muchas enfermedades con pérdida axonal, pero este tipo de pérdida secundaría de mielina no se considera que forme parte del grupo de las enfermedades desmielinizantes. La enfermedad más importante causante de desmielinización es la esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple es una enfermedad inmunológica de causa desconocida

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad con episodios recurrentes de desmielinización por un mecanismo inmunológico en el SNC. La pérdida de la mielina altera la función axonal y produce disfunción neurológica.

Las lesiones de la EM afectan a encéfalo y médula espinal. Las zonas de desmielinización se denominan **placas** y se visualizan mejor en los ángulos de los ventrículos laterales, en los pedúnculos cerebrales y en el tronco del encéfalo, aunque pueden aparecer en cualquier lugar del SNC.

Las zonas de desmielinización reciente son áreas granulares reblandecidas, de color asalmonado, en la sustancia blanca. Histológicamente se observa pérdida de mielina acompañada de agregados linfocitarios alrededor de los pequeños vasos. En la lesión entran macrófagos que fagocitan la mielina lesionada, acumulan lípidos y forman células espumosas. Los astrocitos que rodean el borde de la placa aumentan de tamaño.

Las zonas antiguas de pérdida de mielina son de color rosa grisáceo, gelatinosas y firmes (*fig. 19.21*). Estas placas inactivas, a veces llamadas «placas curadas», presentan pérdida de mielina y muy pocas células inflamatorias, y están ocupadas por astrocitos.

Aunque la mayoría de los axones que cruzan una placa están bastante preservados, se observa claramente que se pierde una pequeña parte de los mismos.

La mayoría de los pacientes que desarrollan EM tienen entre 20 y 40 años. Los síntomas clínicos iniciales más frecuentes son debilidad de miembros, visión borrosa, incoordinación y sensibilidad anormal.

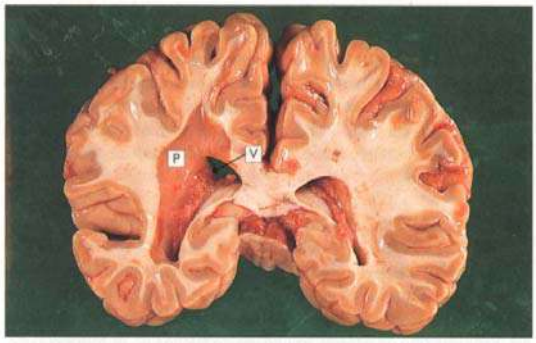


Fig. 19.21 Esclerosis múltiple.
Se observa una gran placa (**P**) junto al ventrículo lateral (**V**). Histológicamente, las tinciones para mielina muestran pérdida de esta sustancia.

El pronóstico es muy variable. Algunos pacientes presentan una forma benigna de la enfermedad y desarrollan menos incapacidades y pocos episodios de desmielinización. Otros presentan episodios repetidos y frecuentes de pérdida de mielina y progresan de tal modo que, en las fases avanzadas de la enfermedad, sufren ceguera, paraplejía e incontinencia, con alteración cognitiva por pérdida de sustancia blanca hemisférica.

Etiología y patogenia de la EM

La incidencia máxima de la EM se encuentra entre los 20 y los 40 años, con un ligero predominio femenino. Se han elaborado muchas teorías para explicar la enfermedad, pero su etiología sigue siendo desconocido. Aunque se ha postulado una infección viral, no se ha logrado detectar ni implicar en la enfermedad a ningún virus. Los mecanismos inmunológicos son fundamentales en su patogenia; en las áreas de desmielinización existe una respuesta inmunológica activa, aunque de causa desconocida. Se ha demostrado una asociación con ciertos antígenos del HLA (HLADR2). Es probable que la enfermedad sea el resultado de una susceptibilidad genética, que favorece la elaboración de una respuesta inmunológica inadecuada frente a infecciones virales.

En la zona con placas activas, las células microgliales expresan más de lo habitual antígenos mayores de histocompatibilidad de Clase II, lo que sugiere una activación inmunológica. Las lesiones están filtradas por células T, células B y macrófagos, lo que también indica una activación inmunológica. Se están llevando a cabo ensayos terapéuticos con citoquinas que modulan este tipo de respuesta.

La pérdida de mielina es secundaria a varias enfermedades

La desmielinización es una manifestación importante de varías enfermedades.

Las **leucodistrofias** son errores congénitos del metabolismo con formación, o metabolismo anormal, de la mielina; a veces se la denomina **desmielinización**. Las principales son la leucodistrofia metacromática, secundaria a deficiencia de aril sulfatasa A y la adrenoleucodistrofia producida por defectos metabólicos del metabolismo peroxisomal de los ácidos grasos dc cadenas largas.

La **enfermedad de Binswanger** se debe a una lesión isquémica de la mielina a consecuencia de una arteriolosclerosis cerebral diseminada. Se produce una pérdida de mielina hemisférica, que origina un deterioro cognitivo.

La **leucoencefalopatía multifocal** progresiva es causada por papovavirus en pacientes inmunosuprimidos (véase pág. 411).

Diagnóstico de la EM

El diagnóstico de la EM se basa en la clínica y en la exclusión de otras causas de lesión neurológica focal. Hay varías técnicas diagnósticas especialmente útiles.

La **electrofisiología** muestra prolongación del tiempo de conducción en los tractos del SNC, y se mide por el aumento del tiempo de latencia de las respuestas evocadas visuales y auditivas.

La **imagen de resonancia magnética** puede demostrar áreas de desmielinización de pequeño tamaño en encéfalo y médula espinal, especialmente si se usa contraste de gadolinio.

El **estudio del LCR** suele mostrar aumento del número de linfocitos y un ligero aumento de las proteínas, con nivel de glucosa normal. Puede reconocerse la activación del sistema inmunológico en el LCR por la presencia de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en la electroforesis del LCR.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas son trastornos frecuentes, en los que se produce una degeneración de grupos específicos de neuronas o áreas cerebrales, con aparición de síndromes clínicos característicos. La incidencia de estas enfermedades aumenta con la edad, especialmente a partir de los 65 años, y cada vez son más las que se consideran familiares. Los principales síndromes clínicos producidos por enfermedades neurodegenerativas son demencias con deterioro cognitivo, trastornos del movimiento (sobre todo defectos de los sistemas cerebeloso y extra-piramidal), debilidad motora e insuficiencia autonómica.

La enfermedad de la neurona motora (esclerosis lateral amiotrófica) produce parálisis, secundaria a la muerte de neuronas motoras de corteza, tronco del encéfalo y médula espinal.

La enfermedad de la neurona motora es un trastorno neurodegenerativo progresivo. Afecta sobre todo a pacientes de edad avanzada y a un pequeño número de edad adulta media. Su inicio típico es la aparición de paresia en un miembro, que posteriormente progresa a parálisis intensa, acompañada de alteraciones de la deglución y la respiración; la muerte acaece en 2-3 años. Su causa es desconocida.

Los diversos subtipos dependen de la afectación de diferentes grupos de neuronas motoras:

- El patrón más frecuente es el de la **esclerosis lateral amiotrófica**, con pérdida de neuronas motoras corticales y de la médula espinal y el tronco del encéfalo.
- También es frecuente la **parálisis bulbar progresiva**, con pérdida de neuronas motoras del tronco del encéfalo.
- La **atrofia muscular progresiva** es poco frecuente y afecta sólo a las neuronas motoras inferiores.
- La **esclerosis lateral primaria** es rara y muestra pérdida de neuronas sólo en la corteza motora.

Se produce una pérdida de neuronas motoras en corteza, tronco del encéfalo y médula espinal, más gliosis, con degeneración secundaria de los tractos motores. En las neuronas supervivientes se hallan cuerpos de inclusión que contienen la proteína ubicuitina.

La enfermedad de Parkinson se debe a una pérdida de neuronas en la sustancia negra

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento que afecta principalmente a personas mayores de 45 años. Se caracteriza clínicamente por alteraciones del movimiento con rigidez, lentitud en los movimientos voluntarios (bradicinesia) y temblor de reposo. La gravedad de la enfermedad depende de la pérdida de las células nerviosas de la sustancia negra mesencefálica que contienen neuromelanina; estas células producen normalmente dopamina y su pérdida disminuye la cantidad de dopamina en los ganglios basales.

Macroscópicamente se observa una hipopigmentación de la sustancia negra, debido a la muerte de las células dopaminérgicas que contienen melanina (*fig. 19.22*). Las células supervivientes de la sustancia negra contienen inclusiones esféricas denominadas **cuerpos de Lewy** (*fig. 19.23*).

La causa de la enfermedad de Parkinson es desconocida. Puede tratarse sintomáticamente mediante la administración de fármacos que corrigen el desequilibrio de los neurotransmisores, por ejemplo, 1-dopa. La evolución natural de la enfermedad hace que el paciente desarrolle un fallo de la respuesta al tratamiento, produciéndose la muerte por debilidad y desnutrición.

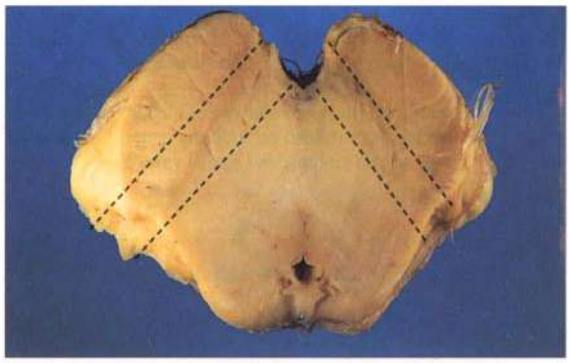


Fig. 19.22 Enfermedad de Parkinson.
En este corte del mesencéfalo se observa pérdida de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra (entre las líneas), que aparece anormalmente pálida.

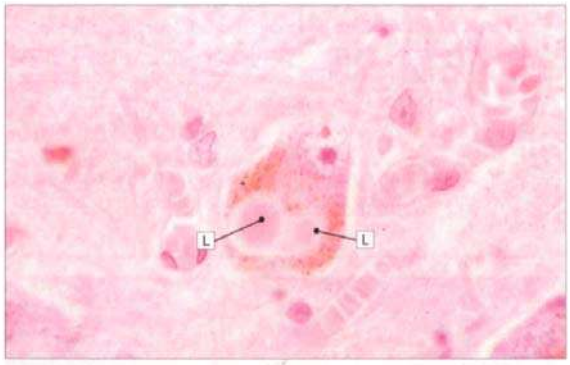


Fig. 19.23 Cuerpo de Lewy en la enfermedad de Parkinson.
Los cuerpos de Lewy (**L**) son inclusiones esféricas en las neuronas que contienen melanina, y son típicos de la enfermedad de Parkinson. Tienen un núcleo hialino y un halo claro. Están formados por neurofilamentos agregados.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad autosómica dominante que causa corea y demencia

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa que provoca movimientos coreiformes y demencia, con inicio en la edad adulta media. Es un trastorno autosómico dominante con una prevalencia de aproximadamente 1 por 20000; el gen se ha localizado en el brazo corte del cromosoma 4 (véase el cuadro rosa de la página siguiente).

Macroscópicamente se observa atrofia del núcleo caudado y el putamen, secundaría a pérdida celular y gliosis (*fig. 19.24*). Mediciones precisas han demostrado una ligera pérdida de neuronas en la corteza cerebral.

La historia natural de esta enfermedad es un deterioro cognitivo progresivo, con aumento en intensidad del trastorno motor. Los pacientes mueren a causa de su grave incapacidad mental y física.

Genética molecular de la enfermedad de Huntington

El gen de la enfermedad de Huntington se localiza en el cromosoma 4. La causa de la enfermedad es un trinucleótico (CAG) anormalmente largo que se repite en tándem. Los individuos normales poseen entre 9 y 34 repeticiones, mientras que los pacientes con enfermedad de Huntington presentan unas 70 repeticiones. La proteína producida por el gen, que se ha denominado **huntingtina**, se expresa en muchos tejidos, pero no presenta homología con otras proteínas; su función es, hasta ahora, desconocida.

La edad de instauración de la enfermedad depende de la longitud de la secuencia de repetición; los pacientes con secuencias largas la desarrollan antes. Con el paso del gen a través de generaciones, la longitud de la secuencia aumenta, por lo que la edad de presentación es cada vez menor, fenómeno denominado **anticipación**.

Actualmente, al haberse identificado el gen, es posible realizar un consejo genético preciso, con todas sus implicaciones éticas y sociales.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia

La enfermedad de Alzheimer es la más frecuente de las enfermedades neurodegenerativas y la primera causa de demencia. Clínicamente, los pacientes desarrollan falta de memoria progresiva, degeneración de la corteza de asociación temporal y parietal (causante de dispraxia y disfasia) y, con frecuencia, trastornos afectivos. Al progresar la enfermedad con los años, los pacientes quedan inmovilizados y caquécticos', y a menudo fallecen a consecuencia de una neumonía.

La causa de la enfermedad es desconocida, aunque existen casos familiares bien definidos, que están ayudando mucho a localizar los defectos genéticos específicos que provocan la enfermedad (véase el cuadro rosa de pág. 417).

En la enfermedad de Alzheimer, el cerebro es más pequeño de lo normal y su peso es menor, con atrofia de las circunvoluciones y agrandamiento de los surcos en los hemisferios cerebrales (*fig. 19.25*). La atrofia es más evidente en el lóbulo temporal, especialmente en la circunvolución parahipocampal, pero también en las regiones frontal y parietal. El lóbulo occipital y la corteza motora no suelen estar tan afectados.

Histológicamente se observan varias alteraciones en la enfermedad de Alzheimer. Se deposita **amiloide**, formado por proteína ß(A), en la corteza cerebral en forma de depósitos esféricos denominados placas seniles (*fig. 19.26b*). En las neuronas corticales se forman inclusiones intraneuronales compuestas por haces de filamentos anormales denominadas **ovillos neurofibrilares** (*fig. 19.26b*). Los ovillos, que suelen tener forma de llama y ocupan gran parte del citoplasma neuronal, están formados por una proteína formadora de microtúbulos llamada proteína Tau. Las prolongaciones dc las neuronas corticales están retorcidas y dilatadas (**hilos de neurópilo**) debido a la acumulación de los mismos filamentos que forman los ovillos. En la corteza se observa pérdida neuronal (≤50%), especialmente en pacientes de edad inferior a 80 años. El amiloide se deposita a menudo en las arterias cerebrales y produce una **angipatía amiloide**.

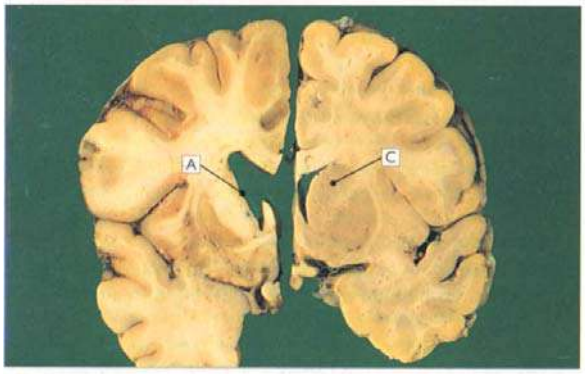


Fig. 19.24 Enfermedad de Huntington.
Se muestran cortes de dos cerebros. El de la derecha es un cerebro normal con el núcleo caudado también normal (**C**); el de la izquierda procede de un paciente con enfermedad de Huntington y presenta una intensa atrofia del caudado (**A**).

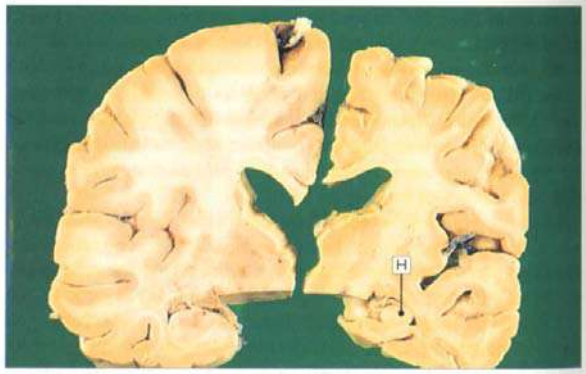


Fig. 19.25 Enfermedad de Alzheimer.
Cortes de dos cerebros. Izq.: cerebro normal de una persona de 70 años. Dcha.: la misma región de un paciente de 70 años con enfermedad de Alzheimer; este cerebro está atrofiado, con pérdida de corteza y sustancia blanca, más marcada en la región del hipocampo (**H**).

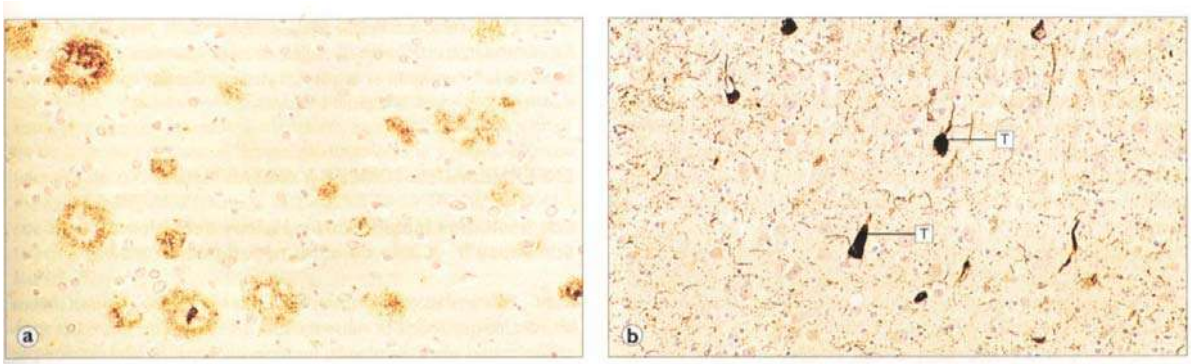


Fig. 19.26 Enfermedad de Alzheimer.
(a) Placas (inmunohistoquímica - proteína A4).
(b) Ovillos e hilos de neurópilo (inmunohistoquímica - proteína Tau).
La tinción inmunohistoquímica puede identificar aglomerados de proteínas anormales en el cerebro con enfermedad de Alzheimer. Se observan placas amiloides formadas por proteína β(A4) diseminadas por la corteza (a). En (b) se observan ovillos (**T**) formados por proteína Tau, que forman estructuras en forma de llama en las neuronas. Las líneas finas teñidas de color pardo son prolongaciones neuronales llenas de proteína Tau, llamadas «hilos de neurópilo».

Todos estos cambios pueden hallarse en menor cantidad o con distribución más limitada en los cerebros de ancianos normales. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se basa en la presencia de lesiones más densas en un paciente con demencia clínica.

El análisis neuroquímico de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer ha mostrado alteraciones generalizadas de los neurotransmisores, especialmente disminución de acetilcolina cerebral. Se están ensayando protocolos terapéuticos que favorecen la transmisión colinérgica para comprobar si mejoran la enfermedad.

Patogenia molecular de la enfermedad de Alzheimer

Es posible dividir los casos de Alzheimer en cuatro grupos clínicos, que están comenzando a asociarse a anomalías genéticas moleculares ligadas a genes en los cromosomas 21, 19 y 14.

- Inicio tardío esporádico (el más frecuente)
- Inicio tardío familiar (poco frecuente)
- Inicio precoz familiar (raro)
- Asociado al síndrome de Down

El análisis molecular del amiloide de la enfermedad de Alzheimer indica que procede de una proteína normal de la membrana celular de función desconocida, conocida en el cromosoma 21 y denominada «proteína precursora de Alzheimer» o «APP». Alteraciones de esta proteína explican algunos casos de enfermedad familiar de inicio precoz, así como de asociación de enfermedad de Alzheimer con síndrome de Down (trisonomía 21). La proteína hallada en el amiloide es un fragmento de la APP, denominada proteína ß o proteína A. La mutación del gen APP explica menos de 5% de los raros casos de inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer familiar y, por tanto, de sólo una minúscula parte del total de casos de enfermedad de Alzheimer.

La presencia de apolipoproteínas apoE4, un tipo de apolipoproteína normal, parece explicar la relación de la enfermedad de Alzheimer con el cromosoma 19. ApoE4 predispone al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio tardío. Se cree que en el 3% de la población que es homocigota para esta apolipoproteína, el riesgo de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer es del 90%, mientras que en la población heterocigota el 25% presenta alto riesgo. Es probable que esto explique la tendencia a desarrollar la enfermedad en la mayoría de los casos aunque no se conoce todavía por qué mecanismo.

Se esta buscando insistentemente el gen responsable de la relación con el cromosoma 14. Los estudios moleculares detallados sobre el metabolismo de las proteínas de los ovillos, principalmente la proteína Tau formadora de microtúbulos, no han permitido hasta ahora conocer la causa de su formación.

La demencia puede asociarse a parkinsonismo o degeneración del lóbulo frontal

La **demencia de cuerpos de Lewy** es la segunda causa más frecuente de demencia y presenta rasgos clínicos que se solapan con los de la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson. Los pacientes sufren una demencia cortical similar a la de la enfermedad de Alzheimer, pero presentan también signos leves de rigidez y bradicinesia (movimientos lentos). Los cuerpos de Lewy son las inclusiones neuronales típicas de la enfermedad de Parkinson y aparecen en sustancia negra y corteza cerebral.

Las **demencias frontales** representan un 10% de los casos de demencia y se caracterizan por el desarrollo de alteraciones funcionales del lóbulo frontal, con déficit de memoria combinado con un síndrome de desinhibición y mutismo. Macroscópicamente se observa atrofia de los lóbulos frontal y temporal, y el estudio histológico muestra pérdida neuronal y, en algunos subtipos, inclusiones neuronales. La importancia de las demencias frontales es que muchos casos son autosómicos dominantes de inicio tardío, provocados por genes hasta ahora desconocidos.

Las atrofias de sistemas neuronales son enfermedades neurodegenerativas que afectan a varios grupos neuronales

Varias enfermedades neurodegenerativas poco frecuentes presentan pérdida de neuronas en varios núcleos de cerebro, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Sus nombres hacen referencia al tipo de afectación presente. Hay un gran número de estos síndromes, cada uno con causa genética y anatomopatológica diferente. Clínicamente, los pacientes presentan síntomas y signos relacionados con los grupos de neuronas afectados, como rigidez, corea, deterioro cognitivo y paresia.

Entre los principales tipos de atrofia multisistémica están las **degeneraciones espinocerebelosas**, un grupo de enfermedades familiares con varios patrones de herencia, que se caracterizan por pérdida de neuronas corticales cerebelosas y degeneración de tractos de la médula espinal. La más conocida es la **ataxia de Friedreich**, una ataxia cerebelosa espástica con degeneración de los cordones posteriores y de los tractos corticoespinales y espinocerebelosos.

Las **atrofias corticales cerebelosas** son enfermedades familiares en las cuales la principal alteración es una pérdida de células de Purkinje de la corteza cerebelosa, con menor afectación de otros grupos neuronales. Los pacientes presentan ataxia cerebelosa, generalmente en la tercera década de la vida.

Las **atrofias olivopontocerebelosas** son enfermedades familiares, muchas de ellas autosómicas dominantes. Los pacientes presentan una marcada ataxia cerebelosa, rigidez extrapiramidal y paresia bulbar, producidas por la pérdida de neuronas de corteza cerebelosa, sustancia negra y protuberancia, respectivamente. En muchos casos se observan inclusiones en las células gliales.

La **hipotensión ortostática idiopática** (**síndrome de Shy-Drager**) es un trastorno dominado por la presencia de hipotensión ostostática. Puede aparecer aislado o, con mayor frecuencia, formando parte de una atrofia multisistémica de sustancia negra, neuronas motoras y cerebelo. La causa de la hipotensión es la pérdida de neuronas del cordón intermediolateral de la médula espinal torácica.

ENFERMEDADES TÓXICAS Y METABÓLICAS

Los trastornos metabólicos y tóxicos del sistema nervioso son causa frecuente de enfermedad neurológica

Varias enfermedades importantes del SNC son de etiología metabólica o tóxica, lo que refleja la vulnerabilidad del sistema nervioso. Las principales causas son avitaminosis, insuficiencia hepática, intoxicación por monóxido de carbono y alcoholismo.

Varias **avitaminosis** se asocian a lesiones del sistema nervioso. La deficiencia de vitamina B1 (tiamina) produce encefalopatía de Wernicke. La de vitamina B_{12} suele asociarse a anemia perniciosa (véase pág. 287). En el sistema nervioso produce una degeneración de los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, que se denomina «degeneración combinada subaguda de la médula espinal», y produce parestesias, ataxia y alteraciones sensitivas.

La **encefalopatía hepática** es un síndrome clínico que se da en pacientes con insuficiencia hepática intensa. Los pacientes presentan disminución de la consciencia, que puede progresar a coma. La enfermedad se cree debida a la presencia de sustancias neurotransmisoras excitadoras en la sangre, no destoxificadas por el hígado.

La **intoxicación por monóxido de carbono** suele ser accidental (generalmente por instalaciones de calefacción estropeadas) o por intentos de suicidio. En pacientes que sobreviven a la intoxicación aguda y son reanimados puede producirse una lesión cerebral tardía, cuyos signos aparecen 24-36 horas después de la exposición al monóxido de carbono. Se produce necrosis del globo pálido, desmielinización de la sustancia blanca hemisférica y, con frecuencia, necrosis laminar cortical difusa (véase pág. 403).

El cerebro y los nervios periféricos son lesionados con frecuencia en el alcoholismo crónico

La intoxicación etílica aguda produce depresión neuronal y puede provocar la muerte por cese de la respiración.

El alcoholismo crónico se asocia a varias enfermedades del sistema nervioso central y periférico. Ha sido difícil determinar sí ello se debe a toxicidad directa o es secundario a las deficiencias nutricionales y vitamínicas que presentan con frecuencia los pacientes con dependencia alcohólica.

Los cerebros de pacientes alcohólicos muestran una **atrofia cortical cerebral** generalizada, que a veces condiciona un deterioro cognitivo. La ataxia cerebelosa de los alcohólicos suele deberse a una **degeneración cerebelosa** asociada con atrofia intensa de la corteza cerebelosa.

La **encefalopatía de Wernicke** se debe al déficit de tiamina, frecuente en pacientes con dependencia alcohólica. Se manifiesta clínicamente por la triada de confusión, ataxia y movimientos oculares anormales con oftalmoplejía. Anatomopatológicamente hay hemorragias petequiales de vasos pequeños en los cuerpos mamilares, asociadas a necrosis y pérdida de neuronas, que con el tiempo producen atrofia y gliosis. La encefalopatía de Wernicke aguda puede ser letal si no se administran vitaminas del complejo B (incluida tiamina). La lesión del sistema límbico por episodios repetidos de encefalopatía de Wernicke produce una alteración permanente de la memoria reciente, denominada **psicosis de Korsakoff**.

La exposición del feto al alcohol, cuando la madre es dependiente, provoca retraso del crecimiento y malformaciones cerebrales (**síndrome del alcoholismo fetal**).

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Las alteraciones del desarrollo del SNC son frecuentes, ya que afectan al 1% de los recién nacidos. Pueden dividirse en dos grandes grupos: alteraciones primarias, que son resultado directo de una anomalía genética, y alteraciones secundarias, debidas a una perturbación de desarrollo por enfermedades intrauterinas como infección o isquemia, o por factores tóxicos.

La mayoría de las malformaciones del sistema nervioso no tienen una causa discernible

Desde el punto de vista del consejo reproductivo a los padres, es importante establecer la causa de una anomalía del desarrollo del sistema nervioso. Desgraciadamente, en el 60% de los casos no se encuentra un factor causal identificable. Del resto, un 20% son mixtas, ambientales y genéticas, un 5% se deben a defectos de genes aislados, un 5% a anomalías cromosómicas, y un 10% son secundarias a factores exógenos como infección, toxinas o desnutrición. En la *figura 19.27* se recogen los principales factores causales y las malformaciones producidas por ellos.

Los defectos del tubo neural son el tipo más frecuente de alteración del desarrollo del SNC

Los defectos del cierre del tubo neural son la causa más frecuente de malformación congénita del sistema nervioso.

Estos defectos pueden afectar al cierre craneal o medular del tubo neural, y pueden consistir en un defecto abierto o cerrado por meninges y piel.

El tipo más grave y frecuente de defecto del tubo neural es la **anencefalia**. Generalmente no se suele formar la calota craneal, aunque la facies y los ojos suelen estar bien desarrollados. El encéfalo está sustituido por un disco de tejido nervioso desarrollado de modo anormal. Un defecto de carácter menos intenso del tubo neural craneal es la formación de un **encefalocele**, que asocia un defecto de la bóveda craneal con una protrusión quística de la meninges, que puede contener tejido cerebral.

Anomalías cromosómicas	
Síndrome de Down (trisomía 21)	Formación anormal de las circunvoluciones y arborización deficiente de las prolongaciones neuronales
Trisomía 13-15 (síndrome de Patau)	Alteraciones del encéfalo anterior, con defectos faciales de la línea media
Trisomía 17-18 (síndrome de Edwards)	Alteraciones de las circunvoluciones
Anomalías genéticas aisladas	
Gen autosómico recesivo	Síndrome de Meckel (encefalocele)
	Síndrome de Robert (encefalocele)
Multifactorial	
Genética y ambiental	Anencefalia, meningocele, encefalocele
Infecciones	
Rubéola	Microcefalia, necrosis focal de áreas cerebrales
Citomegalovirus	Necrosis y alteraciones del desarrollo
Toxoplasmosis	Necrosis y alteraciones del desarrollo
Teratógenos	
Talidomida	Anencefalia y meningomielocele
Aminopterina	Anencefalia y encefalocele

Fig. 19.27 Causas de alteración del desarrollo del encéfalo.

Los defectos del tubo neural de la médula espinal son más frecuentes en la región lumbar. La gravedad de los defectos de esta estructura es variable (*fig. 19.28*).

Los principales defectos son:

- **Espina bífida oculta.** Desarrollo anormal de los arcos óseos vertebrales. En este trastorno, las meninges y la médula son normales. Pueden existir comunicaciones con la superficie cutánea o lipomas subcutáneos.
- **Meningocele.** Desarrollo anormal de los arcos óseos vertebrales, con protrusión quística de las meninges cubierta por piel. En este tipo de afección, el desarrollo de la médula espinal puede ser normal o anormal.
- **Meningomielocele.** Desarrollo anormal de los arcos óseos vertebrales, con protrusión quística de las meninges, que incluye raíces nerviosas y médula espinal anormalmente desarrollada.
- **Mielocele.** Desarrollo anormal de los arcos óseos vertebrales, con exposición de una médula espinal anormalmente desarrollada.

El déficit neurológico asociado a los defectos del tubo neural espinal depende de la gravedad de la alteración de médula espinal y raíces nerviosas. Puede haber otras alteraciones del desarrollo, sobre todo hidrocefalia producida por una malformación de Arnold-Chiari (véase pag. 407).

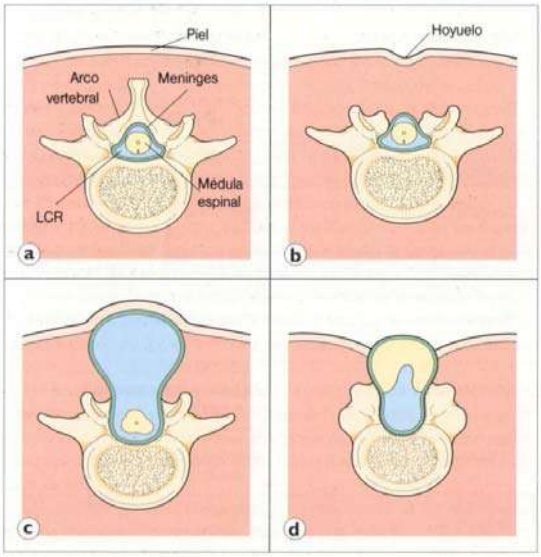


Fig. 19.28 Defectos del tubo neural espinal.
(a) Normal.
(b) Espina bífida oculta.
(c) Meningocele.
(d) Meningomielocele.

Los pacientes con defectos del tubo neural espinal suelen presentar paraplejía con incontinencia urinaria y fecal. Si no se corrigen quirúrgicamente, desarrollan deformidades de la columna vertebral y los miembros. Una complicación importante de este trastorno son las infecciones urinarias recurrentes, que producen pielonefritis crónica e insuficiencia renal.

Puede realizarse el diagnóstico intrauterino mediante ecografía o por detección de niveles elevados de α-fetoproteína (AFP) en suero o liquido amniótico.

La malformación de Arnold-Chian de tipo II es la segunda alteración más frecuente del desarrollo del SNC

En la malformación de Arnold-Chiari de tipo II se produce una herniación del tronco del encéfalo y de la porción inferior del cerebelo a través del agujero occipital, que obstruye el drenaje del LCR y provoca hidrocefalia.

Esta anomalía se asocia casi siempre a un meningomielocele lumbar. En la *figura 19.29* aparecen resumidas otras anomalías menos frecuentes del SNC.

Agiria y paquigiria	Cerebro liso o con escasas circunvoluciones, debido a taita de emigración de los neuroblastos durante el desarrollo cerebral.
Heterotopia	Focos ectópicos de sustancia gris secundarios a la detención prematura de la emigración de los neuroblastos durante el desarrollo cerebral.
Holoprosencefalia	Ventrículo único grande, con ausencia de división del prosencéfalo.
Porencefalia y esquizencefalia	Cavidades quísticas intracerebrales con gliosis tras infartos por oclusión vascular intrauterina.
Ulegiria	Circunvoluciones glióticas y atrofiadas por necrosis hipóxica.
Microcefalia	Encéfalo pequeño con muchos factores etiológicos.

Fig. 19.29 Anomalías del desarrollo del SNC.

La hipoxia es una causa importante de lesión cerebral perinatal

El cerebro neonatal es vulnerable a una amplía variedad de agentes lesivos, de los que el más importante es la hipoxia asociada al traumatismo del parto. Las dos principales anomalías son la hemorragia y la necrosis.

La hipoxia perinatal es una causa importante de lesión neurológica en el recién nacido, con una incidencia de un 3 por 1000 nacidos vivos a término. Aunque muchos mueren, un tercio desarrollan parálisis cerebral, epilepsia o retraso mental.

Se aplica el término de **encefalopatía hipóxico-isquémica** a la lesión cerebral producida por la asfixia neonatal. Las principales lesiones observadas son: hemorragias intracerebrales y ventriculares a partir de la matriz germinal adyacente a los ventrículos laterales, necrosis cerebral con formación de gliosis quística (ulegiria, porencefalia, hidranencefalia) y necrosis de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (leucomalacia periventricular).

El traumatismo del parto puede producir desgarros de las venas durales y ser causa de hematomas subdurales.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

El sistema nervioso es afectado por varios errores congénitos del metabolismo, bien de forma primaria o a consecuencia de una enfermedad sistémica. Los principales trastornos de este grupo son los de la formación de la mielina, denominados **leucodistrofias**, y las **enfermedades de depósito** (véase cap. 23) secundarias a una falta de actividad enzimática normal, que condiciona la acumulación de un producto metabólico en las células nerviosas.

Las leucodistrofias son defectos genéticamente determinados del metabolismo de la mielina

Las leucodistrofias suelen manifestarse en la infancia por un deterioro cognitivo o motor, auque también pueden darse, con menor frecuencia, en la edad adulta. Se deben a alteraciones metabólicas, determinadas genéticamente, de la síntesis o del metabolismo de la mielina. Macroscópicamente, los cerebros son pequeños y presentan pérdida de mielina con gliosis (*fig. 19.30*). Los principales tipos de leucodistrofia son:

- **Adrenoleucodistrofia.** Enfermedad recesiva ligada a X producida por déficit de enzimas peroxisomales implicadas en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.
- **Leucodistrofia metacromática.** Enfermedad autosómica recesiva producida por falta de actividad de la aril sulfatasa A.
- **Enfermedad de Krabbe** (leucodistrofia de células balonizadas). Enfermedad autosómica recesiva secundaria a una deficiencia de galacto cerebrósido ß-galactosidasa.

El diagnóstico de estos defectos metabólicos de la formación de mielina se realiza mediante ensayos analíticos para enzimas detectables en leucocitos sanguíneos o cultivos de fibroblastos.

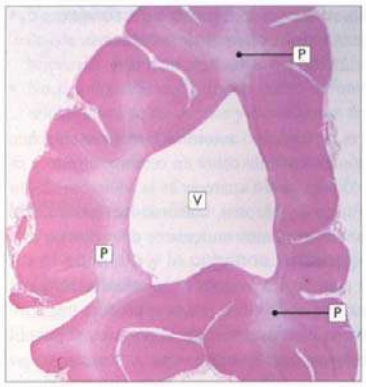


Fig. 19.30 Leucodistrofia. En este corte del lóbulo frontal de un niño con leucodistrofia se observa una pérdida masiva de mielina en la sustancia blanca, que apenas se tiñe (**P**). El ventrículo lateral (**V**) está dilatado para compensar la pérdida de tejido cerebral.

Las enfermedades de depósito neurometabólico son enfermedades genéticas que provocan una acumulación de sustancias anormales en el cerebro

Varios de los errores congénitos del metabolismo (véase cap. 23) se caracterizan por el almacenamiento de un material anormal en el sistema nervioso. Este tipo de enfermedades suelen aparecer en la infancia y se manifiestan por deterioro cognitivo o motor. Los principales tipos son:

- **Gangliosidosis,** trastornos autosómicos recesivos que producen acumulación neuronal de gangliósidos (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs).
- Las **mucopolisacaridosis** causan una acumulación anormal de muco polisacáridos en cerebro y otros tejidos. Las principales son el síndrome de Hurler (gargolismo) y el síndrome de Hunter.
- La **enfermedad de Gaucher** se debe a una deficiencia de ß-glucocerebrosidasa, que produce una acumulación de glucocerebrósido en cerebro y en macrófagos en otros órganos.
- Las **lipofuscinosis ceroides** son trastornos por almacenamiento neuronal de lípidos similares a la lipofuscina, debido a defectos enzimáticos desconocidos. La principal es la enfermedad de Batten.
- La **enfermedad de Niemann-Pick** se debe a un defecto de la actividad de la esfingomielinasa, y sólo algunas de sus variantes producen afectación neurológica.

El diagnóstico de las enfermedades de depósito neurometabólico se realiza mostrando la presencia de actividad enzimática anormal en linfocitos o fibroblastos cultivados. Dado que no se ha caracterizado su defecto enzimático, la enfermedad de Batten se diagnostica mediante la demostración de material lipídico anormal en células ganglionares rectales mediante biopsia rectal.

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre que produce trastornos neuropsiquiátricos o alteraciones del movimiento

La enfermedad de Wílson es un trastorno autosómico recesivo en el que se produce una acumulación excesiva de cobre en cerebro, hígado y riñones. Los síntomas neurológicos suelen aparecer en la adolescencia con alteraciones psiquiátricas (inicio de psicosis), trastornos del movimiento (espasticidad, rigidez, disartria, espasmos musculares dolorosos) o movimientos oculares extravagantes.

Los casos de afectación neurológica avanzada son actualmente raros debido a la eficacia del tratamiento. En casos graves se produce una atrofia de los ganglios basales, con pérdida de células nerviosas y gliosis. El gen, que se localiza en el cromosoma 13, codifica una ATPasa transportadora de cobre.

FACOMATOSIS

Las facomatosis son enfermedades familiares que producen anomalías del desarrollo y tumoraciones hamartomatosas o neoplásicas. Los principales tipos son: neurofibromatosis 1 (NF1), neurofibromatosis 2 (NF2), esclerosis tuberosa y síndrome de Von Hippel-Lindau.

La NFI es una enfermedad autosómica dominante que produce tumores benignos múltiples en nervios periféricos

La NFI, antes llamada «síndrome de Von Recklinghausen», es un trastorno autosómico dominante que afecta a 1 de cada 4000 individuos. Sus principales síntomas clínicos son el desarrollo de tumores benignos de los nervios periféricos, denominados **neurofibromas** (véase pág. 431), y la presencia de lesiones cutáneas pigmentadas denominadas **manchas de café con leche**. Otras manifestaciones menos visibles son hamartomas del iris, gliomas del nervio óptico y anomalías óseas. Los pacientes desarrollan habitualmente múltiples nódulos cutáneos polipoides, que pueden oscilar entre 1 mm y 5 cm de diámetro. Existe riesgo de desarrollar tumores nerviosos malignos (**neurofibrosarcomas**). El defecto genético en la NF1 se localiza en el cromosoma 17 (véase el cuadro rosa adyacente).

La NF2 es una enfermedad autosómica dominante que produce tumores de los nervios acústicos

La NF2 es un trastorno autosómico dominante que afecta a 1 de cada 100000 individuos. Su manifestación clínica es el desarrollo de tumores benignos bilaterales (también denominados **schwannomas**) en el VIII nervio craneal, también conocidos como neuromas del acústico, de donde procede el nombre de neurofibromatosis acústica bilateral (NFAB). Existe también tendencia a desarrollar otros tumores cerebrales, meningiomas y gliomas. Los pacientes presentan tinnitus, hipoacusia o signos de compresión de los nervios craneales inferiores y el tronco del encéfalo por una masa. El defecto genético de la NF2 se localiza en el cromosoma 22 (véase el cuadro rosa adyacente).

Genética de los síndrome de neurofibromatosis

La neurofibromatosis era considerada antes como una sola enfermedad, pero actualmente se la divide en dos enfermedades, denominadas NF1 y NF2.

La NF1, o enfermedad de Von Recklinghausen, se debe a la mutación de un gen del cromosoma 17. Este gen codifica la **neurofibromina**, que es una proteína activadora de guanidinatrifosfato (proteína GAP). Estas proteínas normalmente convierten el protooncogén *p21-ras* de la forma activa ligada a GTP a la forma inactiva ligada a GDP. Las proteínas *ras* suelen modular la proliferación celular, y su hiperactividad se ha relacionado con la formación de tumores. En la NF1 es probable que formas mutantes de la proteína no logren inactivar las *ras* y se acumulen *ras* activadas, para favorecer el crecimiento celular.

La NF2 se debe a la mutación de un gen del cromosoma 22, que codifica una proteína que se ha denominado **schwannomina** o **merlina** por diferentes autores. La proteína schwannomina actúa como supresor tumoral, pero su mecanismo de acción es desconocido. Posee similitudes con las proteínas citosqueléticas que se unen al complejo espectrina/actina (que normalmente mantiene la arquitectura celular), por lo que la falta de esa proteína podría inducir un contacto intercelular anormal e interferir con la inhibición normal por el contacto del crecimiento celular. El estudio de pacientes con NF2 ha demostrado varias mutaciones diferentes del gen, todas ellas productoras de la síntesis de una forma truncada de schwannomina. Se han observado mutaciones de este gen en meningiomas de pacientes no afectados por NF2, lo que podría indicar su posible implicación en casos esporádicos de meningioma.

La identificación de estos genes permite buscar mutaciones en los pacientes y en sus familiares y ofrecerles los consejos más adecuados.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante que produce epilepsia y retraso mental, y se asocia a hamartomas cerebrales

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante que afecta a 1 de cada 100000 individuos.

Los pacientes suelen desarrollar epilepsia, retraso mental, lesiones cutáneas llamadas «angiofibromas» y hamartomas retinianos. En una pequeña proporción de casos se desarrollan tumores cardíacos denominados «rabdomiomas benignos», además de tumores renales (angiomiolipomas). Como resultado de la incompleta expresión genética, son frecuentes *les formes frustres* de la esclerosis tuberosa.

El cerebro presenta lesiones características denominadas «**tuber**» (que dan nombre al síndrome); se trata de nódulos blanquecinos firmes, de 1-3 cm de diámetro, situados en la cresta de las circunvoluciones. Los «tuber» están formados por una hiperplasia hamartomatosa de neuronas y astrocitos.

Un gen de la esclerosis tuberosa se localiza en el cromosoma 16 y codifica una proteína denominada tuberina, que se parece a la proteína activadora de GTPasa, GAP-3.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau produce hemangioblastomas benignos múltiples y predispone al desarrollo de carcinomas renales

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un trastorno familiar en el cual los individuos afectos presentan predisposición genética a desarrollar múltiples tumores benignos de cerebro y médula espinal, denominados hemangioblastomas. También pueden verse angioblastomas retinianos y existe predisposición a desarrollar carcinoma de riñón y feocromocitoma suprarrenal.

Mediante clonaje posicional se ha identificado el gen supresor tumoral de la enfermedad de Von Hippel-Lindau, que está localizado en el cromosoma 3. El producto del gen no muestra ninguna homología con otras proteínas humanas. Se han detectado mutaciones y borramientos del gen en pacientes con enfermedad de Von Hippel-Lindau, así como en algunos carcinomas renales esporádicos. Los pacientes con este diagnóstico deben ser vigilados intensivamente, para descartar tumores múltiples y recurrentes.

Los hemangioblastomas son tumores bien delimitados que suelen aparecer en el cerebelo, pero también en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Estas lesiones pueden segregar eritropoyetina y producir policitemia.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO

Las neoplasias primarias del SNC son importantes por afectar con frecuencia a pacientes jóvenes; por su incidencia, son las segundas después de las leucemias y representan un 10% de las muertes por un tumor maligno entre los 15 y los 35 años. En general, representan sólo un 2% de las muertes por neoplasia. Los tumores derivan de los diversos tejidos que forman el SNC.

- **Metástasis.** En general, es la causa más frecuente de neoplasia cerebral.
- **Meníngeos.** Tumores derivados de las células epiteliales de las meninges y denominados «meningiomas».
- **Neuroepiteliales.** Tumores denominados en general «**gliomas**», derivados de astrocitos, oligodendrocitos, epéndimo, neuronas o células embrionarias primitivas.
- **No neuroepiteliales.** Tumores como linfomas cerebrales, tumores de células germinales, quistes y expansiones neurales de tumores locales del cráneo y la hipófisis.

METÁSTASIS EN EL SNC

En el encéfalo y la columna vertebral son frecuentes las metástasis

Las metástasis son muy frecuentes en el SNC; excepto en los centros especializados en neurociencias, son más frecuentes que los tumores encefálicos primarios.

Además de signos neurológicos focales, las metástasis encefálicas producen síntomas de hipertensión intracraneal. Las principales localizaciones primarias son pulmón, mama y piel (melanoma). Macroscópicamente, las metástasis suelen ser múltiples y comienzan generalmente en la zona de unión entre corteza y sustancia blanca. Alrededor de las metástasis suele producirse un extenso edema cerebral, que provoca hipertensión intracraneal.

Son también frecuentes las metástasis en médula espinal y región extradural, en donde provocan compresión. Las más habituales son las de carcinomas de próstata, riñón, mama y pulmón, junto con linfomas y mielomas.

TUMORES DE ORIGEN MENÍNGEO

Los meningiomas son tumores benignos derivados de células epiteliales de las meninges.

Los meningiomas son tumores derivados de células meningoteliales, que son las células epiteliales de las meninges. Son tumores intracraneales frecuentes y de predominio femenino.

Los meningiomas son típicamente lesiones redondeadas que surgen en la duramadre y crecen lentamente, comprimiendo el cerebro subyacente (*fig. 19.31*). La mayoría son carnosos y de consistencia elástica, pero algunos son duros y fibrosos. Su diámetro puede oscilar desde 1 o 2 cm hasta 7 cm. Aunque la mayoría de ellos son solitarios, también

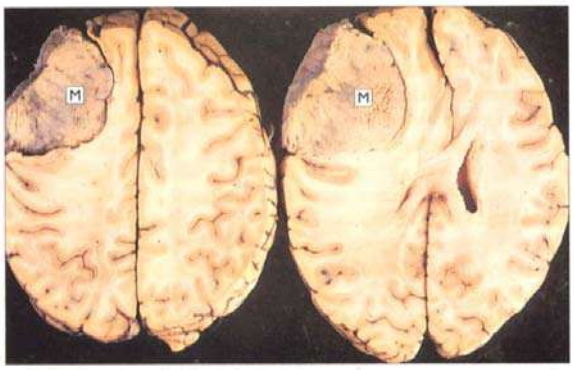


Fig. 19.31 Meningioma.
Estos dos cortes a diferentes niveles del mismo cerebro muestran un meningioma (**M**) que comprime el lóbulo frontal y distorsiona el cerebro subyacente.

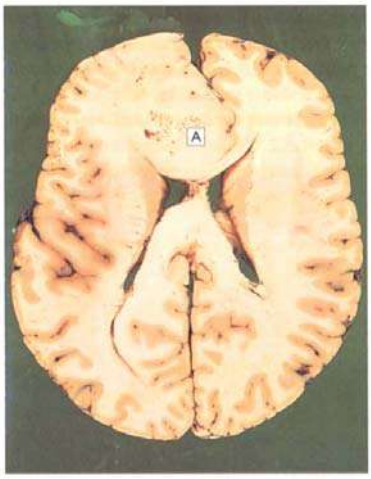


Fig. 19.32 Astrocitoma de bajo grado.
Astrocitoma de bajo grado (**A**) del lóbulo frontal que distorsiona el encéfalo circundante. Es extremadamente difícil decir dónde comienza y termina el tumor, debido a la naturaleza infiltrante difusa de estas lesiones, que impide en la mayoría de los casos su extirpación quirúrgica.

pueden ser múltiples. Puede producirse infiltración del cráneo por tumor, lo que ocasiona un engrosamiento óseo local Los meningiomas producen habitualmente signos neurológicos focales y de hipertensión intracraneal.

Los tumores aparecen en cualquier parte de las meninges, pero las localizaciones más frecuentes son junto a la hoz del cerebro y sobre las convexidades cerebrales y las alas del esfenoides. Con menor frecuencia aparecen en la duramadre espinal y comprimen la médula.

Histológicamente, los tumores están formados por células meningoteliales, y pueden presentar una amplia variedad de patrones histológicos. Un signo típico es la presencia de pequeños focos de calcificación (**cuerpos de psammoma**). La historia natural de estos tumores depende del patrón histológico.

La gran mayoría corresponde a meningiomas benignos. Se trata de lesiones expansivas de crecimiento lento, con bajo riesgo de recidivar tras su extirpación quirúrgica.
Una pequeña parte son meningiomas atípicos, presentan muchas mitosis, pleomorfismo celular y necrosis, y riesgo elevado de recidiva local tras la cirugía.
Un grupo muy pequeño corresponde a meningiomas malignos. Se trata de tumores de crecimiento rápido que se comportan como tumores malignos localmente invasivos que recuerdan a los sarcomas.

TUMORES DE ORIGEN NEUROEPITELIAL

Los tumores de origen neuroepitelial son tumores encefálicos primarios frecuentes, agrupados bajo la amplia denominación de **gliomas**. Los principales tipos derivan de astrocitos, oligodendrocitos, epéndimo, plexos coroideos, neuronas y células embrionarias. Varían desde lesiones benignas, de crecimiento lento, hasta tumores malignos de crecimiento rápido, conocidos como **gliomas anaplásicos**. Los gliomas tienen tendencia a infiltrar difusamente el encéfalo adyacente, lo que dificulta su extirpación quirúrgica y va seguido de frecuentes recidivas locales.

Los astrocitomas son lesiones difusas que oscilan entre benignas y muy malignas

Los astrocitomas pueden aparecer en hemisferios cerebrales, tronco del encéfalo, médula espinal o cerebelo, y derivan de células astrocíticas. Varían desde tumores sin signos histológicos de atipia y crecimiento lento (**astrocitoma**) hasta lesiones de gran celularidad, con numerosas mitosis, pleomorfismo y crecimiento rápido (**astrocitoma anaplásico**).

Macroscópicamente, los astrocitomas aparecen como zonas pálidas y mal delimitadas de reblandecimiento tisular en el sistema nervioso, que se funden con el tejido normal circundante (*fig. 19.32*).

Estos tumores pueden surgir en niños o adultos, y por lo general se manifiestan clínicamente con signos neurológicos focales o hipertensión intracraneal. Debido a la naturaleza difusa de la mayoría de los astrocitomas, no suele ser posible su extirpación quirúrgica completa, y es habitual un tratamiento de reducción quirúrgica de la masa y radioterapia. No metastatizan, pero pueden extenderse localmente, infiltrando difusamente el cerebro circundante.

Los tumores de bajo grado se asocian a muchos años de supervivencia, mientras que los astrocitomas anaplásicos presentan una supervivencia de 4 a 5 años. Los tumores de bajo grado suelen evolucionar con el tiempo a formas de alto grado.

Los **astrocitomas pilocíticos** son un tipo especial de astrocitoma que aparece generalmente en el cerebelo en la infancia. Su pronóstico es excelente tras su extirpación quirúrgica. Forman típicamente lesiones quísticas con un nódulo tumoral sólido en la pared del quiste.

Los glioblastomas son tumores muy malignos derivados de células gliales

El tipo más frecuente de glioma, el glioblastoma, es un tumor glial astrocítico muy maligno, de crecimiento muy rápido. Su incidencia máxima es alrededor de los 65 años, pero con menor frecuencia puede afectar a niños y adolescentes.

Macroscópicamente se trata de masas hemorrágicas y necróticas que surgen principalmente en los hemisferios cerebrales (*fig. 19.33*), con menor frecuencia en el tronco del encéfalo, y sólo raras veces en el cerebelo o la médula espinal. Los tumores están formados por una mezcla de células astrogliales con muchas mitosis y pleomorfismo nuclear. Siempre hay focos de necrosis, y éste es el rasgo que distingue este tipo de tumor del astrocitoma anaplásico (*fig. 19.34*).

Estos tumores pueden ser glioblastomas desde el principio o evolucionar a ello a partir de un tumor astroglial de menor grado diagnosticado previamente. Habitualmente causan la muerte por crecimiento local rápido, pero también pueden extenderse por el neuroeje. La supervivencia media es de unos diez meses a partir del diagnóstico.

Fig. 19.33 Glioblastoma. Un gran glioblastoma (**G**), procedente de un hemisferio cerebral, invade el sistema ventricular. Estos tumores malignos producen necrosis y hemorragias.

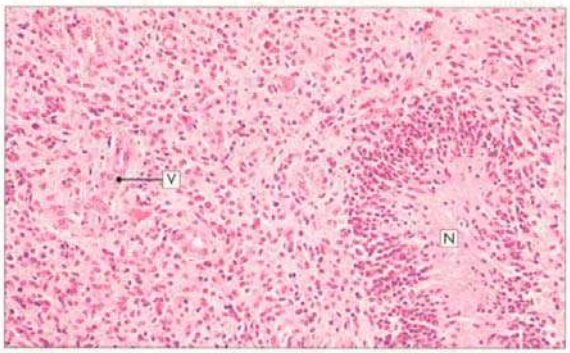


Fig. 19.34 Glioblastoma. Los glioblastomas están formados por células pleomorfas. Un rasgo típico es la necrosis (**N**), con núcleos celulares en empalizada alrededor del material necrótico. Los factores de crecimiento segregados por el tumor estimulan la proliferación del endotelio de los vasos (**V**).

Biología celular de los gliomas

La progresión con el tiempo de un astrocitoma de bajo grado a otros anaplásico y a glioblastoma es bien conocida. Esta progresión se ha relacionado con el desarrollo de defectos genéticos moleculares seriados, que contribuyen cada uno a un mayor trastorno del control del crecimiento tumoral (*fig. 19.35*).

En el diagnóstico histológico de los tumores encefálicos suele ser difícil valorar con precisión el grado de los tumores astrogiales. Se espera que la caracterización de los gliomas por sus anomalías moleculares genéticas pueda ayudar a establecer el pronóstico.

Astrocitoma de bajo grado	Mutación de p53. Pérdida de alelos del cromosoma 17.
Astrocitoma anaplásico	Mutación de p53. Pérdida de alelos de los cromosomas 17 y 19
Glioblastoma	Mutación de p53. Pérdida de alelos de los cromosomas 17, 19 y 10. Amplificación de EGF-R

Fig. 19.35 Defectos oncogénicos presentes en tumores astrogliares.

Los oligodendrogliomas suelen afectar a los hemisferios cerebrales en personas adultas

Los oligodendrogliomas y oligodendrogliomas anaplásicos son tumores gliales formados por células similares a oligodendrocitos. Surgen en los hemisferios cerebrales y se han descrito sólo en raras ocasiones en tronco del encéfalo, cerebelo o médula espinal. Macroscópicamente son tumores muy similares a los astrocitomas, y aparecen como lesiones blancas grisáceas mal delimitadas que se funden con el encéfalo circundante. Histológicamente están formados por células con núcleo redondeado y citoplasma pálido vacuolado o teñido de rosa, que recuerdan a los oligodendrocitos (*fig. 19.36*). Estas lesiones pueden dividirse en oligodendrogliomas de bajo grado y anaplásicos, según su celularidad, mitosis, pleomorfismo y proliferación vascular. No es raro encontrar lesiones gliales mixtas, con rasgos astrocitarios y oligodendrocíticos (oligoastrocitomas).

Los tumores de bajo grado del lóbulo temporal tienen buen pronóstico, mientras que los de alto grado recidivan localmente y pueden invadir también meninges y extenderse a través del LCR. Los oligodendrogliomas pueden progresar hasta formar tumores idénticos a los glioblastomas.

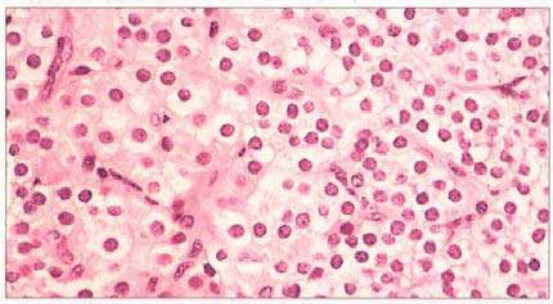


Fig. 19.36 Oligodendroglioma.
Los oligodendrogliomas están formados por células con núcleos redondeados y citoplasma vacuolado. A pesar de su nombre y de la similitud morfológica con la oligodendroglia, los estudios biológicos celulares no detectan marcadores oligodendrocíticos en estos tumores. El nombre se conserva por razones históricas.

El ependimoma, más frecuente en la infancia, suele aparecer en la médula espinal y los ventrículos

El ependimoma y el ependimoma anaplásico son tumores derivados de las células ependimarias. Son más frecuentes en las dos primeras décadas de la vida, y representan un 10% de los tumores intracraneales de la infancia. Sus localizaciones más frecuentes son la médula espinal y la región del cuarto ventrículo.

Histológicamente, los ependimomas forman túbulos que recuerdan el canal central de la médula espinal (*fig. 19.37*). Aunque la mayoría de ellos no presenta atipias celulares, en los ependimomas anaplásicos se observan células con mitosis, pleomorfismo y proliferación del endotelio vascular, y su pronóstico es peor.

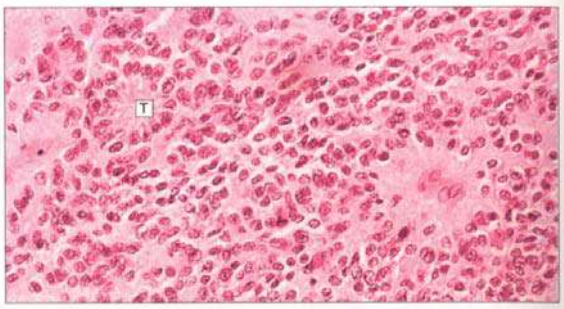


Fig. 19.37 Ependimoma.
Estos tumores forman estructuras tubulares (**T**) que recuerdan el conducto central, o epéndimo de la médula espinal.

Los **ependimomas mixopapilares** son una variedad de ependimoma del filum terminale de la médula espinal. Se comportan como lesiones infiltrantes locales.

Los tumores del plexo coroideo son generalmente papilomas benignos

El tumor más frecuente del plexo coroideo es el papiloma, derivado de células epiteliales. Estos tumores papilares, que forman estructuras foliáceas, son más frecuentes en la infancia y aparecen generalmente en el ventrículo lateral. Los papilomas del plexo coroideo son benignos y se parecen mucho al plexo normal, mientras que los carcinomas del plexo coroideo, menos frecuentes, son tumores epiteliales malignos invasivos, con áreas sólidas y otras papilares.

Los tumores que contienen elementos neuronales son generalmente benignos

Diversos tumores del sistema nervioso contienen células neuronales; estas lesiones pueden estar formadas solamente por elementos neuronales o pueden ser tumores mixtos con elementos neuronales y gliales.

El **gangliocitoma** y el **ganglioglioma** son neoplasias principalmente infantiles. Estas lesiones bien delimitadas suelen aparecer en el lóbulo temporal, donde pueden manifestarse por una epilepsia del lóbulo temporal. Histológicamente contienen células ganglionares neuronales diferenciadas y su pronóstico es bueno tras su extirpación.

El **neurocitoma central** es un tumor que surge en los ventrículos laterales de adultos jóvenes. Está formado por células neuronales pequeñas y el pronóstico es excelente tras su extirpación.

Los tumores embrionarios del SNC son lesiones malignas de crecimiento rápido

Los tumores embrionarios del SNC son frecuentes en la infancia, durante la cual constituyen una gran parte de los tumores primarios. Están formados por células pequeñas primitivas, que recuerdan las células multipotenciales del cerebro fetal en desarrollo, y también se denominan **tumores neuroectodérmicos primitivos** (**TNEP**). En conjunto, son lesiones de crecimiento rápido formadas por células pequeñas con muchas mitosis. Además de su tendencia a la extensión local, tienen tendencia a extenderse por el LCR. El principal tumor de este grupo es el **meduloblastoma**, que aparece en el cerebelo y está formado por células pequeñas primitivas con múltiples líneas de diferenciación (*fig. 19.38*). A consecuencia del tratamiento moderno con cirugía, radioterapia y quimioterapia, la tasa de supervivencia a los 10 años es superior al 50%.

Histológicamente, estos tumores están formados por amplias áreas de células anaplásicas pequeñas, con núcleos redondeados y en forma de bastón (*fig. 19.39*). Pueden verse signos de diferenciación neuronal y glial. TNEP menos frecuentes son el neuroblastoma cerebral (formado por neuronas primitivas) y el ependimoblastoma (formado por epéndimo primitivo).

TUMORES NO NEUROEPITELIALES DEL SNC

Los linfomas del sistema nervioso son cada vez más frecuentes como complicación de la inmunosupresión

Los linfomas primarios del sistema nervioso son generalmente linfomas no hodgkinianos de alto grado, de estirpe B. Estos tumores pueden ser esporádicos, pero su incidencia está aumentando en relación con la inmunosupresión, especialmente en pacientes con SIDA. Las lesiones están mal delimitadas y son multifocales, situadas generalmente en la sustancia blanca hemisférica. Estos tumores tienen mal pronóstico y la mayoría de los pacientes mueren antes de los cinco años a partir del diagnóstico.

En el encéfalo pueden aparecer también plasmocitomas solitarios. Estas lesiones están formadas por áreas de células plasmáticas y pueden asociarse a la presencia de cadenas ligeras monoclonales en LCR o suero.

En el sistema nervioso pueden aparecer tumores de células germinales, y generalmente proceden de la glándula pineal

En el cerebro suelen aparecer tumores germinales idénticos a los de ovario y testículo, y generalmente lo hacen en la glándula pineal. Se observan todos los tipos de tumores germinales, es decir, disgerminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma, teratoma y tumores germinales mixtos. La mayoría son malignos, tienden a diseminarse a través del LCR, y deben ser tratados con radioterapia y quimioterapia. El tratamiento puede ser dirigido mediante la detección de marcadores tumorales en LCR.

Quistes congénitos del sistema nervioso pueden presentarse como lesiones ocupantes de espacio

En el SNC pueden aparecer muchos tipos diferentes de quistes y lesiones seudotumorales. Por ejemplo, los **quistes dermoides** y **epidermoides** están revestidos por epitelio escamoso y llenos de queratina. Son quistes lentamente expansivos, frecuentes en la región del lóbulo temporal.

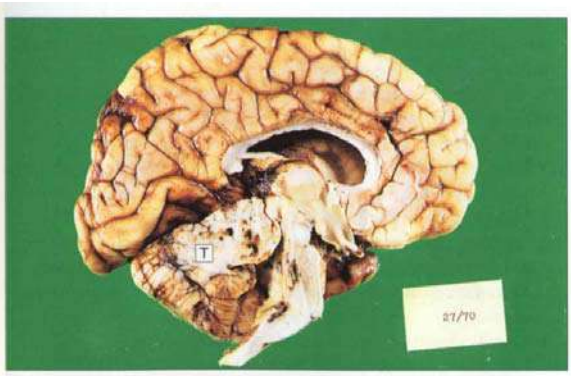


Fig. 19.38 Meduloblastoma.
Los meduloblastomas surgen en el cerebelo en forma de masas de tejido blanquecino y blando (**T**), y a menudo (como en este caso) en el vermis.

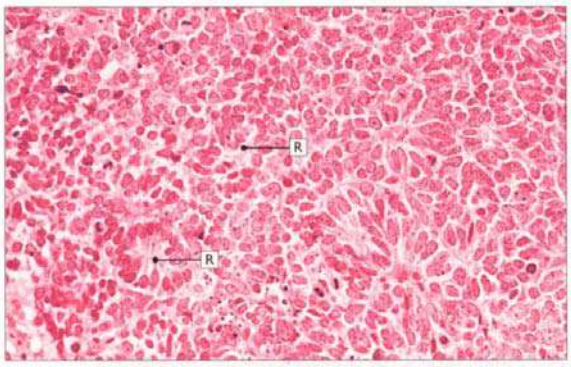


Fig. 19.39 TNEP.
Los tumores neuroectodérmicos primitivos están formados por células pequeñas con un elevado índice mitótico. En algunos casos se forman rosetas neuroblásticas (**R**), lo que indica maduración de neuronas primitivas.

Los **quistes coloides** del tercer ventrículo son quistes solitarios revestidos por epitelio cilíndrico. Están llenos de un material mucoide, aparecen en el tercer ventrículo y son generalmente causa de hidrocefalia al obstruir el agujero de Monro.

Los **quistes aracnoideos** surgen de las leptomeninges y están llenos de LCR. Comprimen el cerebro subyacente.

Los craneofaringiomas son tumores epiteliales infiltrantes que surgen en la región de la fosa hipofisaria

Los craneofaringiomas, formados por epitelio seudoescamoso, derivan de restos de la bolsa de Rathke, origen embriológico de la hipófisis anterior. Representan el 3% de los tumores intracraneales y son más frecuentes en la infancia. Comprimen la hipófisis y lesionan hipotálamo y quiasma óptico, lo que produce hipopituitarismo o problemas visuales. Macroscópicamente, las lesiones poseen áreas quísticas y sólidas, que con frecuencia crecen hacia el encéfalo adyacente y alrededor de los principales vasos sanguíneos (*fig. 19.40*), a menudo con calcificaciones.

Aunque los craneofaringiomas son benignos, la recidiva local suele causar problemas, debido a la imposibilidad de extirpar completamente tumores infiltrantes.

ENFERMEDADES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Los nervios periféricos están formados por varios fascículos y rodeados por el perineuro, formado por células perineurales seudoepiteliales. Dentro del perineuro, cada axón está rodeado por células de Schwann, capaces de formar mielina.

Hay tres tipos anatomopatológicos principales de lesión de los nervios periféricos; degeneración axonal primaria, desmielinización primaria y destrucción de axón y mielina.

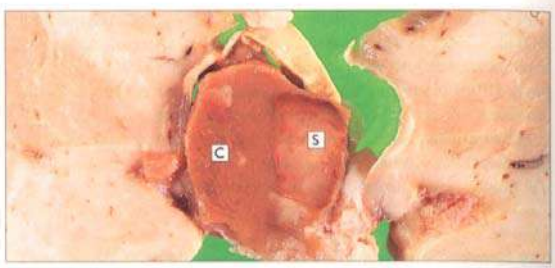


Fig. 19.40 Craneofaringioma.
El craneofaringioma posee áreas sólidas (**S**) y quísticas (**C**). El quiste está lleno de un líquido denso que contiene lípidos derivados de la destrucción del epitelio de revestimiento.

Siempre que los cuerpos celulares permanezcan intactos, las lesiones del axón periférico o de la mielina pueden curar mediante regeneración.

Características clínicas de las neuropatías periféricas

Las enfermedades de los nervios periféricos se denominan **neuropatías** y se manifiestan clínicamente por alteraciones sensitivas o motoras, que pueden ser predominantemente motoras, predominantemente sensitivas o mixtas, según el diámetro de las fibras nerviosas afectadas por el proceso patológico.

Clínicamente se emplean diversos términos para describir las neuropatías periféricas. Con frecuencia se usa el término de «neuritis», aunque generalmente no implica una reacción inflamatoria.

- La **polineuropatía** es una afectación simétrica generalizada de los nervios periféricos.
- La **neuropatía periférica focal** es una enfermedad que afecta a los nervios periféricos de forma aleatoria, y se aplica el término de «mononeuropatía» si está afectado un solo nervio, y de «mono neuropatía múltiple» si están afectados varios nervios de forma asimétrica.
- La **radiculopatía** es la afección de una raíz nerviosa.

Las neuropatías periféricas se estudian clínicamente mediante electrofisiología. Si el diagnóstico es incierto, puede realizarse biopsia de un nervio; la biopsia se realiza generalmente en el nervio sural (safeno externo) en el pie, ya que apenas produce déficit neurológico.

Las lesiones de los nervios periféricos pueden dividirse en lesiones axonales y desmielinización

En la **degeneración axonal**, los cuerpos neuronales son incapaces de mantener grandes prolongaciones axonales. El resultado es la degeneración de los axones, comenzando en la periferia y progresando hacia el cuerpo celular neuronal.

Este proceso suele denominarse neuropatía «retrógrada», y generalmente se debe a lesiones tóxicas y metabólicas de los cuerpos celulares neuronales. La pérdida axonal se manifiesta por una reducción de la amplitud de los impulsos nerviosos al medir eléctricamente los nervios afectados.

En la **desmielinización segmentaria**, el proceso patológico no afecta a los axones, sino que lesiona las células de Shchwann y la mielina. La pérdida de mielina se manifiesta por una disminución de la velocidad de conducción eléctrica. La pérdida de mielina suele producirse en enfermedades inmunológicas y en diversas intoxicaciones.

Si el cuerpo celular permanece intacto y no se produce cicatrización en el nervio, los axones y la mielina pueden regenerarse, lo que permite la recuperación de los nervios periféricos (véase el cuadro rosa inferior).

Las principales infecciones de los nervios son el herpes zoster y la lepra

En la infección por herpes zoster, el virus permanece latente en los cuerpos celulares neuronales de los ganglios de las raíces dorsales, pero se reactiva y desciende por los nervios, hasta infectar la piel del dermatoma sensitivo (zona).

Mycobacterium leprae afecta a los nervios periféricos principalmente en forma tuberculoide. Se produce una destrucción de axones y mielina con inflamación granulomatosa, especialmente en los nervios cutáneos, que favorece la aparición de úlceras cutáneas y la pérdida de dedos por falta de sensibilidad.

Laceración, compresión y atrapamiento son causas mecánicas frecuentes de disfunción nerviosa

Una de las causas más frecuentes de disfunción nerviosa periférica son los traumatismos mecánicos. Las laceraciones nerviosas se asocian a traumatismos penetrantes y a algunas fracturas óseas. La zona del nervio por debajo de la laceración sufre una degeneración walleriana. Si se realiza anastomosis quirúrgica, los axones pueden volver a crecer y reinervar los tejidos denervados.

Hay varias localizaciones en las que son frecuentes atrapamientos y compresión de nervios.

- Las raíces nerviosas son comprimidas en los agujeros intervertebrales por discos intervertebrales prolapsados u osteofitos secundarios a espondiloartrosis.
- El nervio mediano es comprimido por inflamaciones del túnel carpiano a nivel de la muñeca.
- El nervio cubital puede ser comprimido en el túnel carpiano flexor junto al epicóndilo interno del húmero.

Regeneración en el sistema nervioso periférico

La secuencia de sucesos tras el corte de los axones de un nervio se denomina **degeneración walleriana** y, en circunstancias adecuadas, va seguido de la regeneración axonal (*fig. 19.41*).

1 Cuando un axón es seccionado o lesionado, éste y la mielina distal a la lesión degeneran. La mielina y el axón degenerados son eliminados por macrófagos y células de Schwann. El tejido inervado por él, por ejemplo, un músculo, queda denervado y se atrofia.

2 Las células de Schwann del nervio distal proliferan y aumentan de tamaño dentro de la membrana basal tubular todavía intacta que las engloba.

3 El cuerpo celular neuronal se hincha, el núcleo crece y aumenta la cantidad de filamentos intermedios citoplásmicos, proceso denominado «**cromatólisis central**» (cambio estructural que refleja la regeneración). El muñón del axón proximal se hincha y brotan varios axones pequeños a lo largo de la columna de células de Schwann proliferadas, que actúan como guía para la regeneración axonal. Los axones crecen 2-3 mm al día y con el tiempo logran reinervar el tejido denervado.

4 El axón se remieliniza, pero los nuevos segmentos de mielina entre los nodos de Ranvier son más cortos que en el nervio original.

La capacidad de regeneración del axón permite la reparación quirúrgica de los nervios periféricos mediante anastomosis de los extremos del nervio seccionado. Cuando se han producido cicatrices es necesario injertar un fragmento de nervio intercalado, ya que los axones sólo pueden crecer a lo largo de tubos de células de Schwann con la membrana basal intacta, y a través de una cicatriz de colágeno.

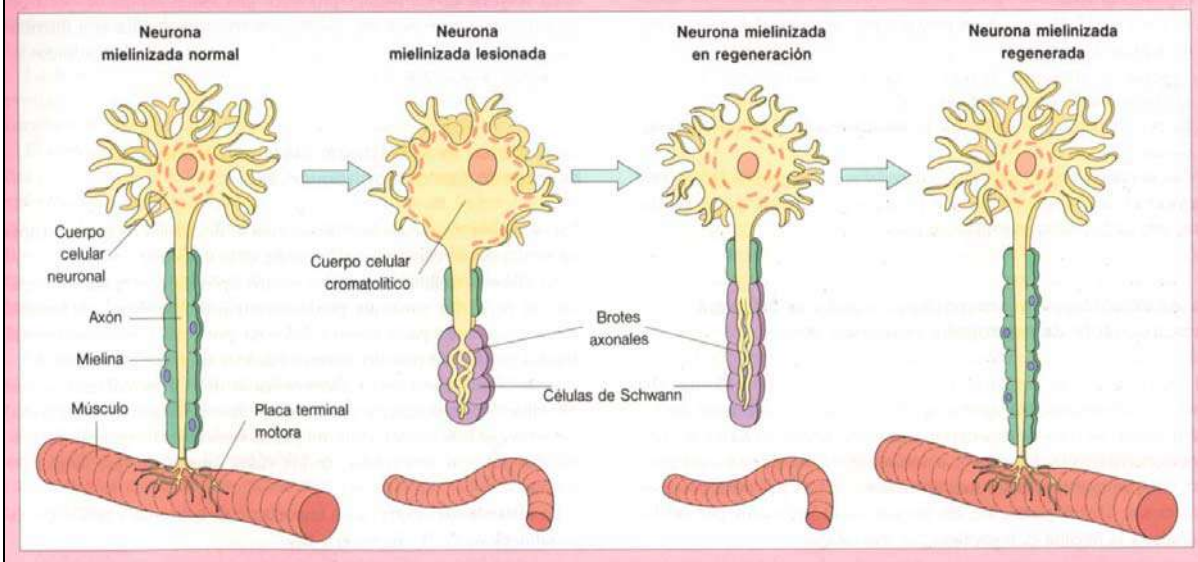


Fig. 19.41 Regeneración del SNP.

- El nervio peroneo común puede ser comprimido en el cuello del peroné.

Los nervios comprimidos sufren desmielinización segmentaria y alteraciones de la conducción pero, si la lesión se prolonga, puede producirse una degeneración axonal adicional.

La desmielinización inmunológica aguda es la causa más frecuente de neuropatía periférica aguda

El síndrome de Guillain-Barré, también conocido como «polirradiculoneuropatía postinfecciosa aguda», es la causa más frecuente de neuropatía aguda. Se trata de una desmielinización inmunológica de los nervios periféricos, generalmente 2 a 4 semanas después de una enfermedad viral, aunque también puede ser desencadenada por otros procesos infecciosos. Histológicamente, los nervios están infiltrados por células linfoides y la mielina es fagocitada por macrófagos.

La desmielinización diseminada de los nervios periféricos produce debilidad motora, que a menudo condiciona una insuficiencia respiratoria. Los cambios sensitivos son menos llamativos. La remielinización suele producirse en un período de 3 a 4 meses y logra la recuperación en la mayoría de los casos.

La polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica es un tipo crónico de desmielinización por mecanismo inmunológico en la que episodios repetidos de desmielinización y remielinización producen proliferación de las células de Schwann y, a menudo, tumefacción física de los nervios periféricos (neuropatía hipertrófica).

En el síndrome paraneoplásico pueden producirse neuropatías periféricas, en algunos casos debido a la formación de autoanticuerpos frente al tumor que presentan reacción cruzada con la mielina.

Las neuropatías pueden deberse a toxinas que causan desmielinización o degeneración axonal

Muchas toxinas lesionan los nervios periféricos, ya sea por destrucción de la mielina o de las neuronas, lo que conduce a degeneración axonal.

- El **alcoholismo crónico** es una causa frecuente de neuropatía periférica, que puede ser secundaria a los efectos tóxicos directos del alcohol o a los del déficit vitamínico.
- **Fármacos,** por ejemplo, isoniazida, sulfonamidas, alcaloides de la vinca, dapsona y cloroquina, son causas importantes de neuropatía.
- **Exposición ocupacional** a productos químicos como plomo, arsénico, mercurio y acrilamida.

La mayoría de las toxinas producen una lesión axonal de «destrucción distal» que origina una neuropatía sensitiva/motora con distribución en «guantes y calcetines», que refleja la pérdida de los extremos de los axones más largos.

La diabetes es el trastorno metabólico que causa neuropatía con mayor frecuencia

Varios trastornos metabólicos se asocian al desarrollo de una neuropatía periférica; de ellos, el más frecuente es la diabetes.

La **diabetes mellitus** se asocia a cuatro tipos de neuropatía: polineuropatía periférica simétrica predominantemente sensitiva, neuropatía autonómica, neuropatía motora dolorosa proximal y mononeuropatía craneal (principalmente del tercero, cuarto y sexto pares craneales).

La neuropatía sensitiva y autonómica se debe principalmente a una combinación de degeneración axonal y desmielinización segmentaría, mientras que la neuropatía motora y la mononeuropatía craneal son producidas por una enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios.

La **avitaminosis** es una causa importante de neuropatía periférica, especialmente la de B_1 (tiamina) y B_{12}.

La **amiloidosis** (véase cap. 23) puede infiltrar 105 nervios periféricos y producir una neuropatía. Además de la amiloidosis secundaria asociada a enfermedades inflamatorias o mieloma, varios tipos de amiloidosis familiar causan una neuropatía especifica secundaria a un defecto del gen que codifica la transtiretina (prealbúmina).

Las vasculopatías son una causa frecuente de lesión de nervios periféricos

Las vasculopatías son una causa importante de neuropatía periférica, al provocar necrosis focal de los troncos nerviosos principales y pérdida de axones mielinizados.

Las causas más frecuentes de lesión vascular de los nervios son **aterosclerosis** y **arteriosclerosis**, que afectan especialmente a las arterias que nutren los nervios de las extremidades inferiores de los pacientes que sufren una isquemia grave. Esto es más frecuente en pacientes con diabetes.

Las **vasculitis** pueden producir infartos neurales en forma de mononeuropatía múltiple, como ocurre, por ejemplo, en la poliarteritis nodosa, el LES, la granulomatosis de Wegener y en la enfermedad reumatoide.

Las enfermedades hereditarias son una causa poco frecuente pero importante de neuropatía periférica

Varias neuropatías periféricas tienen base hereditaria, muchas de ellas de causa conocida. El mecanismo para el desarrollo de la neuropatía varía de un caso a otro.

La porfiria, la enfermedad de Fabry, las leucodistrofias, la abetalipoproteinemia y los síndromes de amiloidosis familiar son enfermedades hereditarias que pueden asociarse a neuropatías periféricas.

El **síndrome de Charcot-Marie-Tooth** (**CMT**) es una de las enfermedades neurológicas hereditarias más frecuentes. Comprende un grupo de enfermedades de origen genético, que se dividen en varios tipos según sus manifestaciones clínicas. El síndrome de Charcot-Marie-Tooth tipo lA (CMT tipo lA) es una enfermedad desmielinizante autosómica dominante, producida por una mutación del gen que codifica la proteína-22 de la mielina periférica, un componente vital de la mielina normal.

La neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por compresión es una enfermedad autosómica dominante en la que se producen neuropatías focales recurrentes secundarias a leves presiones sobre los nervios. Se cree que es debida a la monosomía del gen de la proteína-22 de la mielina periférica. Es probable que varias otras neuropatías familiares estén relacionadas con mutaciones de genes que codifican proteínas de la mielina.

Los principales tumores del nervio periférico son tumores benignos de las vainas neurales, neurofibromas y schwannomas

Los principales tumores del nervio periférico surgen de la vaina neural y se denominan **schwannomas** y **neurofibromas**. Son raros los tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (neurofibrosarcomas y schwannomas malignos).

Los **schwannomas**, que suelen ser tumores solitarios, pueden aparecer en cualquier nervio periférico. Son lesiones redondeadas, típicamente de 1-2 cm de diámetro al extirparías, formadas por células fusiformes con características de células de Schwann. Los schwannomas del octavo par craneal se denominan «neuromas del acústico» y pueden formar parte del síndrome de la neurofibromatosis 2 (véase pág. 422).

Los **neurofibromas**, que pueden ser solitarios o múltiples, son de tipo **nodular** o **plexiforme**. Los neurofibromas nodulares son tumores aislados que forman una masa bien delimitada, mientras que los neurofibromas plexiformes infiltran difusa y ampliamente los nervios, lo que hace muy difícil su extirpación quirúrgica. Los neurofibromas son tumores fusiformes o redondeados formados por células fusiformes que recuerdan a las células perineurales. Los neurofibromas plexiformes suelen aparecer como zonas reblandecidas y tumefactas mal delimitadas y están formados por nervios expandidos por una proliferación de células perineurales y de la matriz extracelular. En el síndrome de la neurofibromatosis 1 se ven múltiples neurofibromas (véase pág. 422).

Los tumores malignos de las vainas neurales pueden surgir *de novo* o por transformación maligna de un tumor benigno preexistente, generalmente en casos de nerofibromatosis. Se comportan igual que los sarcomas de partes blandas (que se estudian en el capitulo 22).

El neuroma postraumático es un fenómeno regenerativo que pretende la neoformación del axón

Cuando un nervio resulta seccionado, por traumatismo o cirugía, el extremo cortado desarrolla una cicatriz colágena al intentar regenerarse los axones. En la mayoría de los casos este proceso es asintomático, pero a veces el intento de regeneración crea un nódulo doloroso a la presión. Histológicamente, el nódulo está formado por colágeno, células de Schwann proliferadas y brotes de terminales axónicas. Este frecuente problema clínico, denominado **neuroma de amputación**, aparece a veces en los muñones de piernas amputadas y causa dolor cuando se emplea una prótesis del miembro.

La propia cicatriz colágena impide la regeneración eficaz de los axones a lo largo del nervio tras un traumatismo; tales lesiones deben ser extirpadas quirúrgicamente y los extremos del nervio anastomosados, a menudo intercalando un injerto nervioso, para hacer posible la reinervación.

ENFERMEDADES MUSCULARES

Las enfermedades musculares se dividen en tres grupos principales

En la clínica, la mayoría de las enfermedades musculares no neoplásicas se manifiestan por debilidad, atrofia o dolor muscular. Hay tres grupos principales.

Las **distrofias musculares** son enfermedades musculares hereditarias que generalmente producen degeneración progresiva. Se clasifican según el patrón hereditario, el tipo clínico de los grupos musculares afectados y cada vez más, según se van caracterizando los genes responsables, mediante técnicas de genética molecular.

Las **miopatías** son un grupo de enfermedades de etiología variada, pero que afectan de forma predominante al músculo. Hay cuatro subgrupos principales:

- Miopatías inflamatorias, en las que existe una inflamación muscular primaría, a menudo tratable (muy frecuentes).
- Miopatías secundarias, en las que un proceso patológico sistémico produce lesión muscular, a menudo tratable (frecuentes).
- Miopatías metabólicas, en las cuales un problema metabólico primario afecta intensamente a la función muscular (poco frecuentes).
- Miopatías congénitas, que se distinguen de las distrofias por ser generalmente no progresivas (raras).

Las enfermedades neurogénicas, especialmente las de los nervios periféricos o las neuronas motoras, producen atrofia secundaria del músculo esquelético.

PUNTOS CLAVE:
Músculo esquelético

- *El músculo esquelético está formado por fibras de músculo estriado, que pueden dividirse en dos subtipos principales. Las fibras de tipo 1 contienen mitocondrias abundantes y están especializadas para el metabolismo aerobio. Las fibras de tipo 2 contienen abundante glucógeno y están especializadas para el metabolismo anaeróbico. Los dos tipos de fibra se reconocen mediante histoquímica enzimática.*
- *Un músculo normal está formado por una mezcla de ambos tipos de fibras, distribuidas al azar.*
- *La inervación muscular se produce en las placas terminales motoras, que poseen receptores de acetilcolina en la superficie muscular.*

BIOPSIA MUSCULAR

La biopsia muscular es importante en ciertas enfermedades neuromusculares con signos clínicos de debilidad, atrofia muscular o dolor muscular (mialgias). Las dos principales técnicas de biopsia son la **biopsia-extirpación abierta** y la **biopsia percutánea con aguja**, que proporciona una muestra pequeña, pero que puede repetirse, de ser necesario.

La biopsia suele realizarse en los músculos vasto externo, deltoides o gastrocnemio. Dado que requiere técnicas especializadas, el estudio histológico de las biopsias musculares no se realiza en la mayoría de los laboratorios clínicos. La muestra debe ser transportada rápidamente al laboratorio en fresco. Entonces, la preservación por congelación instantánea en nitrógeno liquido permite realizar cortes histológicos y tinciones enzimáticas histoquímicas que permiten distinguir los tipos de fibras. El microscopio electrónico se emplea para detectar anomalías mitocondriales, así como los cambios estructurales que pueden producirse en algunas miopatías congénitas, por lo que algunas muestras deben ser fijadas inmediatamente en glutaraldehído.

ENZIMAS MUSCULARES

Al estudiar las enfermedades musculares es posible calcular el nivel de actividad de la necrosis de fibras musculares determinando el nivel sérico de la **creatinocinasa**. Esta enzima se halla en el músculo esquelético y es liberada a la sangre en las miopatías. Dado que existen varias isoenzimas de creatinocinasa, el cálculo de la enzima especifica de músculo da una cierta especificidad. La cifra de esta enzima sérica también aumenta con la necrosis del músculo cardiaco tras un infarto de miocardio.

El músculo esquelético posee un repertorio limitado de respuestas anatomopatológicas

La **atrofia de las fibras musculares** se produce como consecuencia, sobre todo, de falta de uso, isquemia, denervación, tratamiento esteroideo y desnutrición.

Puede afectar preferentemente a un subtipo de fibras, generalmente a las de tipo 2.

La **hipertrofia de las fibras musculares** se produce para compensar la pérdida o atrofia de otras fibras musculares por un proceso patológico.

Los **cambios en la distribución de tipos de fibras** se detectan mediante tinción histoquímica. Suelen asociarse a cambios de la inervación muscular, con distribución de las fibras musculares en grupos, en vez de seguir un patrón en «tablero de ajedrez».

La **necrosis muscular** suele afectar a fibras aisladas y se observa en muchas de las miopatías primarías. Con menor frecuencia pueden sufrir necrosis áreas grandes, generalmente por vasculopatía dc los principales vasos.

La **fagocitosis de las fibras musculares muertas** por macrófagos se produce tras la necrosis.

Puede producirse una **regeneración de fibras de músculo esquelético** a partir de la población de células madre musculares (células satélite).

La **fibrosis**, generalmente acompañada de infiltración por tejido adiposo, se produce tras la organización de grandes zonas de necrosis, además de ser el resultado final de la necrosis de células aisladas, y es típica de muchos tipos de distrofia muscular.

La **inflamación primaria** se produce en las miopatías inflamatorias.

Dado que el músculo esquelético tiene un número limitado de respuestas, el diagnóstico histológico de miopatía se basa en el estudio de la combinación de diferentes tipos de respuesta anatomopatológica. Las miopatías pueden dividirse en dos grupos principales, según su anatomopatología. En las **enfermedades distróficas** y **miopáticas** existe hipertrofia y atrofia de fibras, con degeneración de fibras aisladas, necrosis y fagocitosis. La fibrosis es variable.

En las **enfermedades neurogénicas**, la atrofia afecta a grupos de fibras, con hipertrofia compensadora del resto de las fibras. Mediante unas tinciones histoquímicas suele verse agrupamientos de ambos tipos de fibras.

Las miopatías congénitas son una de las causas de hipotonía en la infancia

Las miopatías congénitas suelen producir en niños hipotonía (síndrome del bebé blando) o debilidad muscular. La mayoría de las miopatías congénitas se denominan según las anomalías estructurales observadas en la biopsia muscular; por ejemplo, enfermedad del núcleo central, miopatía de cuerpos de nemalina, miopatía miotubular, desproporción congénita de los tipos de fibras. Generalmente no son progresivas, lo que las distingue de las distrofias musculares. Su herencia es variable, y se corren tipos esporádicos y hereditarios. Aunque muchos tipos son compatibles con una esperanza de vida prolongada, otros pueden producir discapacidades por deformidades esqueléticas secundarias o afectación de la musculatura respiratoria.

Tipo de distrofia	Herencia	Músculos afectados en las fases iniciales
Tipo Duchenne	Recesiva ligada a X	Cintura pélvica
Tipo Becker	Recesiva ligada a X	Cintura pélvica
Tipo cinturas	Autosómica recesiva	Cintura pélvica
Facioescapulohumeral	Dominante	Facies, cintura escapular y brazo
Escapulohumeral	Autosómica recesiva	Cintura escapular y brazo
Oculofaríngea	Dominante	Músculos oculares externos y faringe
Distrofia miotónica	Dominante	Facies, músc. resp. y miembros

Fig. 19.42 Distrofias musculares.

Las distrofias musculares son enfermedades degenerativas y progresivas del músculo genéticamente determinadas

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades degenerativas del músculo genéticamente determinadas. Anatomopatológicamente se caracterizan por destrucción de células musculares aisladas a lo largo de un período de tiempo prolongado, con regeneración de fibras y desarrollo de fibrosis. Las distrofias musculares se clasifican según los grupos musculares afectados, su tipo de herencia (*fig. 19.42*) y, cada vez más, según anomalías moleculares genéticas de reciente identificación. Últimamente se ha observado que el diagnóstico de las distrofias musculares también por su patrón de afectación muscular es poco fiable, puesto que distintas enfermedades musculares pueden manifestarse de forma idéntica.

La distrofia de Duchenne es la forma más frecuente de distrofia muscular en la infancia

La distrofia de Duchenne es una enfermedad recesiva ligada a X, por tanto afecta exclusivamente a varones. Se debe a una mutación del gen que codifica la **distrofina**, proteína que normalmente anda la membrana celular de las fibras musculares a la matriz extracelular. La ausencia de esta proteína hace que las fibras se rompan con las contracciones repetidas.

El inicio clínico de la enfermedad se produce en la primera infancia. Los niños afectados presentan debilidad muscular con cifras altas de creatininocinasa sérica (secundarias a necrosis) e hipertrofia de gemelos (debido a sustitución grasa del músculo). El pronóstico de esta enfermedad es muy malo y la mayoría de los enfermos mueren con menos de 20 años. También afecta al músculo cardiaco, donde causa una miocardiopatía.

Histológicamente se observa necrosis de fibras musculares, fagocitosis de fibras muertas y sustitución del músculo por tejido fibroso y adiposo. La inmunotinción para distrofina revela su ausencia de las fibras (*fig. 19.43*). El análisis molecular genético del gen de la distrofina ayuda a realizar el diagnóstico.

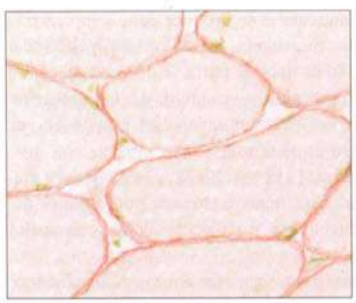


Fig. 19.43 Alteraciones de la distrofina. Músculo teñido para distrofina (marrón). En la distrofia de Duchenne no se teñiría por no producirse la proteína. En la distrofia de Becker la tinción es menor o parcheada.

Patología molecular de la distrofia de Duchenne

La base molecular del trastorno es una mutación en un gen muy largo del brazo corto del cromosoma X, que codifica la proteína **distrofina**. Esta proteína ancla el citoesqueleto de actina de las fibras musculares esqueléticas de la membrana basal a través de una glucoproteína compleja de membrana. La distrofina es una proteína larga y cilíndrica. Uno de los extremos de la distrofina se enlaza a la glucoproteína de membrana y el otro a la actina, con una región intermedia cilíndrica.

Diversas mutaciones producidas en el gen de la distrofina dan lugar en consecuencia a diferentes grados de intensidad de la enfermedad muscular.

Las mutaciones que producen cambios importantes del gen provocan ausencia completa de producción de distrofina, y la presentación de una distrofina de Duchenne grave.
Las mutaciones que producen alteraciones de las zonas de ligazón con la membrana o con la actina hacen que el anclaje sea defectuoso.
Las mutaciones de la región cilíndrica central permiten el anclaje del músculo a la membrana basal, y causan un tipo más leve de distrofia, la denominada **distrofia de Becker**.

La ausencia completa de distrofina en la distrofia de Duchenne grave significa que las fibras mal ancladas se rompen por sí solas al contraerse repentinamente, con entrada de calcio libre en las células musculares, lo que provoca muerte celular y necrosis de la fibra.

La distrofia miotónica es una enfermedad autosómica dominante

La distrofia miotónica es la miopatía hereditaria más frecuente en adultos, ya que afecta a 1 de cada 8000 individuos. Se caracteriza por debilidad muscular, miotonía (incapacidad para relajar los músculos) y varios síntomas no musculares, como cataratas y alopecia frontal en varones, miocardiopatía y retraso intelectual. Los pacientes presentan también ovillos neurofibrilares similares a los que se ven en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer (véase pág. 417) con la edad. Se hereda de forma autosómica dominante y suele manifestarse en la adolescencia, con debilidad facial y paresia distal en los miembros. La muerte suele deberse a la afectación de los músculos respiratorios.

El gen de la distrofia miotónica se localiza en el cromosoma 19 y codifica una proteinocinasa (véase cuadro rosa adyacente). Histológicamente, los músculos afectados presentan alteraciones del tamaño de las fibras, con necrosis de éstas, núcleos internos abundantes y sustitución por tejido fibroadiposo.

Patología molecular de la distrofia miotónica

La distrofia miotónica es una enfermedad neuromuscular autosómica dominante. Su gen se localiza en el cromosoma 19; la mutación corresponde a una secuencia inestable de repeticiones del trinucleótido CTG en el gen de una proteinocinasa dependiente de AMPc. No se conoce el mecanismo por el que esta mutación origina la miotonía.

La longitud de las repeticiones de CTG varía en los miembros de la familia afectados y generalmente aumenta generación tras generación, al mismo tiempo que aumenta la gravedad de la enfermedad. En esto consiste la **anticipación**, debido a la cual la enfermedad es más grave en generaciones posteriores de una misma familia, a consecuencia del aumento progresivo de tamaño de la expansión genética. La distrofia miotónica congénita, enfermedad grave del recién nacido, se hereda sólo a través de la madre.

Los pacientes con síndrome de las cinturas pueden tener varias enfermedades

Los pacientes con debilidad de la cintura pélvica y los músculos proximales de las piernas, o de la cintura escapular y los músculos proximales del brazo, se dice que padecen el **síndrome de las cinturas**. Tras ser estudiados, la mayoría de los pacientes con este patrón clínico de debilidad sufren una miopatía metabólica o neurogénica, o una distrofia de Becker de instauración tardía. Otros casos presentan una verdadera distrofia muscular de las cinturas, que se asocia a varios patrones de herencia distintos, y cuya naturaleza molecular es hasta ahora desconocida.

La debilidad facioescapulohumeral puede deberse a varias enfermedades

La distrofia muscular facioescapulohumeral se caracteriza por paresia de los músculos de la cara y el hombro, y su progresión clínica es lenta. Suele comenzar en la tercera década. Todos los casos con este tipo de paresia deben ser estudiados, ya que pueden ser secundarios a diversos trastornos metabólicos, inflamatorios, neurogénicos y miopáticos.

Las miopatías inflamatorias son enfermedades con una respuesta inmunológica anormal subyacente

Las miopatías inflamatorias se caracterizan por una inflamación primaria del músculo, con necrosis de fibras. El infiltrado inflamatorio está formado principalmente por células T y monocitos, como parte de una respuesta autoinmune normal. Hay tres tipos de miopatía inflamatoria.

La **polimiositis** se manifiesta clínicamente por debilidad de los músculos proximales de los miembros y de los músculos faciales, acompañados de ptosis y disfagia. Aunque no se conoce el estímulo desencadenante de la enfermedad, se han hallado asociaciones clínicas claras, sobre todo con conectivopatías como LES, enfermedad reumatoide o esclerodermia (véase cap. 23). La polimiositis también puede ser una manifestación no metastásica de neoplasias malignas, en cuyo caso puede formar parte del síndrome clínico de la dermatomiositis, en el que la miopatía se acompaña de un exantema cutáneo típico.

La biopsia muscular muestra infiltración linfocitaria del músculo con necrosis de fibras. La enfermedad puede responder al tratamiento inmunosupresor con esteroides o azatioprina.

La **miositis con cuerpos de inclusión** es clínicamente similar a la polimiositis, pero afecta sobre todo a ancianos. La biopsia muscular muestra inflamación del músculo, necrosis de fibras y presencia de vacuolas e inclusiones filamentosas en las fibras (visibles al microscopio electrónico). El diagnóstico de esta enfermedad es importante, ya que es lentamente progresiva y responde mal al tratamiento inmunosupresor.

La **sarcoidosis** puede afectar al músculo, pero es relativamente rara en relación en otras miopatías inflamatorias.

Las miopatías secundarias y metabólicas son frecuentes en la consulta médica

Enfermedades musculares secundarias a otras sistémicas o a alteraciones metabólicas se ven con frecuencia en la consulta médica. Hay muchos tipos diferentes, por nos ceñiremos a los más frecuentes en la clínica.

La **miopatía atrófica de fibras de tipo 2** es el hallazgo anatomopatológico más frecuente en biopsias de pacientes con debilidad muscular. Se produce una necrosis selectiva de las fibras tipo 2, que puede detectarse con tinciones histoquímicas. Esta forma de afectación muscular es inespecífica y puede ser secundaria a diversos problemas, especialmente neoplasias malignas, administración de esteroides, enfermedad de Cushing, enfermedades del tiroides y conectivopatías.

Las **miopatías endocrinas** son una asociación de debilidad y atrofia muscular con una alteración endocrina. La principal causa es el exceso de corticosteroides (terapéutico o por enfermedad de Cushing), que produce atrofia de fibras de tipo 2. Lo mismo puede ocurrir en enfermedades del tiroides.

Las **miopatías carcinomatosas** son una asociación de debilidad y atrofia muscular con neoplasias generalizadas. El tumor puede causar alteraciones musculares no metastásicas, como miopatía atrófica de fibras de tipo 2, desarrollo de polimiositis o dermatomiositis, o denervación secundaria a neuropatía paraneoplásica.

La **miopatía mitocondrial** se debe a anomalías genéticas hereditarias que afectan a la función mitocondrial. Esta enfermedad pueden deberse a alteraciones mitocondriales (herencia materna) o nucleares genéticas (herencia mendeliana). Son síndromes caracterizados por debilidad muscular, especialmente de los músculos extraoculares, con o sin otras alteraciones neurológicas y metabólicas. La biopsia muscular muestra mitocondrias pleomorfas anormales, a menudo con inclusiones cristalinas visibles al microscopio electrónico (*fig. 19.44*). El análisis genético molecular puede mostrar anomalías del germen mitocondrial, pero las causas genéticas nucleares aún no se conocen. Actualmente se considera una causa importante y frecuente de que pueda comenzar a cualquier edad.

Las **glucogenosis** pueden afectar al músculo. Los dos tipos principales de glucogenosis que afectan al músculo son el déficit de maltasa ácida (tipo 2) y la enfermedad de McArdle (déficit de miofosforilasa, tipo 5). Ambas pueden diagnosticarse con la biopsia muscular.

ENFERMEDADES MUSCULARES NEUROGÉNICAS

Los trastornos neurogénicos pueden manifestarse en forma de enfermedades musculares

Clínicamente, la debilidad muscular puede ser producida por la denervación causada por enfermedades de los nervios periféricos o de las células del asta anterior. La denervación es fácil de reconocer en la biopsia muscular, ya que provoca atrofia de grandes grupos de fibras. Si se produce una reinervación, la distribución aleatoria normal de las fibras de tipo 1 y tipo 2 es sustituida por grandes grupos de un solo tipo de fibras, lo que se denomina **agrupamiento por tipo de fibras**.

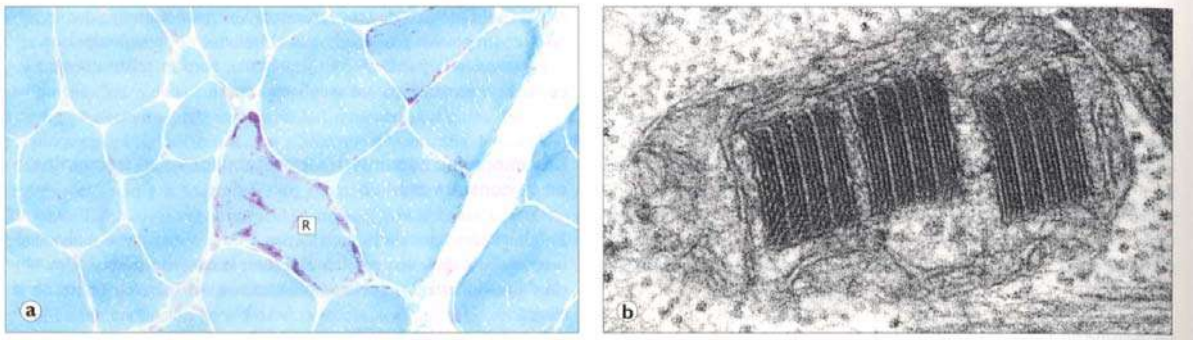


Fig. 19.44 Miopatía mitocondrial.
(a) Tinción tricrómica.
(b) Microscopia electrónica.
En el músculo afectado (a) se observan grupos de mitocondrias con el microscopio óptico, que se tiñen de rojo con tinciones especiales, por lo que se conocen como «fibras rojas irregulares» (**R**). La ultraestructura (b) suele mostrar inclusiones cristalinas en las mitocondrias, denominadas «inclusiones en aparcamiento» por su forma de ordenarse.

La atrofia muscular espinal es una degeneración hereditaria de las neuronas motoras espinales

Las atrofias musculares espinales (AME) constituyen el **segundo trastorno autosómico recesivo más frecuente**, después de la fibrosis quística. La enfermedad se manifiesta por debilidad y atrofia muscular debido a la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal, que va seguida de denervación muscular. La herencia es autosómica recesiva y se transmite por un gen defectuoso localizado en el cromosoma 5. Según la edad de inicio y la gravedad, se distinguen tres cuadros clínicos, que parecen deberse a distintas mutaciones del gen.

En la **enfermedad de Werdnig-Hoffman**, tipos I y II, el niño está «fláccido» al nacer. En su forma aguda y grave, los niños afectados suelen morir durante el primer año de vida; la forma intermedia tiene una supervivencia mayor. La biopsia muscular muestra grandes grupos de fibras musculares anormalmente pequeñas que nunca han estado inervadas (*fig. 19.45*).

El **síndrome de Kugelberg-Welander**, tipo III, es una forma más leve de AME infantil que comienza en los primeros 2 meses de la vida. Los niños afectados presentan debilidad de los músculos proximales de los miembros, con deterioro lento y progresivo. La biopsia muscular muestra grandes grupos de fibras atróficas en relación con la denervación.

Las **atrofias musculares espinales de comienzo precoz y tardío** son raras y se manifiestan a mayor edad, con debilidad de cinturas. La herencia es dominante, no ligada al cromosoma 5. Deben distinguirse de otras causas de síndrome de las cinturas. La biopsia muscular muestra signos de atrofia neurogénica, con un agrupamiento de los tipos de fibras típico de la reinervación.

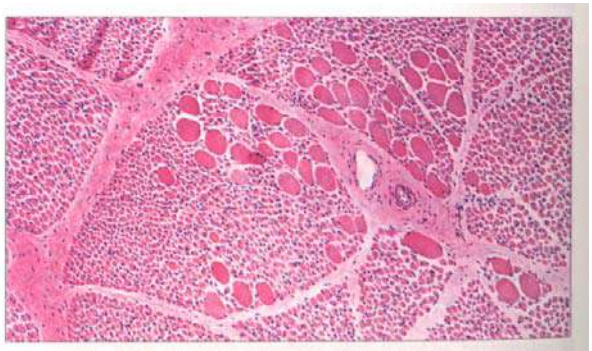


Fig. 19.45 Atrofia muscular espinal.
En la biopsia, grandes áreas musculares están formadas por minúsculas fibras no inervadas, que contrastan con las fibras más grandes, teñidas de rosa, que están inervadas.

TRASTORNOS FUNCIONALES MUSCULARES

La miastenia grave es una enfermedad autoinmune producida por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina

La miastenia grave es una enfermedad caracterizada por debilidad muscular, ptosis y disfagia. El principal diagnóstico diferencial es el de una miopatía inflamatoria, que puede presentar los mismos síntomas clínicos. Es una enfermedad autoinmune secundaria a la formación de autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina localizado en la membrana postsináptica de las placas terminales motoras musculares.

Estos anticuerpos impiden la transmisión sináptica al bloquear los receptores.

El diagnóstico puede realizarse mediante un tratamiento de prueba con un fármaco anticolinesterásico de acción corta, que aumenta la concentración de acetilcolina en la brecha sináptica, haciendo posible la transmisión.

Es importante la asociación entre esta enfermedad y el timo. Alrededor del 25% de los casos presentan un timoma (véase pág. 234) y otros una hiperplasia tímica. La timectomía puede mejorar la miastenia en algunos casos.

Con el microscopio óptico no se observa ninguna alteración patológica específica en la biopsia muscular.

Enfermedades producidas por alteraciones del transporte iónico en los músculos

Se ha demostrado que varias enfermedades musculares son secundarias a alteraciones del transporte iónico a través de las membranas musculares. Los síndromes principales se manifiestan por ataques bruscos y reversibles de parálisis y flacidez (**parálisis periódica**), relajación anormal de los músculos (**miotonía**) o **fatigabilidad**.

La **parálisis periódica hipopotasémica** es más frecuente en mujeres adultas. Los episodios de parálisis se producen típicamente al caminar por la mañana y pueden durar varias horas. Se produce una disminución del nivel sérico de potasio a 2-2.5 mmol/l. Las investigaciones sugieren un trastorno de los conductos de potasio sensibles a ATP en estos países.

La **parálisis periódica hiperpotasémica** es más frecuente en la infancia y la adolescencia. Las crisis son precipitadas por el reposo tras un período de ejercicio, pero son de corta duración (1-2 horas). Se produce un aumento de potasio sérico 5-7 mmol/l durante la crisis. La mayoría de los pacientes desarrollan con el tiempo una debilidad muscular constante. Este síndrome se debe a mutaciones del gen de la subunidad α del conducto de Na^+ del músculo esquelético, localizado en el cromosoma 17.

La **paramiotonía congénita** (**PC**) es un trastorno muscular no progresivo, autosómico dominante, caracterizado por rigidez, inducido por el frío, seguido de debilidad muscular. Esta debilidad es producida también por una disfunción del conducto de sodio de las fibras musculares, debido a una mutación del gen del conducto de sodio localizado en el cromosoma 17. Por tanto, la paramiotonía congénita y la parálisis periódica hiperpotasémica se deben a mutaciones alélicas en el mismo locus.

La **miotonía generalizada autosómica recesiva (enfermedad de Becker)** y la **miotonía congénita autosómica dominante** (**enfermedad de Thomsen**) se caracteriza por una rigidez dela musculatura esquelética que se manifiesta por la hiperexcitabilidad de la membrana muscular y la dificultad para la relajación. Estas enfermedades se deben a una hiperexcitabilidad de la membrana muscular provocada por una mutación del gen de una proteína del conducto del cloruro del músculo esquelético, localizado en el cromosoma 7. El transporte iónico alterado dificulta la relajación muscular.

El **síndrome miasténico de Lambert-Eaton** (**SMLE**) se caracteriza por fatigabilidad anormal. Se trata de un trastorno autoinmune de la trasmisión neuromuscular, frecuente en pacientes con cáncer de pulmón. Los anticuerpos se unen a los conductos de calcio dependientes del voltaje presináptico en las terminales nerviosas motoras, y producen alteración funcional. Esto, a su vez, disminuye la liberación de acetilcolina en respuesta a la estimulación nerviosa. Las células del carcinoma bronquial de células pequeñas expresan conductos de calcio, lo que sugiere que la producción de autoanticuerpos es desencadenada por estos antígenos tumorales.

La **hipertermia maligna** es un trastorno hereditario en el cual la exposición a ciertos fármacos, especialmente los utilizados en la anestesia, produce una contracción muscular permanente. La enfermedad se debe a defectos del gen que codifica un conducto liberador del retículo sarcoplásmico denominado receptor de rianodina; la rianodina es un ligando artificial que se une a este conducto. La mutación de este gen también puede producir una de las miopatías congénitas, la enfermedad del núcleo central. Algunos pacientes con debilidad muscular y timoma poseen autoanticuerpos frente al receptor de rianodina, y simulan una miastenia grave.

20

PATOLOGÍA OCULAR

El ojo, cuya anatomía se muestra en la *figura 20.1,* está diseñado para enfocar la luz sobre los fotorreceptores especializados de la retina. Las enfermedades oculares son frecuentes y a menudo se ven en la consulta de medicina general. Pueden deberse a todo tipo de causas. Numerosas enfermedades sistémicas producen trastornos oculares importantes.

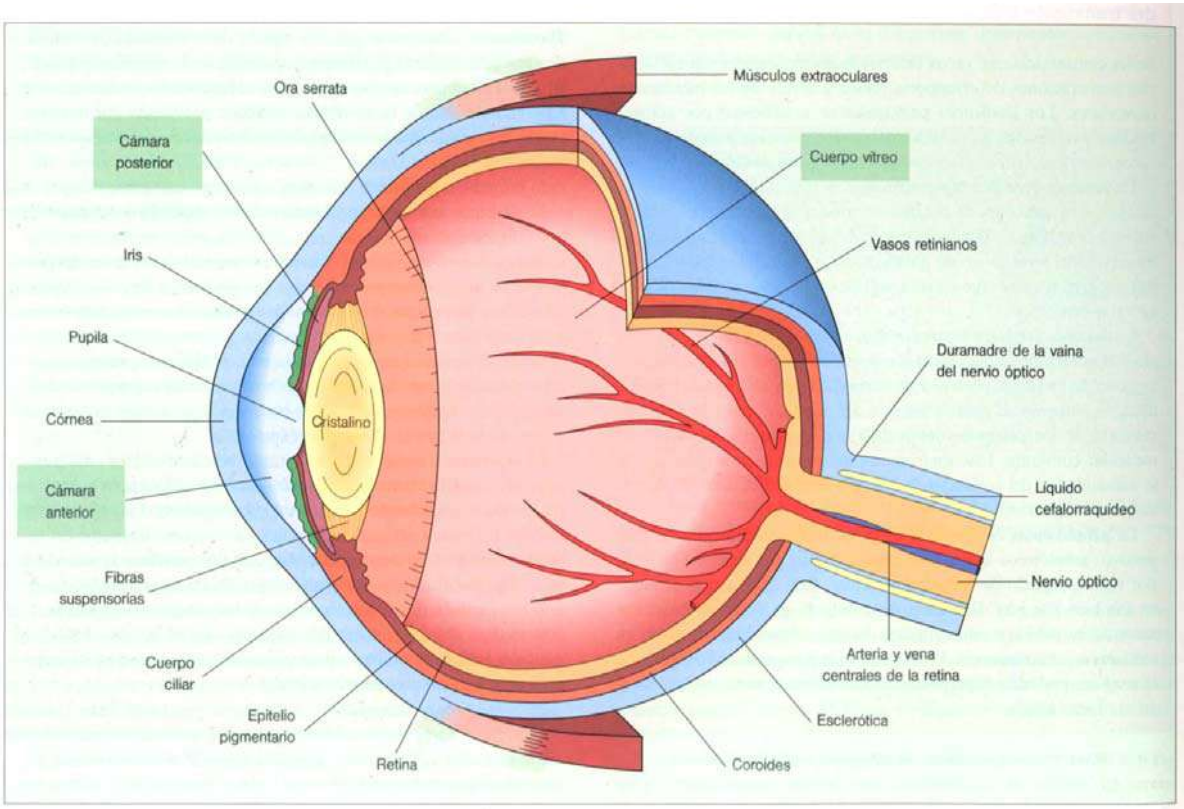


Fig. 20.1 Anatomía normal del ojo.
Las cámaras anterior y posterior están llenas de humor acuoso y se sitúan por delante del cristalino. El cuerpo vítreo no es simplemente un líquido gelatinoso, sino un tejido conectivo especializado.

ENFERMEDADES DE PÁRPADOS, CONJUNTIVA Y CÓRNEA

Las enfermedades inflamatorias y neoplásicas del párpado son frecuentes

La *figura 20.2* muestra la estructura del párpado. La placa tarsal es una lámina colágena dura donde se localizan las glándulas de Meibomio, de tipo sebáceo. En relación con las pestañas, se encuentran glandulares menores. La conjuntiva, que es un epitelio cilíndrico de dos capas que contiene células calciformes secretoras de moco, reviste los párpados (conjuntiva palpebral) y cubre la parte anterior del globo ocular (conjuntiva bulbar) hasta el límite con el epitelio corneal (limbo).

Las enfermedades de párpados y conjuntiva son extremadamente frecuentes, y varían desde infecciones autolimitadas hasta tumores malignos.

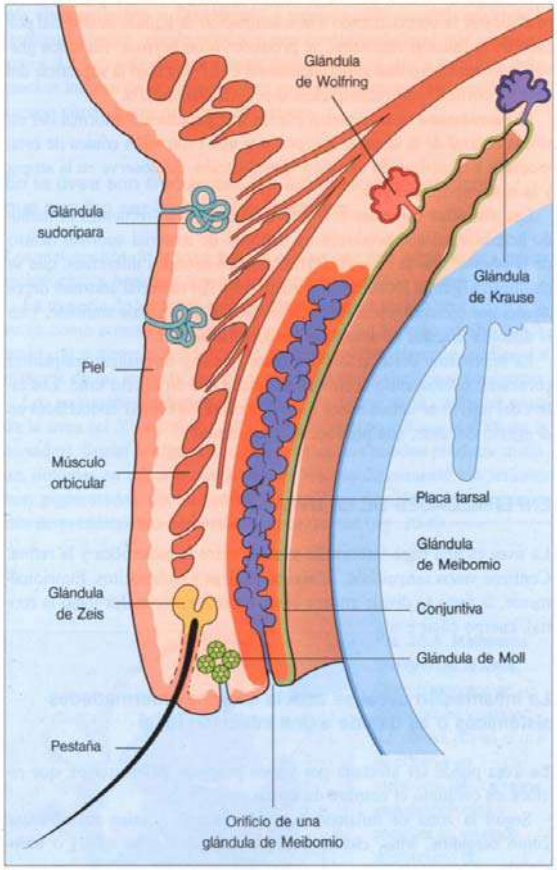


Fig. 20.2 Anatomía normal del párpado.
El párpado contiene glándulas de Meibomio, que pueden inflamarse y formar un chalazion. Pueden formarse quistes a partir de cualquiera de los anejos cutáneos o glándulas mucosas.

La obstrucción e infección de una glándula de Meibomio produce tumefacción e inflamación aguda de la glándula afectada. Un calacio es una tumefacción firme del párpado, que protruye bajo la conjuntiva palpebral (véase *fig. 20.6a)*. Se debe a la rotura de una glándula de Meibomio y consiste histológicamente en una respuesta inflamatoria crónica histiocitaria de cuerpo extraño frente a un material rico en lípidos derivado de la glándula destruida (*fig. 20.3*).

La conjuntiva es afectada con frecuencia por infecciones que producen **conjuntivitis**. Los adenovirus de tipos 3 y 7 causan conjuntivitis folicular, mientras que los de tipos 8 y 19 causan queratoconjuntivitis epidémica. La conjuntivitis alérgica es frecuente en la alergia a pólenes. La conjuntivitis bacteriana puede deberse también a *Haemophilus* o, rara vez, a una infección neonatal por gonococo. La inflamación granulomatosa de la conjuntiva puede deberse a varias enfermedades, especialmente sarcoidosis (véase pág. 504) y TB, y puede producirse en alergias como la fiebre del heno. La afectación cutánea del párpado por *molluscum contagiosum* da lugar a las típicas lesiones umbilicadas (véase pág. 455).

La proliferación del tejido conectivo subepitelial produce **pinguéculas**, que son pequeñas zonas amarillentas de engrosamiento de la conjuntiva bulbar. Se deben a la exposición continua a estímulos ambientales como sol, viento y polvo, y su incidencia aumenta con la edad. Un área similar que sobrepasa el limbo corneal se denomina **pterigión**.

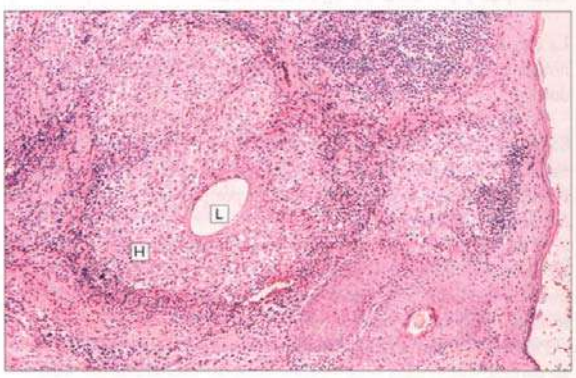


Fig. 20.3 Calacio.
El calacio consiste en una respuesta inflamatoria histiocitica (**H**) frente a material lípido (**L**) liberado de glándulas de Meibomio lesionadas.

En los párpados aparecen varios tumores y quistes. Los principales tumores del párpado derivan de la piel y los anejos cutáneos, y son histológicamente similares a los de otras zonas de la piel. Pueden formarse quistes debido a la obstrucción y dilatación de anejos cutáneos y glándulas menores del párpado.

- Los **xantelasmas** son placas amarillentas que aparecen en la piel alrededor de los párpados y consisten en grupos de histiocitos llenos de lípidos en la dermis. Los xantelasmas pueden asociarse a estados hiperlipidémicos.
- Los **nevos melanocíticos conjuntivales** son el tumor más frecuente de la conjuntiva. Se clasifican de forma similar a los cutáneos (véase pág. 466).
- Los **papilomas conjuntivales** son lesiones benignas, polipoides y rojizas que surgen en la conjuntiva palpebral o bulbar; algunas son de etiología viral.
- Los **carcinomas basocelulares** son tumores frecuentes que afectan a la piel del párpado hasta el borde palpebral (véase *fig. 20.6c*). Son localmente invasivos e idénticos a los que aparecen en otros lugares.
- Los **carcinomas epidermoides** surgen de la piel del párpado o, con menor frecuencia, de la conjuntiva, donde pueden ser precedidos por carcinomas intraepiteliales.
- Los **melanomas malignos** pueden aparecer en la conjuntiva o en la piel del párpado. Hay lesiones intraepiteliales e invasivas, similares a las descritas en la piel (véase pág. 467).
- Los **carcinomas de las glándulas sebáceas** son tumores raros pero muy malignos que surgen de las glándulas de Meibomio.

Las enfermedades corneales producen con frecuencia cicatrices y pérdida de agudeza visual

La córnea está recubierta por un epitelio de tipo escamoso no queratinizado y formada por un estroma que presenta un revestimiento endotelial.

El endotelio es fundamental para la función corneal normal, ya que bombea activamente liquido hacia fuera del estroma corneal. Este último consta de capas paralelas muy bien organizadas de colágeno. El depósito de colágeno anormal se caracteriza por producir una cicatriz opaca denominada **leucoma**.

El **arco senil**, que consiste en una banda blancoamarillenta en el borde corneal, se debe a una acumulación de lípidos entre las láminas estromales corneales. Es normal con la edad, pero en pacientes jóvenes se asocia a hiperlipidemia.

Puede producirse una **metaplasia escamosa** en la superficie del epitelio corneal, que origina opacificación corneal. Esta alteración suele ser secundaria a la falta de lubricación normal por las lágrimas, como sucede, por ejemplo, en los síndromes de ojo seco o en enfermedades que impiden al párpado cubrir la córnea. También puede estar causado por un déficit de vitamina A.

Las principales enfermedades de la córnea producen cambios estructurales que causan opacificación y disminución de la agudeza visual.

Los **traumatismos leves** de la córnea pueden producir pérdida dolorosa del epitelio superficial, denominada **abrasión corneal**. Pueden complicarse con una infección secundaria, pero en la mayoría de los casos cura con regeneración total.

Los **trastornos infecciosos o inflamatorios** de la córnea, que se denominan, en conjunto, queratitis, pueden producir cicatrices y, por consiguiente, opacificación. La infección suele ser por virus (*Herpes simplex*), *Chlamydia trachomatis* (causante del tracoma) y bacterias.

El **edema corneal** se debe a pérdida o lesión del endotelio corneal. Al opacificarse la córnea debido a la acumulación de líquido intersticial por fallo de la función endotelial, se produce visión borrosa. En casos graves se forman ampollas extremadamente dolorosas bajo la superficie del epitelio corneal, con cicatrización superficial secundaria.

El **queratocono** se caracteriza por un adelgazamiento anormal del estroma central de la córnea, que provoca una protrusión cónica de ésta, asociada a cicatrización central y opacificación. Se observa en la atopia y la conjuntivitis alérgica.

Las **distrofias corneales** son enfermedades poco frecuentes (a menudo hereditarias) que producen un depósito de material anormal dentro de la córnea, que la opacifica. Hay muchos subtipos diferentes, que se clasifican según la localización y naturaleza del material anormal depositado; por ejemplo, en la distrofia en celosía se acumula amiloide, y en la distrofia macular se acumulan mucopolisacáridos.

Es importante destacar la posibilidad que hay de realizar trasplantes corneales, sustituyendo la córnea lesionada por un injerto sano. Los fallos del injerto se deben sobre todo a pérdida de células endoteliales en el injerto donante, que produce edema corneal.

ENFERMEDADES DE LA ÚVEA

La úvea es una capa intermedia situada entre la esclerótica y la retina. Contiene vasos sanguíneos, células conectivas y melanocitos. Funcionalmente, la úvea se divide en tres áreas especiales: coroides (bajo la retina), cuerpo ciliar e iris.

La inflamación uveal se asocia a varias enfermedades sistémicas o es debida a una infección local

La úvea puede ser afectada por varios procesos inflamatorios, que reciben en conjunto el nombre de **uveítis**.

Según la zona de inflamación predominante, pueden manifestarse como **coroiditis**, **iritis**, **ciclitis** (inflamación del cuerpo ciliar) o **iridociclitis**.

En los casos en los que todas las áreas están afectadas, nos encontramos ante una **uveítis generalizada**.

La uveítis es una de las enfermedades que dan lugar a un ojo doloroso, rojo e inflamado de forma aguda. Histológicamente hay una inflamación linfocítica y, a veces, granulomatosa de la úvea. En la **iritis** esto produce exudados en el humor acuoso, visibles en forma de «precipitados queratíticos». En la **coroiditis**, el exudado inflamatorio puede producir desprendimiento de retina, mientras que la destrucción inflamatoria de la capa pigmentaria de la retina produce una degeneración de los fotorreceptores suprayacentes, que normalmente dependen de esa capa para su mantenimiento.

La uveitis puede deberse a varios procesos patológicos, siendo los más frecuentes un **mecanismo inmunológico** y otras enfermedades sistémicas como sarcoidosis, enfermedad reumatoide, espondilitis anquilopoyética, síndrome de Reiter y enfermedad intestinal inflamatoria. La infección por **citomegalovirus** o ***Toxoplasma,*** a menudo como complicación de la inmunosupresión, puede producir una coroiditis intensa que causa ceguera. La larva de ***Toxocara canis*** puede llegar al ojo y producir inflamación intensa de la coroides, con extensión a retina (**coriorretinitis**) y cuerpo vítreo, hasta provocar la ceguera.

En la úvea son frecuentes los tumores melanocíticos, que pueden ser benignos o malignos

Los melanocitos de la úvea son las células que dan lugar tanto a nevos melanocíticos benignos como a melanomas malignos oculares.

La mayoría de los **nevos melanocíticos benignos** surgen en el iris y aparecen como zonas de pigmentación anormal. Su aspecto cambia a menudo con el tiempo, por lo que el paciente solicita atención médica. La mayoría de las lesiones son proliferaciones de melanocitos fusiformes.

Los **melanomas malignos** del ojo pueden aparecer eh cualquier parte de la úvea (el 5% en el iris, el 10% en el cuerpo ciliar y el 85% en la coroides). Según el lugar de origen, los tumores pueden producir distintos síntomas en relación con la visión. Macroscópicamente son lesiones muy pigmentadas, por lo general de 1 a 2 cm de diámetro, que provocan desprendimiento de la retina suprayacente (*fig. 20.4*).

Hay dos patrones histológicos principales de melanoma ocular:

1. Los **melanomas de células fusiformes** suelen presentar escaso pleomorfismo y pocas mitosis, y se localizan generalmente en el globo ocular. Si se extirpan completamente, la supervivencia a los 10 años es de alrededor del 90%.
2. Los **melanomas epitelioides** están formados por células grandes con pleomorfismo y abundantes mitosis. Este tipo se asocia a una supervivencia del 35% a los 10 años y a menudo se encuentra invasión orbitaria en el momento del diagnóstico.

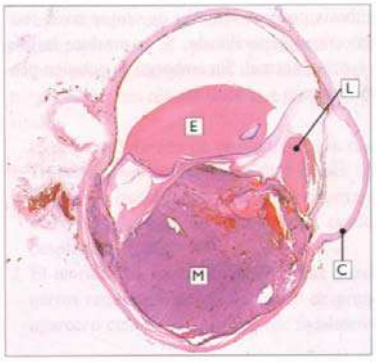


Fig. 20.4 Melanoma maligno de la úvea. Corte histológico de un globo ocular (cristalino (**L**), córnea (**C**) en el que se observa un melanoma (**M**). La retina está desprendida y presenta un exudado subretiniano (**E**).

Los melanomas oculares se extienden directamente a la órbita o dan metástasis sistémicas por vía hematógena. La posible aparición de metástasis mucho después de la extirpación del melanoma es un hecho bien conocido.

ANOMALÍAS DEL CRISTALINO

La luxación del cristalino puede ser de origen espontáneo o traumático

El cristalino está normalmente suspendido por las fibras de la zónula ciliar, formadas por una proteína, la fibrilina, y adherido al cuerpo ciliar. Al producirse una luxación del cristalino, que puede ser espontánea o traumática, el cristalino se desplaza de su posición normal. En la luxación anterior, el cristalino cae hacia delante, obstruye la pupila y produce glaucoma agudo (véase pág. 443). En la luxación posterior, el cristalino cae hacia atrás, en el cuerpo vítreo, con pérdida de la agudeza visual.

La luxación espontánea es frecuente en el síndrome de Marfan, producido por una mutación de uno de los genes de la fibrilina.

La luxación traumática se produce en traumatismos penetrantes y no penetrantes (véase pág. 446).

Las cataratas, que son zonas de opacificación del cristalino, tienen muchas causas

El cristalino normal está formado por una cápsula, células epiteliales propias del cristalino y una masa central de células densamente agrupadas que han perdido sus núcleos y contienen proteínas transparentes muy estables, denominadas «cristalinas». Al formarse la catarata se produce una degeneración de las cristalinas, que se opacifican. Aparecen cambios estructurales en el cristalino, con glóbulos hialinos, licuefacción y calcificación focal. El material

degenerado del cristalino puede pasar al humor acuoso, donde es fagocitado por macrófagos y puede bloquear la red trabecular, con aparición de un glaucoma de ángulo abierto secundario (véase pág. 445).

Se cree que la principal causa de cataratas es una alteración metabólica de la nutrición del cristalino, que se realiza mediante difusión a partir del humor acuoso. Existen varios factores predisponentes. Las cataratas más frecuentes son las que aparecen con la edad (cataratas seniles). Son factores predisponentes para la formación de cataratas traumatismos, diabetes mellitus, tratamiento corticoide, inflamaciones del globo ocular (p. ej., uveítis), glaucoma e irradiación ocular. Pueden aparecer cataratas congénitas tras una infección intrauterina por rubéola.

ENFERMEDADES DE LA RETINA Y EL VÍTREO

Las enfermedades de la retina son principalmente de etiología inflamatoria, vascular o degenerativa

La retina es la capa neural especializada del ojo. Contiene los fotorreceptores (bastones y conos), que detectan la luz, y las interneuronas, que integran los estímulos aferentes hacia las células ganglionares de la re-tina (que dan lugar a los axones del nervio óptico). Los extremos de los fotorreceptores retinianos se sitúan en el epitelio pigmentario de la úvea, que proporciona los nutrientes metabólicos esenciales. En su superficie, la retina está separada del vítreo por una membrana basal, lo que indica que el cuerpo vítreo no es simplemente una bola líquida, sino un tejido conectivo transparente complejo, que contiene células y proteínas especializadas de la matriz.

La retina puede ser dañada secundariamente por diversos procesos patológicos como trastornos vasculares (que se estudian más adelante) y enfermedades inflamatorias de la coroides, así como por la hipertensión intraocular producida por el glaucoma (véase pág. 443).

Las enfermedades primarias de la retina son degenerativas o, en unos pocos casos, infecciosas.

En ancianos, la exposición prolongada a la luz termina por dañar el epitelio pigmentario de la retina, con pérdida secundaria de fotorreceptores. Esto afecta sobre todo a la mácula, donde se localizan los conos y la visión en color de alta resolución, y se denomina **degeneración macular senil**. Ésta es una de las causas más frecuentes de pérdida visual en el anciano.

El término de **retinopatía pigmentaria** se aplica a una serie de enfermedades en las que hay degeneración retiniana asociada a emigración de pigmento melánico desde la coroides, secuestrado por macrófagos localizados alrededor de los vasos retinianos. La principal de ellas es la **retinitis pigmentosa**, una enfermedad hereditaria. Otras causas son secundarias a enfermedades primarias de almacenamiento neurometabólico (véase pág. 421).

Las infecciones por ***Toxoplasma***, **citomegalovirus** y **herpes** afectan a pacientes inmunosuprimidos, especialmente aquellos que padecen SIDA, y su importancia como causa de ceguera es cada vez mayor.

La pérdida de células ganglionares de la retina por enfermedad retiniana produce **atrofia del nervio óptico**, que se manifiesta por palidez de la papila óptica en el fondo del ojo. Esto indica lesión retiniana irreversible e intensa, ya que las neuronas retinianas no pueden reemplazarse una vez perdidas.

Las enfermedades vasculares de la retina son una causa frecuente de ceguera

Los trastornos vasculares son una causa importante de oftalmopatía que afecta sobre todo a la retina. Los principales factores que predisponen a enfermedades vasculares son hipertensión y diabetes mellitus. Las complicaciones retinianas de la diabetes mellitus son actualmente una de las causas más frecuentes de ceguera en los países occidentales.

Una de las principales vasculopatías es la **hipertensión benigna**, que se asocia al desarrollo de un engrosamiento hialino de los vasos retinianos. En la hipertensión acelerada aparecen hemorragias en llama, exudados y áreas de isquemia retiniana, con producción de microinfartos denominados «exudados algodonosos».

La **retinopatía diabética** produce engrosamiento de la membrana basal de los capilares y arteriolosclerosis hialina. Se forman microaneurismas, que son dilataciones de arteriolas y capilares con paredes anormalmente frágiles y permeables. Aparecen exudados, con «hemorragias puntiformes» por escapes de vasos capilares. Las zonas de isquemia producen exudados algodonosos. La isquemia retiniana provoca la secreción de factores angiogénicos que inducen la formación de nuevos vasos (**retinopatía proliferativa**). La «neovascularización» consiste en la formación de nuevos vasos en la superficie interna de la retina (lo que favorece las hemorragias) y en la superficie anterior del iris (donde provocan glaucoma de ángulo cerrado).

La **oclusión de la arteria retiniana** se debe a embolismos o, con menor frecuencia, a vasculitis como la arteritis de células gigantes (véase pág. 140). La retina se necrosa y se produce una pérdida de células ganglionares, con atrofia óptica y proliferación de células de la glía (**gliosis retiniana**).

La **oclusión de la vena retiniana** es favorecida por la policitemia y el glaucoma crónico. La

trombosis provoca infusión de sangre en la retina, dando lugar a una hemorragia generalizada. Si se produce la lisis del trombo, se recupera la función normal. Sin embargo, la oclusión permanente provoca neovascularización y glaucoma.

Anatomía patológica de las alteraciones más frecuentes del fondo del ojo

El PAPILEDEMA es un signo clínico visible en el fondo del ojo, y consiste en una tumefacción de la papila óptica. Sin embargo, no se trata del mismo edema que se forma en otros tejidos. La tumefacción se debe a la presión sobre el nervio óptico al entrar en su vaina nerviosa llena de LCR, generalmente a consecuencia de una lesión focal que provoca hipertensión intracraneal. El aumento de presión sobre el nervio óptico produce una alteración del flujo normal de citoplasma a lo largo del axón, por lo que los axones se dilatan. Una mayor presión sobre el nervio óptico dificulta el retorno venoso y favorece el desarrollo de hemorragias secundarias en retina.
Los EXUDADOS DUROS son depósitos de proteínas plasmáticas con muchos lípidos, que salen de los vasos y se depositan en la capa plexiforme externa.
Los EXUDADOS ALGODONOSOS son zonas de microinfarto de la retina. Están formados por los extremos hinchados de axones retinianos lesionados.
Las HEMORRAGIAS EN LLAMA se deben a una afectación directa de las arteriolas. La forma de llama se debe al derrame de sangre por la capa de fibras nerviosas superficial.
Las HEMORRAGIAS PUNTIFORMES se deben a rotura de capilares profundos en la capa plexiforme externa de la retina.
Los VASOS EN HILO DE PLATA se deben a arteriolosclerosis de los vasos retinianos, cuyas paredes están sustituidas por un material hialino (véase pág. 135).

En el desprendimiento de retina, ésta queda separada del epitelio pigmentario y pierde su aporte metabólico

El desprendimiento de retina se produce cuando su capa neural se separa del epitelio pigmentario retiniano. La retina puede recuperar su función siempre que se vuelva a establecer el contacto de la capa de fotorreceptores con el epitelio pigmentario; sin embargo, el desprendimiento prolongado provoca una falta de aporte metabólico, con degeneración de las células fotorreceptoras y pérdida permanente de la visión.

El desprendimiento de retina tiene tres causas principales:

1. **Tracción sobre la retina** por alteraciones del cuerpo vítreo. Se produce al organizarse inflamaciones o hemorragias previas en el vítreo. En diabéticos, la tracción de los vasos neoformados también provoca desprendimientos.
2. El **movimiento en cizalla de la retina** puede producir pequeños desgarros retinianos que favorecen el desprendimiento. Estos desgarros aparecen cuando el vítreo pierde focalmente el contacto con la retina en la unión vitreorretiniana. Esta pérdida de contacto hace que las fuerzas rotacionales, en vez de transmitirse uniformemente, se concentren en un punto y provoquen el desgarro de la retina. Esta pérdida de contacto es más fácil en aquellos pacientes con miopía de alto grado.
3. La **presión sobre la retina** por acumulación de liquido en el espacio subretiniano, habitualmente por exudados inflamatorios, hemorragias o neoplasias.

El retinoblastoma es un tumor infantil poco frecuente

El retinoblastoma es un tumor maligno poco frecuente de la retina, que aparece en niños menores de 5 años. Su importancia radica en el hecho de ser hereditario en un tercio de los casos, y la genética molecular ha demostrado que se ve favorecido por la pérdida de un gen supresor tumoral específico denominado «RB». Los pacientes con la forma hereditaria presentan una elevada incidencia de afectación bilateral, mientras que los pacientes con enfermedad esporádica tienden a presentar un tumor unilateral.

Están formados por células similares a neuroblastos primitivos y macroscópicamente aparecen como masas de tejido blanquecino que surgen de la retina y desplazan el cuerpo vítreo. Se comportan agresivamente, con extensión a órbita y el SNC a lo largo del nervio óptico. Los niños presentan aumento de tamaño del globo ocular o pupila blanca por presencia de tumor en el vítreo.

GLAUCOMA

El glaucoma se debe a una alteración de la reabsorción del humor acuoso circulante, con hipertensión intraocular y lesión de la retina

El glaucoma es un síndrome muy frecuente, producido por un aumento de la presión intraocular y que afecta al 2% de la población a partir de los 40 años. Es importante, ya que, si no se trata, conduce a la ceguera.

La presión intraocular normal se mantiene mediante la secreción continua de humor acuoso por el cuerpo ciliar, contrarrestada por su absorción en la cámara anterior mediante filtración desde la red trabecular de la periferia del iris al canal de Schlemm. En el glaucoma este equilibrio se rompe, generalmente por alteraciones de la filtración y la resorción del humor acuoso.

Hay dos síndromes clínicos principales. El **glaucoma crónico** se produce si el aumento de presión intraocular se establece lentamente y, si no se trata, produce un deterioro lento y progresivo de la agudeza visual. El **glaucoma agudo** se asocia a un aumento rápido de la presión intraocular, y causa un dolor intenso y el enrojecimiento del ojo (véase *fig. 20.6b*), con rápido deterioro de la visión (que puede ser permanente si no se trata con urgencia).

Los efectos de la hipertensión intraocular son la **excavación de la papila óptica**, que se detecta mediante exploración del fondo del ojo, y **degeneración de las células ganglionares de la retina**. Clínicamente se produce una pérdida de visión periférica progresiva, que conduce a la ceguera si no se trata. En el glaucoma agudo se destruye el endotelio, lo que lleva a edema corneal y ampollas corneales dolorosas. En el glaucoma crónico, la esclerótica puede distenderse y forma protuberancias denominadas **estafilomas**.

El glaucoma se debe a una falta de filtración del humor acuoso por la red trabecular

Hay varias causas frecuentes de glaucoma, que pueden clasificarse en primarias y secundarias.

El **glaucoma primario** se debe a dos alteraciones principales del drenaje del humor acuoso:

1. El cierre de la red trabecular, que normalmente comunica con el canal de Schlemm, es un proceso degenerativo cuya incidencia aumenta con la edad; afecta principalmente a mayores de 40 años y a menudo es familiar. Dado que el ángulo de drenaje es normal, se denomina **glaucoma primario de ángulo abierto** (*fig. 20.5a*).
2. Con la edad, los pacientes que poseen una cámara anterior congénitamente estrecha pueden desarrollar un mayor estrechamiento del ángulo entre iris y córnea, lo que provoca un bloqueo funcional del drenaje del humor acuoso. Esto ocurre sobre todo cuando la pupila está dilatada, dado que el iris está más engrosado al contraerse. Por tanto, los ataques agudos pueden ser precipitados por la oscuridad prolongada. Puesto que el ángulo de drenaje es anormal, se denomina **glaucoma primario de ángulo cerrado** (*fig. 20.5b*).

El **glaucoma secundario** se debe a enfermedades que obstruyen el drenaje del humor acuoso. Por ejemplo, puede haber adherencias entre iris y córnea producidas por uveítis o secundarias a proliferación vascular por isquemia retiniana (**glaucoma secundario de ángulo cerrado).** También puede producirse un bloqueo de la red trabecular por partículas sólidas del humor acuoso, especialmente material del cristalino degenerado, pigmentos de lesiones melanocíticas o macrófagos abundantes en respuesta a hemorragia o inflamación (**glaucoma secundario de ángulo abierto**) (*fig. 20.5c*).

El glaucoma congénito, que aparece en la infancia, con aumento de tamaño del globo ocular, es muy raro. Se debe sobre todo a defectos del drenaje del humor acuoso.

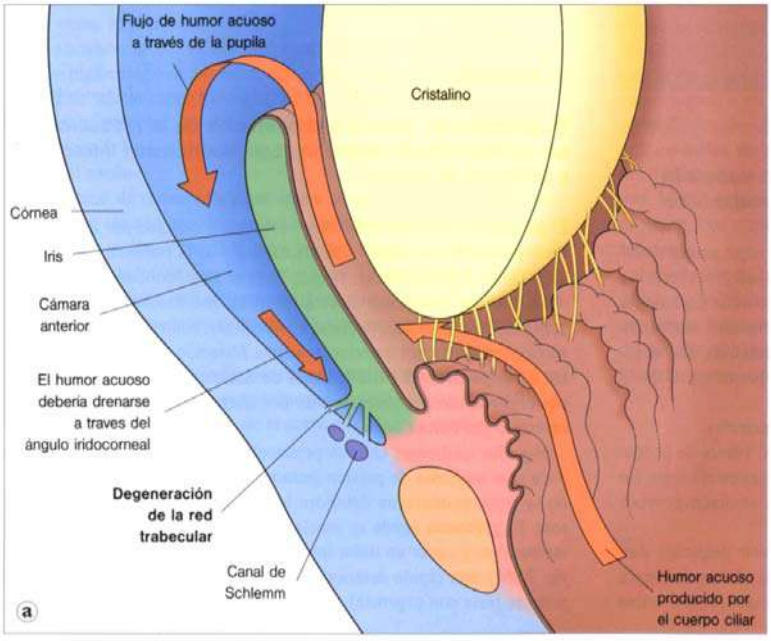


Fig. 20.5 Glaucoma.
(a) Glaucoma primario de ángulo abierto. Con la edad, los conductos de la red trabecular degeneran. No obstante, la producción de humor acuoso continúa, por lo que aumenta la presión intraocular. Dado que el ángulo entre córnea y raíz del iris es normal (abierto), se denomina glaucoma de ángulo abierto.

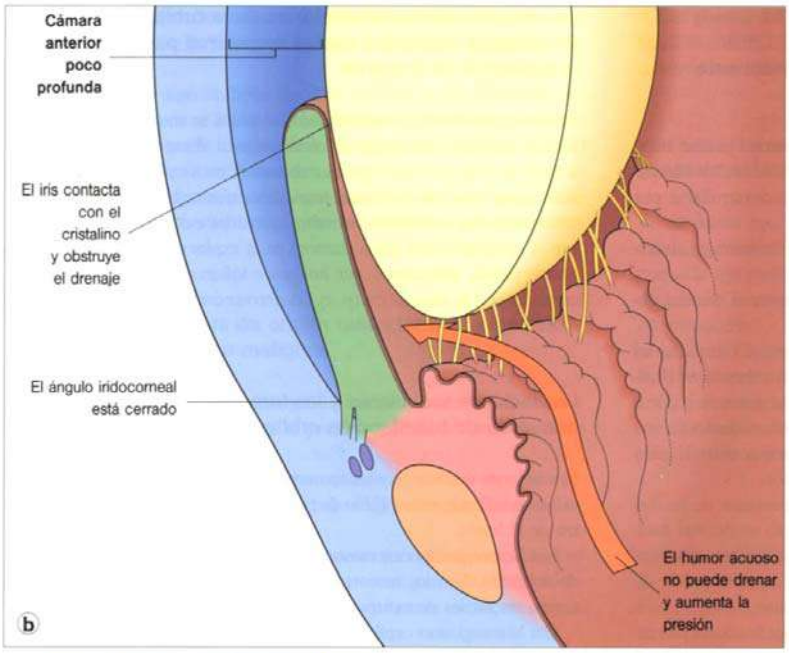


Fig. 20.5 Glaucoma.
(b) Glaucoma de ángulo cerrado.
Si la cámara anterior es congénitamente estrecha, el ángulo de drenaje está funcionalmente cerrado. Al dilatarse la pupila compromete aún más el drenaje de humor acuoso y puede precipitar un ataque agudo de glaucoma.

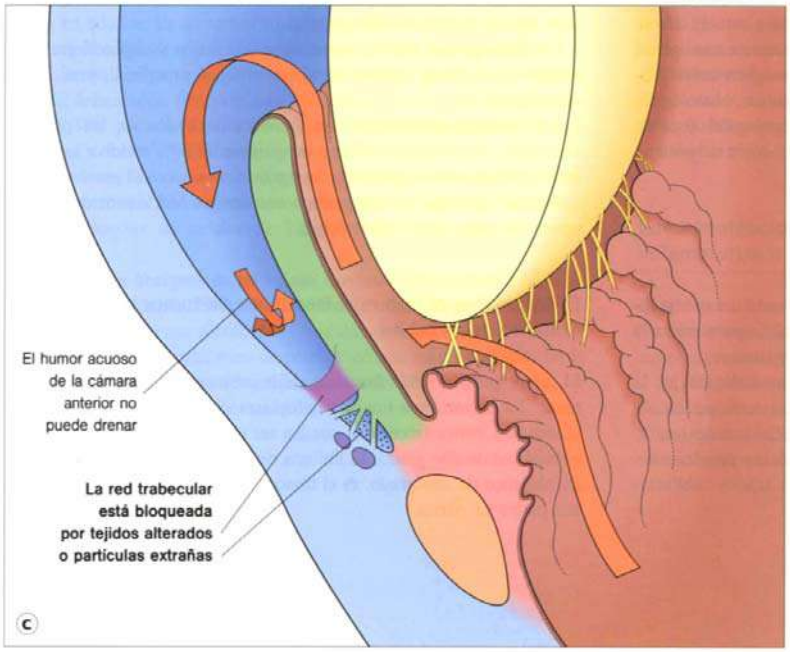


Fig. 20.5 Glaucoma.
(c) Glaucoma secundario.
Si la red trabecular es obstruida por tejido anormal (p. ej., neovasos sanguíneos), no puede drenarse el humor acuoso y se desarrolla un glaucoma; se denomina **glaucoma secundario de ángulo cerrado**. Si la red trabecular es obstruida por partículas (como células inflamatorias), se le denomina **glaucoma secundario de ángulo abierto**, ya que el ángulo iridocorneal permanece abierto.

20. PATOLOGÍA OCULAR

TRAUMATISMOS OCULARES

Los traumatismos oculares son una causa frecuente de alteración visual

Los traumatismos son una causa frecuente de enfermedad ocular, habitualmente prevenible con el empleo de una protección ocular adecuada. La lesión puede manifestarse inmediatamente o desarrollarse por complicaciones secundarias del traumatismo.

- Las **contusiones** del globo ocular pueden producir hemorragias intraoculares o desgarros de retina y úvea.
- El cristalino puede sufrir una **luxación** en traumatismos de gran intensidad (véase pág. 441).
- Las **heridas penetrantes** (que penetran en la córnea sin atravesarla) producen cicatrices permanentes si se lesiona la membrana de Bowman, mientras que las **heridas perforantes** (que atraviesan la córnea) pueden complicarse con hemorragia o infección. La curación de una perforación corneal puede complicarse por adherencias entre el iris y la cara posterior de la córnea en la zona de la lesión.
- El **glaucoma secundario** es una complicación importante de las hemorragias en la cámara anterior.
- La **siderosis bulbar** se debe a la retención de un cuerpo que contenga hierro en el globo ocular. El pigmento férrico se deposita dentro de los tejidos oculares, y produce degeneración retiniana.
- La oftalmía simpática es una respuesta inmunológica mediada por células T, poco frecuente, que produce una inflamación granulomatosa en un ojo normal, estimulada por una lesión del otro ojo. El desencadenante de esta reacción inmunológica es la exposición a antígenos retinianos (normalmente secuestrados por la barrera hemato-retiniana) al sistema inmunológico tras un traumatismo ocular. Histológicamente se produce una intensa inflamación granulomatosa del ojo. Esta enfermedad puede prevenirse procediendo a la extirpación del ojo que está lesionado.

ENFERMEDADES DE LA ÓRBITA

Las enfermedades de la órbita cursan con desplazamiento del ojo (**proptosis**) o dolor orbitario. Las principales causas de tumefacción orbitaria son lesiones vasculares, enfermedades inflamatorias y tumores.

La evaluación clínica debe incluir exploraciones morfológicas de la órbita para establecer la localización y naturaleza de la tumefacción, seguidas en muchos casos de biopsia. Una enfermedad del tiroides (enfermedad de Graves) puede producir tumefacción orbitaria y proptosis debido a la acumulación de matriz extracelular en los tejidos orbitarios (véase pág. 303).

Las enfermedades inflamatorias de la órbita son de etiología variable y suelen biopsiarse para descartar la presencia de tumores

Las enfermedades inflamatorias de la órbita se manifiestan por tumefacción orbitaria, proptosis y dolor orbitario. Existen muchas causas y a veces se realiza biopsia para establecer la causa y distinguirlas de una infiltración tumoral. Antiguamente estas enfermedades se denominaban «seudotumores orbitarios», nombre que debe evitarse, ya que no siempre se encuentra una masa (tumor) en la exploración. Las arteritis, conectivopatías, infecciones por hongos e inflamaciones específicas relacionadas con la esclerótica (p. ej., esclerotenonitis) pueden manifestarse de este modo.

Las lesiones vasculares y los tumores son la causa más frecuente de tumefacción orbitaria en el adulto

Las lesiones vasculares y los tumores son una causa frecuente de masas orbitarias. El aumento rápido de tamaño puede deberse a trombosis dentro de la lesión.

Los **hemangiomas cavernosos** son lesiones bien delimitadas, de 1-2 cm de diámetro. Son los tumores orbitarios más frecuentes en el adulto y suelen ser fáciles de extirpar quirúrgicamente.

Los **hemangiomas capilares** son lesiones mal delimitadas, más frecuentes en niños. Afectan ampliamente a los tejidos orbitarios, lo que dificulta mucho su tratamiento quirúrgico.

Los **linfangiomas** pueden presentarse a la órbita y, según el grado de afectación orbitaria, pueden dividirse en tipos superficial, profundo y combinado.

Los **hemangiopericitomas** son tumores derivados de los pericitos vasculares. Su potencial maligno es variable. El 30% recidiva localmente, incluso los histológicamente benignos.

Además de estas lesiones pueden encontrarse MAV peor definidas y venas varicosas dentro de la órbita.

El linfoma es el tipo más frecuente de tumor maligno primario de la órbita

El tumor primario más frecuente de la órbita es el linfoma no hodgkiniano. La mayoría son tumores linfoplasmocitarios de células B de bajo grado; con menor frecuencia pueden ser tumores centroblásticos/inmunoblásticos de alto grado. El linfoma de Burkitt, un tumor de células B linfoblástico de alto grado, es el tumor orbitario más frecuente en algunas partes de África.

Macroscópicamente, los tumores forman masas intraorbitarias y afectan con frecuencia a los músculos extraoculares. Muchos surgen en la glándula lagrimal.

Los tumores de tipo linfoplasmocitario de bajo grado presentan un bajo riesgo (<25%) de enfermedad sistémica y un pronóstico excelente, mientras que los de grado intermedio o alto presentan alto riesgo (>60%) de desarrollar neoplasia sistémica.

También pueden aparecer infiltrados linfoides reactivos benignos de la órbita, que deben distinguirse de los linfomas por inmunohistoquímica.

Los tumores orbitarios de origen mesodérmico y dérmico pueden ser benignos o malignos.

Los tumores orbitarios pueden surgir de tejidos neurales o mesodérmicos. En distintos grupos de edad se presentan distintos tumores, tanto benignos como malignos.

Es frecuente la **extensión de tumores oculares** a la órbita, especialmente el retinoblastoma en el niño (véase pág. 443) y el melanoma uveal en el adulto (véase pág. 441).

El **rabdomiosarcoma** orbitario es un tumor infantil, correspondiente al subtipo embrionario. Aunque es altamente maligno, con el tratamiento con radioterapia y quimioterapia se logra una tasa de supervivencia del 93% a los 3 años.

El **histiocitoma fibroso** es el tumor mesenquimal más frecuente de la órbita en adultos. Es un tumor de células fusiformes formado por células seudofibroblásticas y seudohistiocíticas con una matriz colágena, se clasifican en benignos, localmente agresivos y malignos. Dado que están mal delimitados, recidivan con frecuencia, con una tasa de recurrencia del 30% para las lesiones benignas, del 58% para las localmente agresivas y del 64% para las malignas.

Las **lesiones fibroóseas** craneales suelen invadir la órbita, especialmente la fibromatosis, los tumores óseos primarios, la displasia fibrosa ósea y la histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X) (véase pág. 296).

Los **tumores benignos de las vainas nerviosas** representan un 2% de los tumores orbitarios. Son schwannomas (neurilemomas) bien delimitados o neurofibromas plexiformes, más difíciles de extirpar.

Los **meningiomas** orbitarios derivan de células meningoteliales de la vaina del nervio óptico y son similares a los del SNC.

Los **gliomas del nervio óptico** son astrocitomas de bajo grado de malignidad, clasificados como astrocitomas pilocíticos juveniles. Histológicamente son tumores de células fusiformes finamente fibrilares.

Los tumores metastásicos de la órbita tienen su origen generalmente en mama, pulmón, riñón y próstata

En la órbita son frecuentes las metástasis tumorales, sobre todo de mama, pulmón riñón y próstata. Para diagnosticar la localización primaria de una metástasis puede hacerse inmunocitoquímica con el fin de determinar la presencia de sustancias marcadoras dentro de las células tumorales. Esto es especialmente útil cuando las muestras extraídas de la órbita son muy pequeñas y el patólogo no tiene la ayuda de la arquitectura tumoral.

Clínicamente, la invasión difusa de los tejidos orbitarios produce proptosis, dolor por afectación de nervios y parálisis de los movimientos oculares. En casos graves, el ojo queda inmovilizado (órbita congelada).

Las lesiones del desarrollo embrionario de la órbita son frecuentes en la infancia

En la infancia, las lesiones del desarrollo producen muchas tumefacciones orbitarias. Las más frecuentes son los **quistes dermoides**, revestidos por epitelio escamoso, con anejos cutáneos como glándulas sebáceas, folículos pilosos y glándulas sudoríparas en su pared. Representan el 46% de los tumores orbitarios en la infancia y el 24% en todas las edades.

Las **heterotopias cerebrales** pueden afectar a la órbita y forman parte del espectro de los defectos del tubo neural (véase pág. 419). Un encefalocele anterior puede afectar a la órbita, con presencia de meninges, tejido glial o tejido cerebral en la misma.

Las tumefacciones de las glándulas lagrimales pueden ser inflamatorias o neoplásicas

El aumento de tamaño de la glándula lagrimal puede deberse a una inflamación específica o inespecífica (incluidas las enfermedades granulomatosas) o a neoplasias primarias (benignas y malignas) y metastásicas.

La **infección** (generalmente por bacterias) de la glándula o los conductos lagrimales puede producir tumefacción. La proliferación local de *Actinomyces* puede obstruir el conducto y favorecer la formación de un cálculo compuesto por microorganismos filamentosos.

Son frecuentes los **quistes** de la glándula lagrimal o de sus conductos. Algunos son quistes dermoides del desarrollo, mientras que otros son quistes de retención por obstrucción del conducto.

La **enfermedad de Sjögren** se acompaña de infiltración autoinmune y tumefacción de la glándula lagrimal por células linfoides, con sequedad ocular por atrofia de la glándula.

La **sarcoidosis** (véase pág. 504) se acompaña de expansión de la glándula por granulomas no caseificantes.

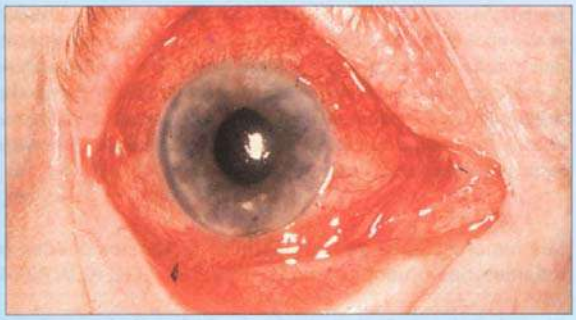
El **linfoma** de la glándula lagrimal es el tumor primario que se padece con mayor frecuencia (generalmente, linfoma no hodgkiniano de células B de bajo grado).

Los **tumores epiteliales** de la glándula lagrimal son histológicamente similares a los de las glándulas salivales (véase pág. 198), y sus principales tipos son adenoma pleomorfo, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma en un adenoma pleomorfo (tumor mixto maligno) y, con menor frecuencia, carcinoma escamoso y adenocarcinoma.

Enfermedades oculares frecuentes en medicina general

Fig. 20.6 (a) Calacio.
Un calacio (quiste de Meibomio) se forma a consecuencia de la obstrucción e inflamación subsiguiente de una glándula de Meibomio. Inicialmente, las lesiones son eritematosas y dolorosas, pero posteriormente se forma un nódulo firme en el párpado. La mayoría curan con pomada antibiótica, aunque algunas requieren drenaje.

Las lesiones que no curan deben despertar sospechas, ya que algunos tumores malignos raros del párpado pueden aparecer de esta forma.



(b) Ojo rojo agudo.
Un ojo rojo y doloroso puede deberse principalmente a tres procesos: conjuntivitis, uveítis y glaucoma agudo. En este caso, el paciente presenta un glaucoma agudo de ángulo cerrado; si no se detecta y se instaura un tratamiento, el glaucoma evoluciona a lesión ocular permanente y ceguera.

(c) Tumor de los anejos cutáneos.
Los párpados pueden sufrir enfermedades que afectan a la piel en otras localizaciones. Enfermedades dermatológicas como la dermatitis alérgica (generalmente por maquillaje o champúes), lupus eritematoso discoide y sarcoidosis, pueden afectar al párpado. Neoplasias como siringomas y tumores de las glándulas sebáceas también pueden afectarlo. En este caso, la lesión ulcerada del borde palpebral correspondía a un carcinoma basocelular.

21

DERMATOPATOLOGÍA

La piel es un órgano extenso y complejo, que se ve expuesto a más agentes lesivos que cualquier otro tejido. No es sorprendente, por tanto, que presente una gran variedad de procesos patológicos y un gran número de tumores. La mayoría de las restantes superficies epiteliales, por ejemplo, las que revisten los tractos respiratorio, digestivo y urinario, muestran una variedad muy escasa de procesos patológicos, generalmente menos de media docena de trastornos inflamatorios frecuentes y un número similar de neoplasias o trastornos del crecimiento. Por el contrario, la piel presenta muchos cientos de alteraciones inflamatorias diferentes y probablemente treinta o cuarenta tumores o lesiones seudotumorales, la gran mayoría frecuentes. La dermatopatología tiene, por tanto, una inmensa amplitud; afortunadamente, muchos detalles interesan sólo al especialista de dermatología clínica y al dermatopatólogo, y no son fundamentales para los estudiantes de medicina y los generalistas.

El estudio de la dermatopatología se complica por el hecho de que la patogenia de muchas de las enfermedades cutáneas es desconocida. Además, la nomenclatura de las diversas lesiones cutáneas, especialmente la de las dermopatías inflamatorias, es una mezcla de latín y griego que disfraza el hecho de ser una nomenclatura puramente descriptiva del aspecto visual de la erupción. Por tanto, existen nombres eufónicos pero poco informativos, tales como «pytiriasis lichenoides et varioliformis acuta».

En este capítulo analizaremos simplemente los principales tipos de inflamación cutánea, junto con una descripción más detallada de algunos de los tumores más importantes y frecuentes de la piel.

DERMATITIS

Dermatitis es el nombre dado a las lesiones inflamatorias de la piel, tanto si afectan a la dermis como a la epidermis; en la mayoría de los casos están afectados ambos componentes.

Algunos tipos de dermopatía inflamatoria poseen rasgos típicos, por ejemplo, dermatitis liquenoide, dermatitis psoriasiforme (véase más adelante), que permiten identificarlas con precisión, tanto clínica como histológicamente. Otros son producidos por microorganismos como bacterias (p. ej., impétigo, foliculitis), hongos (p. ej., pie de atleta, tiña), virus (p. ej., herpes, varicela) u otros organismos (p. ej., ácaros), pero muchos son **inespecíficos**. El tipo más frecuente de dermatitis inespecífica se denomina tradicionalmente **eccema** y puede tener muchas causas.

La dermatitis inespecífica (eccematosa) puede ser aguda, subaguda o crónica

En la dermatitis aguda, la piel es eritematosa, pruriginosa y dolorosa, con minúsculas ampollas denominadas **vesículas** en la epidermis (*fig. 21.1*). Las vesículas revientan, derramando un liquido claro amarillento y luego se cubren con una costra. El enrojecimiento de la piel se debe a un infiltrado inflamatorio crónico alrededor de los vasos sanguíneos en la dermis superficial; la salida de líquido de los vasos puede producir una tumefacción de la dermis superficial, que puede hacer que la lesión quede ligeramente sobreelevada respecto a la piel normal.

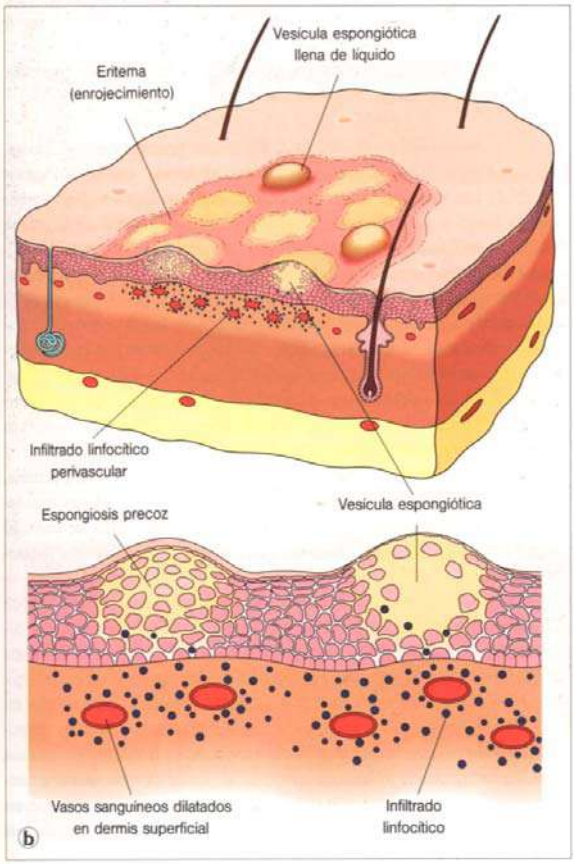
Las vesículas se forman al acumularse líquido entre las células epidérmicas (**espongiosis**), que termina formando pequeñas colecciones. Algunas de las células inflamatorias crónicas que rodean a los vasos de la dermis superficial pueden emigrar a la epidermis. Las vesículas aumentan de tamaño hasta que se rompen en su superficie.

Dado que la lesión es pruriginosa durante la fase aguda, el paciente, casi invariablemente, se rasca. Como consecuencia, aparecen cambios secundarios al traumatismo repetido más que a la dermopatía de base. El rascado repetido de las lesiones de eccema agudo produce una **dermatitis crónica**.

La dermatitis crónica inespecífica suele deberse a rascado crónico de una dermatitis aguda. La piel está engrosada, a menudo agrietada, y cubierta por una costra gruesa y opaca (*fig. 21.2*). Esta costra es una capa de queratina superficial muy engrosada (hiperqueratosis), sobre una epidermis también muy engrosada por aumento del número de células en las diversas capas (sobre todo, en el estrato espinoso y la capa granular). Este engrosamiento, denominado **acantosis**, es frecuente en muchos tipos de dermopatías inflamatorias crónicas. La epidermis muestra también elongación y acentuación del sistema de crestas reticulares que, en la piel normal, está diseñado para resistir fuerzas de fricción. La dermis presenta más fibrosis, con vasos de paredes gruesas.

21. DERMATOPATOLOGÍA

Fig. 21.1 Dermatitis aguda.
(a) Dermatitis aguda típica con eritema cutáneo y numerosas vesículas pequeñas, algunas rotas debido al rascado provocado por el intenso prurito.
(b) Base histológica del eritema y la formación de vesículas.



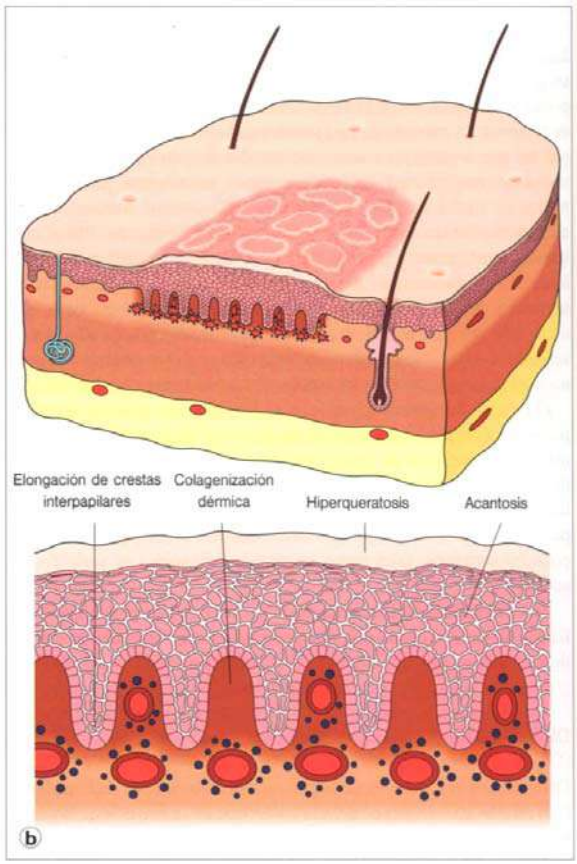


Fig. 21.2 Dermatitis crónica.
(a) Dermatitis crónica con zonas elevadas de engrosamiento cutáneo por rascado crónico de una dermatitis aguda en curación.
(b) Base histológica de la dermatitis crónica.

El rascado y pellizcado constante de lesiones inflamatorias pruriginosas de la piel provoca lesiones localizadas con epidermis muy engrosada y una gruesa costra de queratina córnea por encima, junto con engrosamiento fibroso foral de la dermis. Las lesiones, denominadas **prúrigonodular**, siguen siendo a menudo objeto de nuevos rascados y traumatismos, hasta que se forma una ulceración superficial, lesión denominada a veces «nódulo del que se rasca».

El término de **dermatitis subaguda** suele emplearse para describir inflamaciones cutáneas con signos de dermatitis crónica (acantosis, hiperqueratosis, fibrosis dérmica, etc.), a los que se añaden espongiosis activa y formación de vesículas.

La causa de las dermatitis inespecíficas debe inferirse de la distribución y naturaleza de la erupción, más que de diferencias histológicas

Uno de los tipos más frecuentes de dermatitis inespecífica en medicina general es la **dermatitis atópica**. A menudo se inicia en el lactante o en el niño, pero persiste en la vida adulta. Se asocia con antecedentes familiares claros, por ejemplo, el paciente y otros miembros de la familia pueden sufrir asma, fiebre del heno o predisposición a erupciones cutáneas urticariales. El estado de atopia y sus mecanismos se estudian en el capitulo 7.

La **dermatitis gravitacional** (*fig. 21.3a*) afecta a tobillo y pierna de pacientes con venas varicosas y a veces se denomina **eccema varicoso**. Los signos de dermatitis se superponen a cambios crónicos de la piel provocados por un drenaje venoso inadecuado, por ejemplo, vasos dérmicos de pared engrosada o extravasación de glóbulos rojos (que produce pigmentación parda por hemosiderina).

La **dermatitis de contacto irritativa** (*fig. 21.3b*), que se debe al contacto de la piel con sustancias irritantes, como detergentes y álcalis, afecta sobre todo a las manos. Es especialmente frecuente en amas de casa que no emplean guantes al usar detergentes potentes y en algunas personas con exposición ocupacional.

La **dermatitis alérgica de contacto** suele ser una reacción ante metales como el níquel, componentes de cosméticos, tintes y gomas. Tiende a afectar a individuos con predisposición hereditaria y las lesiones se localizan en la zona de contacto, por ejemplo, alrededor de la muñeca debido al níquel de la cara posterior del reloj o a la correa.

En la **dermatitis seborreica** (*fig. 21.3c*), la piel enrojecida e inflamada está cubierta por una costra cérea o blanquecina. En el niño suele limitarse al cuero cabelludo (**costra láctea**), mientras que en el adulto también afecta al rostro. Los ancianos obesos pueden desarrollarla en los pliegues cutáneos. Recientemente se ha relacionado esta entidad con levaduras de *Pytirosporum*.

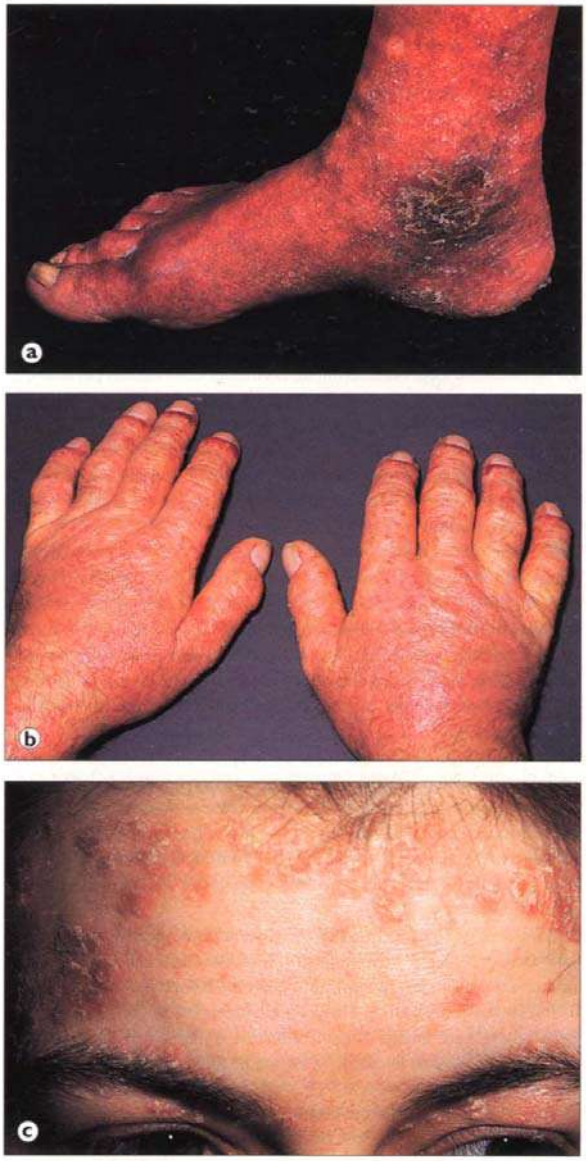


Fig. 21.3 Tipos clínicos frecuentes de dermatitis.
(a) Dermatitis gravitacional.
(b) Dermatitis de contacto irritativa por inmersión de las manos en detergente fuerte.
(c) Dermatitis seborreica en una niña.

Algunos tipos de dermatitis específica poseen rasgos histológicos y clínicos característicos

El **liquen plano** es una dermopatía inflamatoria frecuente que a menudo afecta a la superficie flexora de antebrazos, muñecas y tobillos. También aparece en tronco y en varias superficies mucosas, especialmente boca y vulva; a veces afecta al pene. En la piel, las lesiones son pápulas sobreelevadas y pruriginosas, generalmente de color rojo violáceo, que a veces forman placas sobreelevadas planas y brillantes (*fig. 21.4*). Su causa es desconocida y puede persistir durante muchos meses e incluso años. Al resolverse las lesiones suelen dejar una zona pigmentada de piel plana.

La principal anomalía histológica en el liquen plano es una lesión de la capa basal de la epidermis, que destruye tanto las células basales como los melanocitos. Esta destrucción de los melanocitos basales permite que la melanina se vierta a la dermis, donde se acumula en macrófagos dérmicos y da a la lesión residual una coloración parda. A la destrucción de la capa basal se asocia un infiltrado linfocítico típico, estrechamente asociado a la unión dermoepidérmica en la dermis superficial. Este tipo de inflamación se denomina «liquenoide» y en ocasiones se observa también en otras enfermedades cutáneas.

El liquen plano de las mucosas oral y genital tiende a provocar una separación entre epidermis y submucosa, debido a la destrucción de la capa basal de la epidermis. Las erosiones subsiguientes dejan áreas denudadas de submucosa inflamada; estos cambios no suelen producirse en la piel. Otra variedad de liquen plano, el **liquen plano folicular**, destruye la capa basal de los folículos pilosos, con posible caída del pelo; el liquen plano folicular es una de las causas de **alopecia** inflamatoria (véase pág. 474).

La destrucción de la capa basal de la epidermis, asociada a veces a un infiltrado celular inflamatorio dérmico de tipo liquenoide, puede producirse en otras enfermedades sin signos clínicos de liquen plano; a veces se conocen como «dermatitis liquenoides». Las responsables pueden ser algunas reacciones a medicamentos y en algunos casos la inflamación es clínica e histológicamente indistinguible del liquen plano espontáneo.

La **psoriasis** (*fig. 21.5*) es una enfermedad crónica intermitente en la que aparecen placas eritematosas y sobreelevadas, cubiertas por una gruesa capa blanquecina, en rodillas, codos, tronco y cuero cabelludo. También puede afectar a los pliegues cutáneos; en ese caso, la costra superficial suele ser menos evidente e incluso puede faltar. Un rasgo típico es que, al levantar la costra, aparecen pequeñas zonas de hemorragia puntiforme.

Histológicamente, la costra está formada por escamas de queratina superficial engrosada, que contienen restos de núcleos de las capas superficiales de la epidermis de las que proceden (**paraqueratosis**). La epidermis muestra un patrón típico, con largas crestas reticulares separadas por una dermis papilar muy edematosa, con gran cantidad de capilares dilatados. Son estos capilares los que sangran al desprender la costra, ya que la epidermis que recubre las papilas hinchadas suele ser muy fina. Otro rasgo típico de la psoriasis es que las principales células inflamatorias presentes son leucocitos polimorfonucleares; estas células emigran a través de

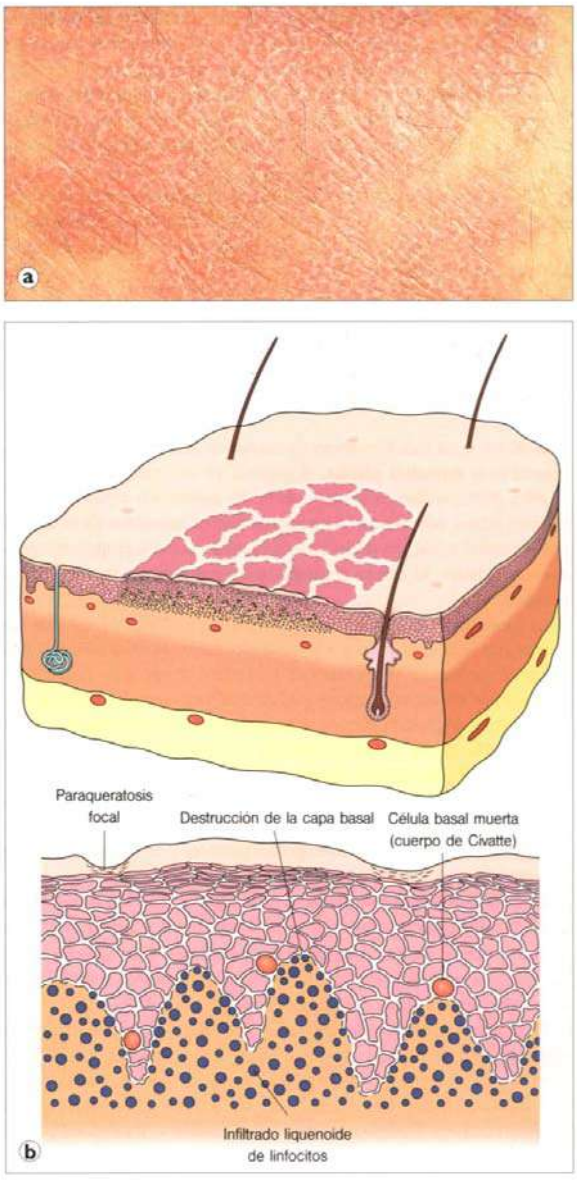


Fig. 21.4 Liquen plano.
(a) Aspecto clínico de las placas eritematosas y sobreelevadas, con gruesas líneas opacas y blanquecinas (estrías de Wickham).
(b) Base histopatológica del liquen plano.

la epidermis y pueden quedar atrapadas bajo la capa córnea engrosada (microabscesos de Monro). En algunos tipos de psoriasis, gran cantidad de neutrófilos polimorfonucleares emigran a través de la epidermis y se acumulan bajo la costra paraqueratótica, donde forman grupos de neutrófilos reconocibles a simple vista como focos purulentos de color amarillento (**pústulas**). Se conoce como **psoriasis pustular** y afecta habitualmente a palmas de las manos y plantas de los pies.

La psoriasis puede afectar también al lecho ungueal, y ser causa de depresiones, engrosamiento y, finalmente, destrucción de la uña.

En otras enfermedades pueden aparecer alteraciones cutáneas de tipo inflamatorio con algunos de los rasgos clínicos e histológicos de la psoriasis (dermatitis psoriasiforme), por ejemplo, las lesiones cutáneas del síndrome de Reiter.

La **pitiriasis rosada** es una dermopatía frecuente en jóvenes. Una lesión típica consiste en una placa eritematosa rodeada por una escama. La primera lesión suele ser una gran placa de hasta 2 cm de diámetro («placa heraldo»), pero las lesiones subsiguientes suelen ser de menor tamaño; todas se caracterizan por una escama que comienza en el centro de la lesión y se extiende hacia la periferia al crecer la lesión. La pitiriasis rosada es la más frecuente de las dermatitis conocidas como «pitiriasiformes», caracterizadas todas ellas por la presencia de una escama blanquecina que histológicamente corresponde a una zona de paraqueratosis. Otros tipos de erupción pitiriasiforme, como la pitiriasis liquenoide crónica y la pitiriasis rubra pilar, son mucho menos frecuentes.

INFECCIONES CUTÁNEAS

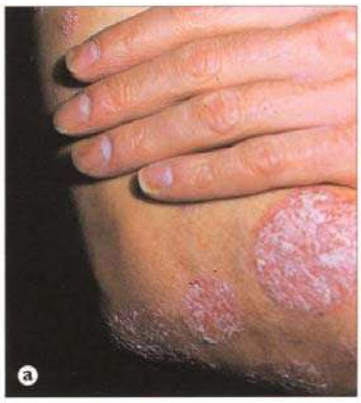
Las infecciones de la piel pueden deberse a virus, hongos o bacterias. Las más frecuentes son las causadas por virus.

Los virus pueden producir efectos directos e indirectos en las infecciones cutáneas

Son tres los principales grupos de virus que afectan a la piel **directamente**, y producen lesiones con presencia de partículas víricas (generalmente numerosas), a veces en forma de inclusiones intracelulares.

Los **virus del herpes** producen lesiones ampollosas en la epidermis, con inclusiones víricas en las células epidérmicas (*fig. 21.6*). Ejemplos de ello son el herpes simple de tipo I (herpes no genital), herpes simple de tipo 2 (herpes genital) y herpes zóster-varicela.

El **virus del papiloma humano** produce lesiones epidérmicas proliferativas (**verrugas víricas**), cuya naturaleza varía de un lugar a otro, desde lesiones arborescentes exofíticas filiformes (fig. *21.7a*) o pequeñas placas planas (p. ej., verrugas planas en la cara) hasta lesiones hiperqueratóticas profundamente invertidas (p. ej., verrugas plantares de la planta del pie) (*fig. 21.7c*). En la piel del periné, el virus del papiloma humano produce protuberancias exofíticas papilomatosas floridas denominadas **condilomas acuminados** (*fig. 21.7b*); el virus puede infectar también la mucosa genital y anal, tanto en varones como en mujeres, y se considera un factor etiológico para el desarrollo de carcinomas en esa región.



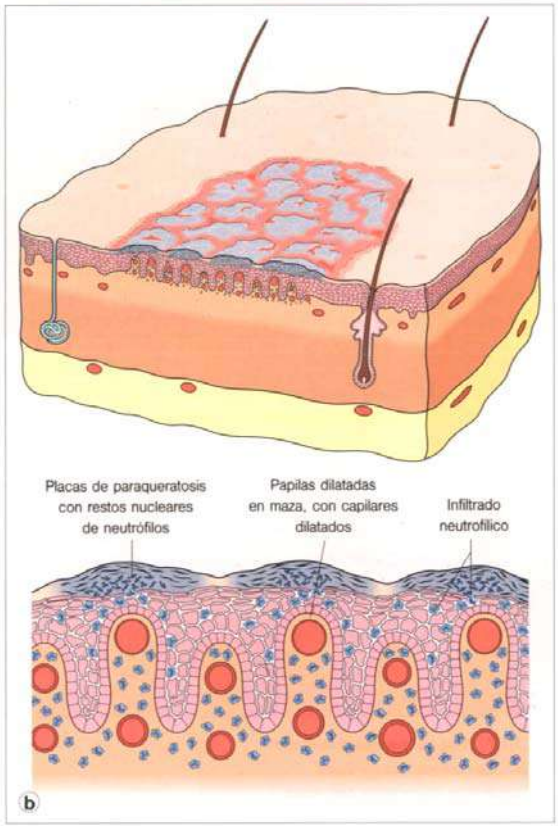


Fig. 21.5 Psoriasis. (a) Aspecto clínico con las típicas máculas eritematosas cubiertas por una gruesa costra blanquecina; obsérvese la afectación de las uñas. (b) Base histopatológica de la psoriasis.

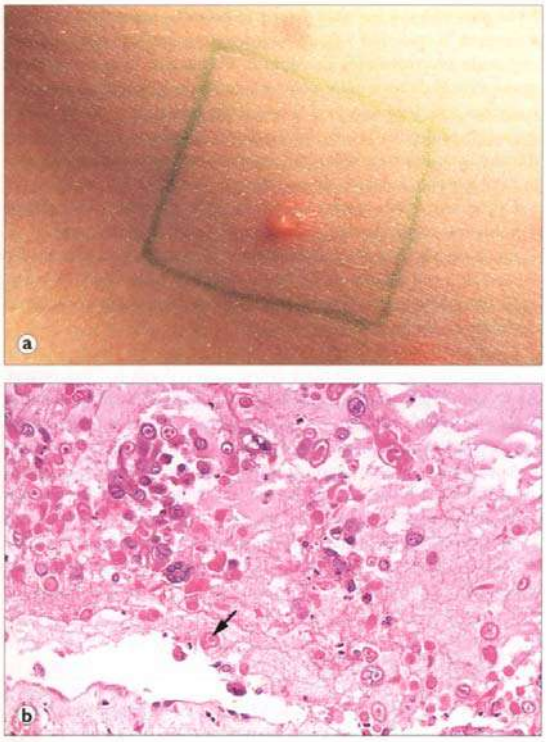


Fig. 21.6 Virus del herpes.
(a) Vesícula herpética típica de la varicela.
(b) Histología de la varicela, con destrucción de células epidérmicas, muchas de las cuales contienen inclusiones víricas (flecha).

Los **poxvirus** producen lesiones protuberantes, pálidas y múltiples en el rostro de niños, adolescentes y adultos jóvenes (**molluscum contagiosum**) (*fig. 21.8*). Se debe a un engrosamiento nodular localizado de la epidermis, con las células epidérmicas ocupadas por grandes inclusiones víricas.

Los **efectos indirectos** de viremias generalizadas son mucho más frecuentes que los directos, y sus síntomas, distribución e intensidad son muy variables. Muchas viremias se manifiestan en forma de erupción rojiza (**eritematosa**) transitoria sin rasgos específicos, aunque en el caso de la infección por parvovirus el eritema es más intenso y puede limitarse a mejillas y nalgas (**síndrome de las mejillas abofeteadas**). Otras dermatosis víricas frecuentes son las del sarampión y la rubéola, en las que el aspecto del exantema, su distribución y los síntomas generales asociados son diagnósticos.

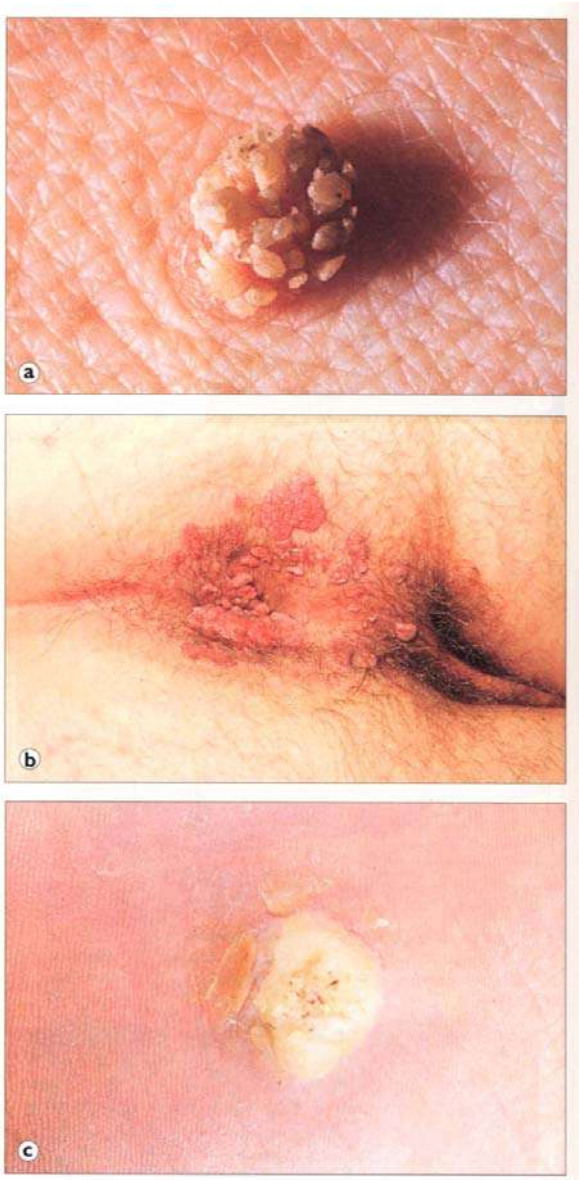


Fig. 21.7 Virus del papiloma humano.
(a) Verruga cutánea filiforme típica.
(b) Condilomas acuminados perineales.
(c) Verruga plantar.

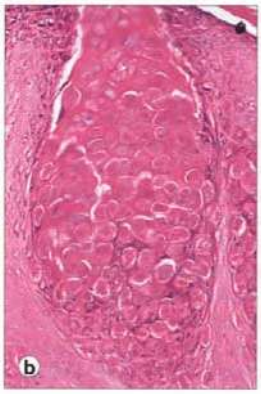


Fig. 21.8 Molluscum contagiosum. (a) Aspecto clínico: nódulos sobreelevados con un núcleo queratótico central. (b) Histología parcial de una lesión: núcleo queratótico formado por células epidérmicas infectadas, con grandes inclusiones víricas rojas o violáceas en su interior.

Los hongos son comensales habituales de la superficie cutánea y pueden dar origen a dermatopatías

Las micosis superficiales de la piel son el tipo más frecuente de infección causada por hongos.

En la gran mayoría de los casos, las hifas o levaduras se sitúan en la capa de queratina de la superficie cutánea y se asocian a una mínima respuesta inflamatoria localizada en la epidermis y en la dermis superficial (*fig. 21.9*).

Estas infecciones se ven con frecuencia en medicina general y la naturaleza de la lesión depende del microorganismo causal y de la región cutánea afectada.

Las infecciones de este tipo más conocidas del público general son el pie de atleta (infección causada por *Trychophyton* y *Epidermophyton*) y la tiña (que es provocada por *Microsporum* o *Trycophyton rubrum*) (*fig. 21.10*).

En ocasiones, los hongos proliferan en los folículos pilosos, en cuyo caso la reacción inflamatoria puede ser más intensa y provocar una foliculitis destructiva.

Esto es cada vez más frecuente, especialmente en pacientes inmunosuprimidos (p. ej., enfermos de SIDA).

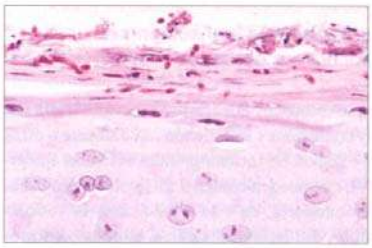


Fig. 21.9 Hongos dermatofíticos en la capa córnea de la epidermis. Las hifas del hongo, que se tiñen de rosa, se sitúan en la capa córnea de queratina (tinción PASD).

Enfermedad	Localización	Síntomas
Pie de atleta	Pies y dedos del pie	Eritema, erosión y costras
Tinea corporis (tiña del cuerpo)	Cara y tronco	Lesión anular con un borde escamoso eritematoso
Tinea capitis (tiña de la cabeza)	Cuero cabelludo	Caída del cabello y formación de escamas
Tinea cruris (tiña inguinal)	Ingle	Erupción escamosa eritematosa con placas parduzcas
Tinea unguium (tiña ungueal)	Uñas de pies y manos	Uñas gruesas y frágiles
Pityriasis versicolor.	Tronco, principalmente parte superior	Placas planas de hiper- o hipopigmentación

Fig. 21.10 Micosis cutáneas frecuentes.

Las micosis subcutáneas suelen deberse a la introducción de hongos patógenos en los tejidos subcutáneos tras una herida penetrante

Las micosis subcutáneas son relativamente raras en los países occidentales. El pie es la localización más frecuente, y afecta en especial a personas que pasan gran parte del tiempo descalzos.

La infección suele empezar con tumefacción extensa y endurecimiento de las partes blandas. En el pie puede haber signos de destrucción ósea subyacente. En respuesta a la presencia de hongos se forman abscesos profundos, que con frecuencia drenan al exterior a través de fístulas. En estos casos suele producirse una reacción inflamatoria aguda muy florida con supuración y el material que sale por las fístulas es pus del interior del absceso; a menudo salen hongos junto con el pus. El tipo más frecuente de infección es el «pie de Madura», cuyo agente causal es *Madurella*.

Las infecciones bacterianas de la piel suelen ser producidas por estafilococos o estreptococos

Tanto estafilococos como estreptococos pueden producir una lesión llamada **impétigo**, que es muy contagiosa y se extiende rápidamente a otras personas, por ejemplo, en colegios. Se forman grandes vesículas epidérmicas (**ampollas**) (*fig. 21.11*), que pueden contener un líquido claro o leucotios neutrófilos polimorfonucleares; en este último caso, la vesícula aparece llena de pus (pústula). En lactantes, algunos estafilococos producen una potente toxina que puede provocar una destrucción extensa de la epidermis, con formación de ampollas confluyentes diseminadas y separación de las capas superficiales de la epidermis (**síndrome de la piel escaldada estafilocócica**).

Fig. 21.11 Impétigo.
Aspecto clínico, con típicas ampollas amarillentas y costrosas.

La infección bacteriana de los folículos pilosos, generalmente por *Staphylococcus aureus,* produce pequeñas pústulas localizadas en los cuellos de los folículos (**foliculitis superficial**) (*fig. 21.12a*). En la infección folicular profunda e intensa el pus se extiende hasta destruir el folículo y pasar a la dermis circundante, donde forma un **furúnculo**.

La **erisipela** es una inflamación aguda expansiva de la dermis profunda y el tejido subcutáneo superficial; está causada por estreptococos y aparece generalmente en la cara (*fig. 21.21b*). La **celulitis** es una infección similar, pero afecta también al tejido subcutáneo profundo y, a veces, a la fascia subyacente. Está causada por diversos microorganismos, entre ellos estafilococos y estreptococos, y puede originar una necrosis extensa de los tejidos profundos de la piel (*fig. 21.12c*).

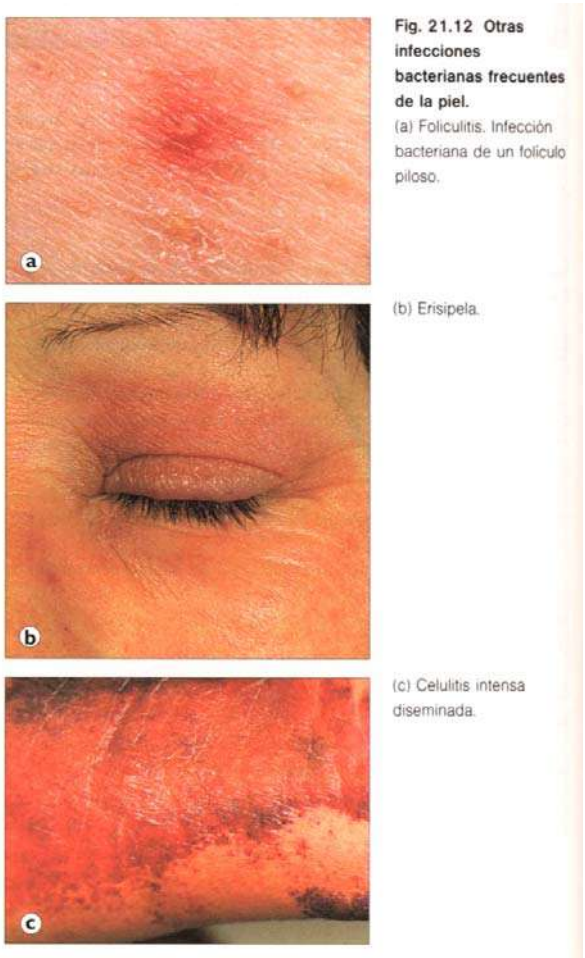


Fig. 21.12 Otras infecciones bacterianas frecuentes de la piel.
(a) Foliculitis. Infección bacteriana de un folículo piloso.
(b) Erisipela.
(c) Celulitis intensa diseminada.

La infección tuberculosa de la piel es actualmente rara, pero otras micobacterias pueden producir enfermedad cutánea

La infección de la piel por M *tuberculosis* produce la lesión cutánea crónica lentamente progresiva denominada **lupus vulgar**, en la que existe una inflamación granulomatosa de células gigantes en la dermis, que destruye el colágeno y los anejos cutáneos. Actualmente afecta sobre todo a ancianos, que a menudo refieren tenerlas desde hace muchos años. En estas lesiones puede haber cicatrización fibrosa extensa, con destrucción de anejos cutáneos y atrofia epidérmica, aunque la epidermis puede estar a veces irregularmente engrosada y sobreelevada, simulando un carcinoma escamoso (hiperplasia seudocarcinomatosa).

Otras micobacterias pueden llegar a la dermis a través de pequeños cortes, y desencadenar una inflamación granulomatosa crónica, a menudo con ulceración. Entre ellas están las micobacterias adquiridas durante el baño (*M. balnei)* o por contacto con peces tropicales infectados y sus acuarios.

En el mundo, una infección micobacteriana importante y frecuente es la **lepra**. La dermis de los pacientes puede estar extensamente infiltrada por macrófagos hinchados, con el citoplasma lleno de *Mycobacterium leprae* (**lepra lepromatosa**), que forman numerosos nódulos (pápulas) y placas sobreelevados. En otro tipo de lepra cutánea conocida como lepra tuberculosa pueden hallarse pequeños granulomas en todas las capas de la dermis, aunque son especialmente frecuentes alrededor de los nervios, con posible lesión neural. En este tipo no suelen verse los gérmenes causales, y las lesiones clínicas son muy variables; con presencia de placas rojo-violáceas sobreelevadas o de zonas planas (máculas), acompañadas de pérdida de la sensibilidad y, a menudo, también de la pigmentación cutánea.

La infección protozoaria más importante de la piel es la producida por *Leishmania*

La infección cutánea por *Leishmania* suele adquirirse a través de la picadura de un mosquito, el flebótano. El microorganismo es introducido en la dermis, donde desencadena inicialmente una reacción inflamatoria con abundantes macrófagos que fagocitan los microorganismos y producen un pequeño nódulo eritematoso y sobreelevado. En fases posteriores se produce un infiltrado linfocítico y de células plasmáticas muy denso que forma un nódulo cutáneo mucho mayor (conocido como «botón de Oriente»), que se ulcera con frecuencia. El microorganismo causante es *L. tropica.* En los países tropicales se producen otros tipos de infección por **Leishmania** que pueden afectar a superficies mucosas como boca y nariz. En la leishmaniasis sistémica por *L. donovani* también pueden aparecer nódulos cutáneos.

La infección parasitaria más frecuente de la piel en el Reino Unido, Europa y EE.UU. es la sarna

Producida por el ácaro *Sarcoptes scabiei,* la sarna comienza con una lesión sobreelevada muy pruriginosa, a menudo eritematosa y que se cubre con una costra. Las lesiones presentan a veces un patrón lineal debido a la excavación de túneles por los ácaros en la epidermis, con inflamación de la dermis. En ocasiones puede encontrarse el parásito en el extremo del túnel. La presencia del ácaro desencadena una reacción inflamatoria con abundantes eosinófilos tanto en la epidermis como en la dermis subyacente. Los eosinófilos son los responsables del intenso prurito de las lesiones de la sarna.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS AMPOLLOSAS

Muchas enfermedades cutáneas afectan principalmente a la epidermis y provocan la formación de colecciones líquidas en ella o inmediatamente por debajo. Si estas colecciones son pequeñas (menores de 5 mm de diámetro), se denominan **vesículas**; si son mayores (de más de 5 mm de diámetro), se denominan **ampollas**. La formación de vesículas y ampollas requiere la separación de los queratinocitos de la epidermis entre sí, o de la membrana basal. Según dónde se produzca la separación, se clasifican como **intraepidérmicas** o **subepidérmicas** (o **basales**). Tanto las intraepidérmicas como las basales se dividen según diversos criterios, las primeras según la naturaleza del proceso que las produce, y las segundas por el infiltrado celular inflamatorio que preside a su formación.

Las ampollas intraepidérmicas pueden formarse mediante tres mecanismos distintos

Las ampollas intraepidérmicas pueden formarse a consecuencia de una acumulación excesiva de liquido (espongiosis), de la separación de los queratinocitos por anomalías del sistema de unión celular (acantólisis) o de una degeneración de los queratinocitos (degeneración reticular).

La **espongiosis** (*fig. 21.13a*) es con diferencia la causa más frecuente de formación de ampollas intraepidérmicas, pero tiende a producirlas mucho más pequeñas (vesículas) que otros mecanismos; es la causa de las ampollas que se forman en las dermatitis agudas, entre ellas, la dermatitis atópica, la dermatitis seborreica y la dermatitis de contacto (véase pág. 450).

La **acantólisis** (*fig. 21.13b*) es la causa de la formación de ampollas en el pénfigo vulgar, en el que se forman grandes ampollas fláccidas sobre la piel enrojecida, en pacientes de mediana edad y ancianos.

Las ampollas surgen espontáneamente en la mucosa oral y la piel, pero pueden ser inducidas al frotar piel aparentemente normal (signo de Nikolsky). Se cree que la enfermedad se debe a un mecanismo inmunológico (véase el cuadro rosa adyacente).

Las ampollas por **degeneración reticular** (*fig. 21.12c*) se forman por necrosis de queratinocitos epidérmicos, a menudo después de una fase de marcada tumefacción de los mismos (degeneración balonizante). Es el mecanismo responsable de ampollas víricas como las del herpes y la varicela, con presencia de inclusiones víricas en los queratinocitos degenerativos y muertos. También puede darse en algunos tipos de reacciones farmacológicas ampollosas, por ejemplo, eritema multiforme (véase pág. 462).

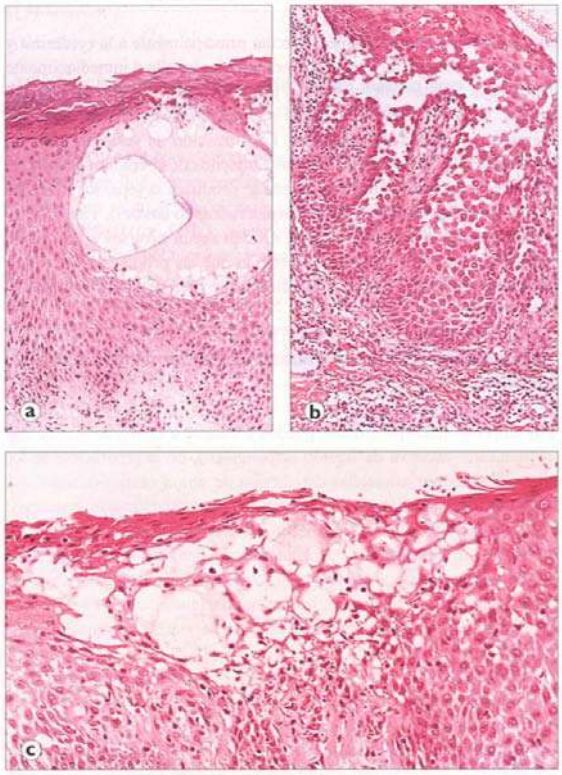


Fig. 21.13 Tipos de ampollas epidérmicas.
(a) Espongiosis, debida a acumulación de líquido.
(b) Acantólisis, debida a separación de células epidérmicas anormales.
(c) Degeneración reticular, debida a rotura de células epidérmicas hinchadas.

Mecanismos del pénfigo vulgar

La inmunofluorescencia directa puede demostrar tanto IgG como C3 en los espacios intercelulares entre los queratinocitos en todas las capas de la epidermis (especialmente en el estrato espinoso)=. Los pacientes con pénfigo vulgar poseen un anticuerpo sérico (anticuerpo del pénfigo), que puede demostrarse mediante inmunofluorescencia directa en el epitelio escamoso normal. Se postula que el anticuerpo del pénfigo se une a la región intercelular de la epidermis, lo que estimula la activación del complemento y la liberación de enzimas proteolíticas, con lesión de las uniones celulares seguida de separación y acantólisis.

La gravedad de las lesiones cutáneas parece ser directamente proporcional al título de anticuerpos en suero.

Las ampollas basales se forman por la separación entre epidermis y membrana basal, o entre epidermis más membrana basal y dermis subyacente

Una vez formada la ampolla, a menudo es difícil determinar la zona exacta de separación. Para identificarla con precisión es necesario usar el microscopio electrónico poco después de la separación. En la mayoría de los casos esto no es trascendental para el diagnóstico, aunque en una importante enfermedad hereditaria, la **epidermólisis ampollosa**, es fundamental para clasificarla en un tipo determinado (*fig. 21.14*), lo que es importante para el pronóstico y el consejo genético. Los distintos tipos son:

- **Epidermólisis ampollosa simple.** La separación se produce por encima de la membrana basal, a través del citoplasma de las células basales. Este tipo es de buen pronóstico, se hereda de modo autosómico dominante y las ampollas se resuelven sin dejar cicatriz ni deformidad.
- **Epidermólisis ampollosa de la unión.** La separación se produce a través de la lámina lúcida de la membrana basal, separando y lesionando las uniones hemidesmosómicas entre células basales y membrana basal. También conocida como variante «letal», se manifiesta al nacer y el niño muere habitualmente durante las primeras semanas de vida. El defecto afecta también a otros epitelios escamosos, por ejemplo, el del esófago, con formación de ampollas en áreas no dérmicas.
- **Epidermólisis ampollosa distrófica.** La separación se produce bajo la membrana basal, al desprenderse las fibrillas de anclaje. Dado que la separación se realiza en la dermis superficial, este tipo produce cicatrización dérmica y destrucción tisular considerable en algunas de sus formas más graves.

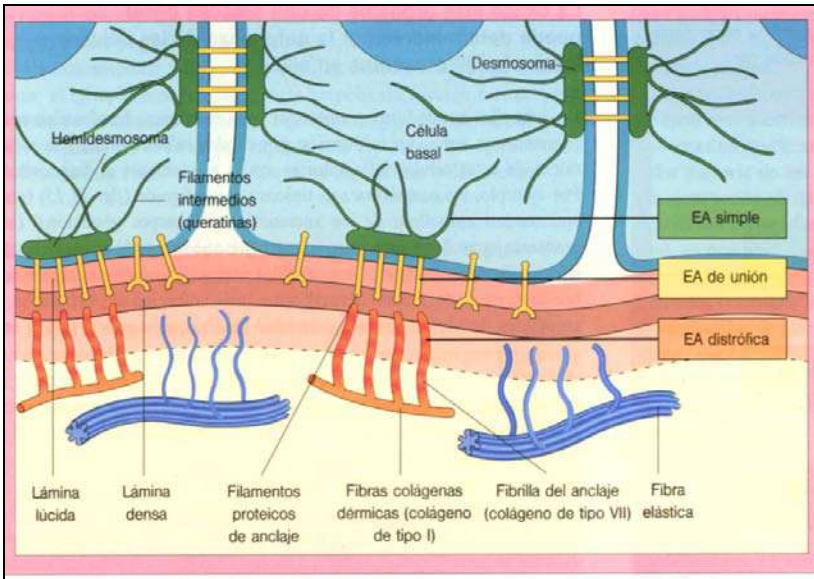


Fig. 21.14 Epidermólisis ampollosa. Este diagrama muestra las zonas de separación celular en los diversos tipos de epidermólisis ampollosa.

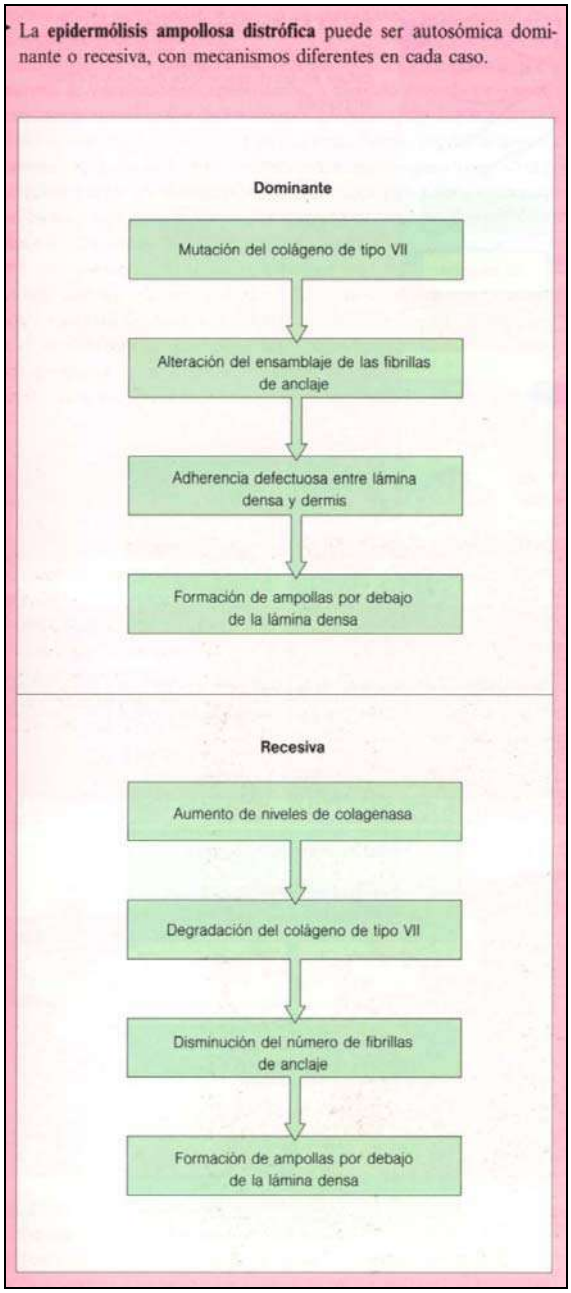
Biología molecular de la epidermólisis ampollosa

La **epidermólisis ampollosa simple** presenta herencia autosómica dominante. La separación se produce en la porción inferior de la capa de células basales, por encima de la membrana basal. El mecanismo parece ser el siguiente:

- Mutaciones de queratina 5, queratina 14 o proteínas asociadas a filamentos intermedios
- Ensamblaje defectuoso de filamentos intermedios de la queratina
- Defectos del citosqueleto celular
- Fragilidad celular y desintegración de células basales
- Formación de ampollas por encima de la membrana basal

La **epidermólisis ampollosa de la unión** presenta herencia autosómica recesiva. La separación se produce dentro de la membrana. El mecanismo parece ser:

- Hemidesmosomas defectuosos
  o
  Defectos de los filamentos de anclaje (niceína/epiligrina/kalinina)
- Alteración de la adherencia entre queratinocitos basales y lámina densa
- Formación de ampollas a través de la membrana basal



La causa más probable de una ampolla basal puede determinarse por la naturaleza de las células inflamatorias presentes en ella.

Las ampollas que se forman alrededor de la membrana basal suelen aparecer en una zona con infiltración por células inflamatorias, y la naturaleza de estas células inflamatorias ayuda a establecer el diagnóstico. Por ejemplo, los **eosinófilos** son típicos del penfigoide (*fig. 21.15*) (una enfermedad ampollosa de los ancianos) y del herpes gestacional (un exantema ampolloso raro pero importante que se produce en la gestación media o avanzada), y los **neutrófilos polimorfonucleares** aparecen sobre todo en la dermatitis herpetiforme (una enfermedad pruriginosa y ampollosa de adultos jóvenes y de edad media, que se asocia con la enfermedad celiaca). Los **linfocitos** aparecen en casos de liquen plano ampolloso (véase pág. 452) y eritema multiforme.

Algunas ampollas basales se forman en zonas sin infiltrado inflamatorio; el ejemplo más frecuente es la ampolla de fricción formada por fuerzas de frotamiento en piel no especializada para resistirla, por ejemplo, ampollas en el talón por zapatos mal ajustados. La epidermólisis bullosa es otra enfermedad en la que no hay células inflamatorias.

Fig. 21.15 Penfigoide. (a) Signos clínicos de formación incipiente de ampollas en una zona de eritema. La epidermis ha comenzado a separarse en la zona pálida central. (b) La histología muestra una separación completa entre epidermis y dermis, y un infiltrado eosinófilo denso.

El aumento de actividad de los mastocitos de la piel produce edema y prurito, lo que se conoce como urticaria

La urticaria tiene muchas causas. Muchos pacientes con tendencia atópica o antecedentes familiares (véase pág. 451) presentan predisposición a sufrirla, aunque el estimulo que la desencadena puede ser difícil de identificar; a veces están implicados ciertos alimentos, el calor, el frío o la luz solar. La desgranulación de los mastocitos libera sustancias que aumentan la permeabilidad vascular, con trasudación de líquido hacia la dermis (lo que produce edema) y activación de plaquetas y eosinófilos (seguida de prurito). En la atopia, la desgranulación de mastocitos es probablemente un fenómeno inmunológico mediado por la interacción de un antígeno con IgE, que está unida a la membrana de los mastocitos (reacción de hipersensibilidad de tipo I, véase pág. 102), pero muchos casos parecen deberse a mecanismos no inmunológicos.

Los grupos de mastocitos en la piel pueden producir placas múltiples de color pardo que se urticarizan con la presión (**urticaria pigmentosa**); con menor frecuencia puede aparecer un nódulo seudotumoral solitario (**mastocitoma solitario**), generalmente en niños pequeños.

La vasculitis de pequeños vasos puede limitarse a la piel o afectar además a muchos otros tejidos

Los vasos afectados con mayor frecuencia son los pequeños capilares, arteriolas y vénulas de la dermis superficial. La lesión de las paredes vasculares provoca una extravasación de eritrocitos hacia la dermis superficial y la aparición de lesiones conocidas como **petequias** (si son pequeñas) o **púrpura** (si son mayores). Algunas lesiones pueden ser ligeramente sobreelevadas y nodulares (púrpura palpable); las lesiones pueden ser diseminadas, pero el miembro inferior (especialmente por debajo de la rodilla) es con diferencia la zona afectada con mayor frecuencia.

Las causas más habituales de este tipo de erupción por vasculitis son reacciones a sustancias farmacológicas (*fig. 21.16*), conectivopatías sistémicas (p. ej., LES) y bacteriemia o septicemia (sobre todo de tipo meningocócico agudo).

Aunque la lesión cutánea es la manifestación más evidente, puede haber síntomas de otros efectos generales, por ejemplo, síntomas articulares y abdominales en la púrpura de Henoch-Schönlein.

Cuando se afectan vasos sanguíneos de mayor tamaño, la vasculitis se localiza en la dermis media y profunda o el tejido subcutáneo. Se forman nódulos mayores, más profundos y mal delimitados, también habitualmente en los miembros inferiores. La causa más frecuente es la poliarteritis nodosa.

Algunas lesiones vasculíticas del miembro inferior producen necrosis de epidermis y dermis, con formación de una úlcera que se caracteriza por tener un borde amoratado en relieve.

La mayoría de las lesiones vasculíticas purpúricas de la piel presentan destrucción de la pared vascular acompañada de un infiltrado de neutrófilos polimorfonucleares (**vasculitis neutrofílica** o «leucocitoclástica»), en ocasiones con necrosis fibrinoide de la pared vascular. A veces el infiltrado de la pared vascular está formado fundamentalmente por linfocitos (**vasculitis linfocítica**) sin necrosis fibrinoide. En este tipo, la extravasación de glóbulos rojos es menor y la púrpura no es un signo clínico importante; a menudo, la lesión aparece como un eritema localizado. La vasculitis linfocítica se asocia sobre todo a conectivopatías sistémicas (p. ej., LES, artritis reumatoide) y a reacciones a sustancias farmacológicas.

Fig. 21.16 Exantema cutáneo vasculítico con púrpura. En este caso, la púrpura era secundaria a una vasculitis neutrofílica que formaba parte de una reacción farmacológica adversa.

Muchas lesiones cutáneas son iatrogénicas, secundarias a fármacos administrados por vía oral

Este tipo de lesiones es cada vez más frecuente, y su aspecto, patrón y duración son muy variables. La forma más habitual es el eritema tóxico, clínica e histológicamente idéntico al que se produce como efecto indirecto de infecciones víricas (véase pág. 455).

Las reacciones cutáneas farmacológicas pueden simular casi cualquier tipo de dermatosis inflamatoria. Los tipos más habituales son:

- **Erupciones farmacológicas liquenoides**, que recuerdan al liquen plano, tanto clínica como histológicamente.
- **Erupciones vasculíticas**, generalmente vasculitis neutrofílicas de pequeños vasos en la dermis superficial, con aparición de púrpura.
- **Erupciones urticariales**, que producen exantemas eruptivos, con pápulas pruriginosas.
- **Erupciones ampollosas y descamativas**, especialmente eritema multiforme (*fig. 21.17*) y necrólisis epidérmica tóxica. Esta última es la reacción a medicamentos más grave, a menudo letal, de la piel, donde produce un desprendimiento extenso de la epidermis, junto con graves trastornos metabólicos.
- **Eritema nudoso**, una reacción dérmica profunda y subcutánea característica, que produce nódulos firmes y amoratados, habitualmente en las piernas (*fig. 21.18*).

En general, los exantemas cutáneos por fármacos aparecen al menos una semana después de la exposición inicial, mejorando a los 3-4 días de suspender el fármaco; el exantema recidiva a los 20 días de la reexposición. No obstante, algunos exantemas medicamentosos persisten durante largo tiempo después de suspender el fármaco, por ejemplo, el exantema eritematoso extenso provocado por la ingesta de captopril y enalapril.

Muchas enfermedades sistémicas tienen manifestaciones cutáneas

Muchas enfermedades sistémicas producen lesiones cutáneas dentro de su cuadro clínico general, a menudo como primera manifestación de la enfermedad. El grupo más importante es el de las enfermedades auto inmunes sistémicas, como el LES y la esclerosis sistémica. Estas enfermedades se exponen con mayor detalle en el capítulo 23, donde se estudian también las lesiones cutáneas (véase pág. 497).

Otras enfermedades sistémicas con manifestaciones cutáneas importantes son la **diabetes mellitus** y la **sarcoidosis**. En la diabetes mellitus algunos pacientes desarrollan placas deprimidas, rojas o amarillentas y brillantes en las piernas, debido a una degeneración del colágeno dérmico conocida como **necrobiosis lipoidica** (*fig. 21.19*).

En la **sarcoidosis** son frecuentes los granulomas sarcoideos cutáneos y puede haber muchas formas clínicas diferentes, aunque la presencia de granulomas de células gigantes no caseificantes es frecuente en todas ellas. Los pacientes con sarcoidosis pueden comenzar con un eritema nodoso, o desarrollarlo más tarde (véase pág. 504).

Fig. 21.17 Eritema nudoso. Eritema nudoso típico en regiones pretibiales (en este caso, como resultado de una reacción adversa a un tratamiento con sulfonamidas).

Fig. 21.18 Eritema multiforme. En este caso, el eritema multiforme era debido a una reacción adversa a los antibióticos.

Fig. 21.19 Necrobiosis lipoídica. Este diabético presentaba estas lesiones avanzadas desde hacía muchos meses.

Algunos tumores malignos internos pueden asociarse con diversas lesiones cutáneas (como dermatomiositis), muchas de ellas con una evo lución irregular, tanto clínica como histológicamente.

TUMORES CUTÁNEOS

Los tumores cutáneos pueden dividirse según deriven de células de la epidermis, de los anejos cutáneos y de los tejidos conectivos de la dermis.

La epidermis contiene varios tipos celulares: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. Los tumores más frecuentes de la epidermis se forman a partir de los queratinocitos o los melanocitos.

Los tumores derivados de los queratinocitos de la epidermis son de dos tipos: carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides

Tanto el carcinoma basocelular como el epidermoide son favorecidos por la exposición a la luz y las radiaciones ionizantes y, por tanto, son más frecuentes en zonas expuestas, como cabeza, cuello y dorso de las manos. Ambos tipos tumorales aparecen más a menudo en ancianos y no son raras las lesiones múltiples.

El carcinoma basocelular, del que existen tres tipos, es un tumor localmente invasivo que no metastatiza

Los tres principales tipos son el carcinoma basocelular nodular, el morfeiforme y el superficial.

El **carcinoma basocelular nodular** es el más frecuente, especialmente en personas mayores de 50 años. Aparece en zonas expuestas a la luz, como cara y frente, y es relativamente raro en tronco y miembros. Aparece como un nódulo firme, con relieve, a menudo con una ulceración central de borde sobreelevado y perlado, que puede tener numerosos vasos telangiectásicos (*fig. 21.20*). Está formado por grupos de células pequeñas y oscuras similares a las de la capa basal de la epidermis. El borde de cada grupo suele mostrar un patrón regular en empalizada. Las lesiones de mayor tamaño presentan con frecuencia cambios quísticos.

El **carcinoma basocelular morfeiforme** aparece como una placa blanquecina o amarillenta, plana y engrosada, que puede estar hundida y ser de consistencia firme, con zonas focales de ulceración. A diferencia del carcinoma basocelular nodular, sus bordes están mal delimitados y puede extenderse por la dermis o más allá de sus bordes palpables. Histológicamente se observan pequeños grupos y cordones de células basales separados por un estroma fibroso denso (*fig. 21.21*).

El **carcinoma basocelular superficial** suele aparecer como una placa plana y eritematosa, a menudo de borde irregular (*fig. 21.22*). Es más frecuente en el rostro, pero esta variedad también suele afectar al tronco. A veces hay áreas sobreelevadas en el tumor, que representan el desarrollo de un carcinoma basocelular nodular dentro de la lesión superficial preexistente. Histológicamente suele haber muchos pequeños brotes o proliferaciones nodulares de las células basales a partir de la epidermis. Este patrón superficial puede ser multifocal, por ejemplo, en campos de irradiación sobre vértebras en pacientes a los que se ha administrado radioterapia por espondilitis anquilopoyética.

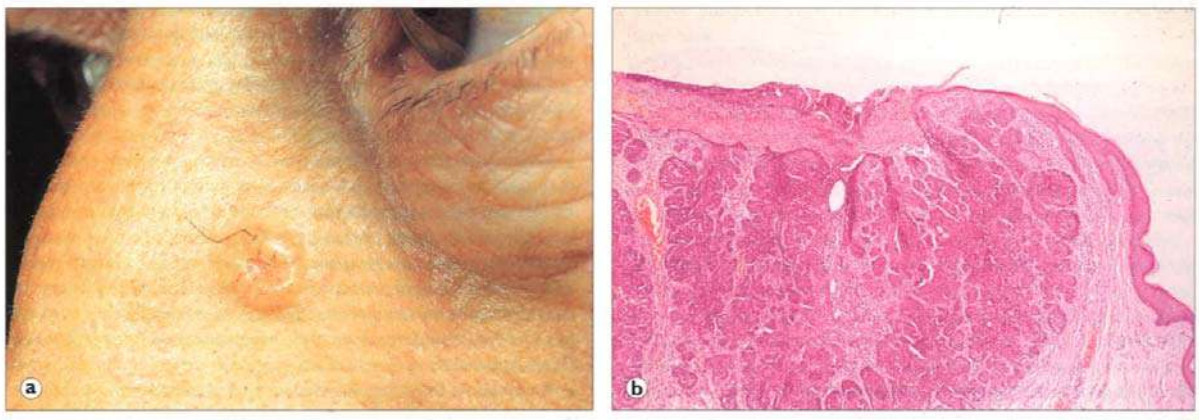


Fig. 21.20 Carcinoma basocelular; patrón nodular.
(a) Nódulo elevado; borde blanquecino y ondulado, ulceración central. (b) La histología muestra el típico patrón nodular.

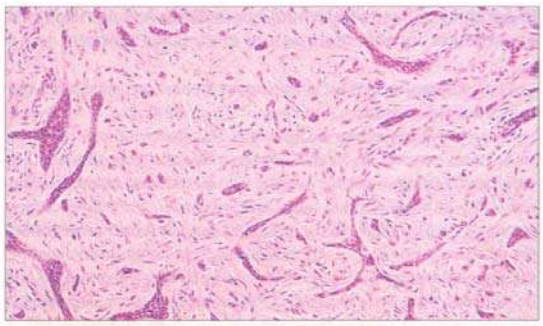


Fig. 21.21 Carinoma basocelular; patrón morfeiforme.
La histología muestra cordones estrechos y comprimidos de células basales en un estroma fibroso denso.

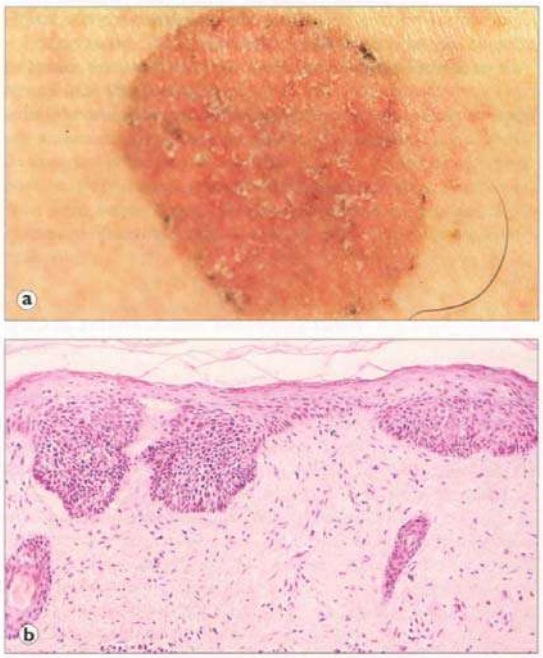


Fig. 21.22 Carcinoma basocelular: patrón superficial.
(a) Placa plana eritematosa típica, ligeramente escamosa.
(b) La histología muestra múltiples nidos de carcinoma basocelular que crecen en profundidad a partir de la epidermis.

Todos los carcinomas basocelulares pueden curarse si se extirpan por completo. Sin embargo, las recidivas locales causan problemas, especialmente en los tipos morfeiforme y superficial, que no están tan bien delimitados a simple vista. Los carcinomas basocelulares descuidados producen una destrucción local considerable de partes blandas y, a veces, de los huesos de la cara (de ahí su nombre de «ulcus rodens» o úlcera que roe). Aunque la mayoría parecen originarse a partir de las células basales de la epidermis, algunos pueden surgir del cuello de los folículos pilosos y confundirse con un tumor folicular conocido como «tricoepitelioma».

El carcinoma epidermoide invasivo de la piel puede surgir sobre lesiones displásicas epidérmicas preexistentes

Hay dos tipos de displasia intraepidérmica. Una es la **queratosis actínica** (también conocida como **queratosis solar**), que aparece con mayor frecuencia en cara, cuero cabelludo y dorso de las manos (es decir, en la piel expuesta a la luz). Se forman placas o máculas irregulares (con frecuencia múltiples), de hasta 1 cm de diámetro, con una superficie hiperqueratósica dura y rugosa. Histológicamente, las células de la mitad inferior de la epidermis presentan displasia y atipias marcadas.

El otro tipo presenta atipias epidérmicas, con pleomorfismo y mitosis en todas las capas de la epidermis, hasta la superficie (*fig. 21.23a*). Se considera como carcinoma escamoso *in situ* (**carcinoma intraepidérmico**) y, al igual que las queratosis actínicas, aparece en piel expuesta a la luz, aunque también puede afectar a la que está normalmente cubierta, por ejemplo, en el tronco.

Clínicamente, las lesiones aparecen como placas pardo rojizas planas o sobreelevadas, a veces con una escama queratinosa superficial y, en ocasiones, con ulceración focal.

La incidencia de transformación invasiva maligna es mucho mayor en el carcinoma intraepidérmico que en la queratosis actínica. La mayoría de los carcinomas epidermoides cutáneos son localmente invasivos y bien diferenciados, con formación de nidos de queratina; en ocasiones puede desarrollarse un carcinoma epidermoide no queratinizante y poco diferenciado en una zona de carcinoma intraepidérmico preexistente. El carcinoma epidermoide invasivo (*fig. 21.23b*), a diferencia del basocelular, puede metastatizar, comenzando habitualmente por los ganglios linfáticos regionales.

Una variante del carcinoma epidermoide, el carcinoma verrucoso, es especialmente frecuente en la vulva de mujeres ancianas, donde forma una lesión exofítica, en forma de coliflor, bien diferenciada. Crece localmente y no suele dar metástasis.

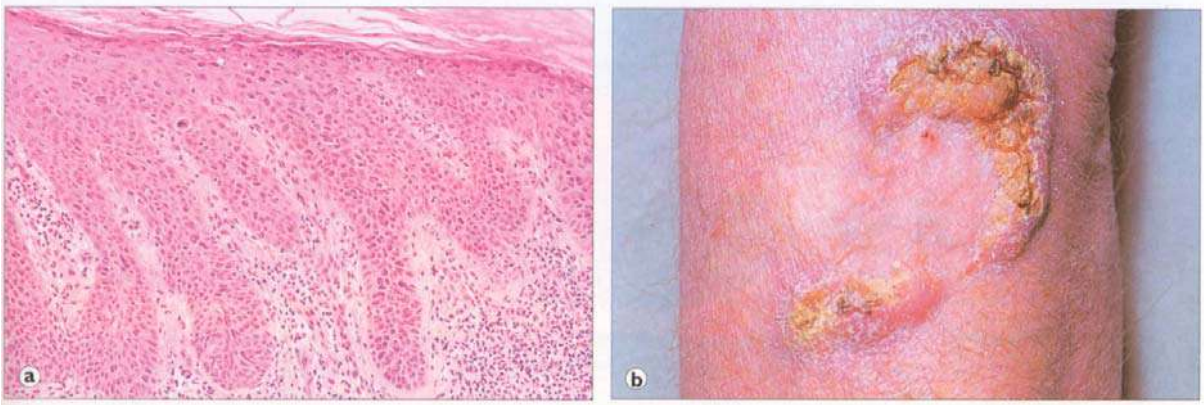


Fig. 21.23 Carcinoma intraepidérmico y carcinoma epidermoides invasivo.
(a) Histología del carcinoma intraepidérmico, con engrosamiento de la epidermis por proliferación de células epidérmicas displásicas pleomorfas, sin invasión de la dermis.
(b) Carcinoma epidermoide invasivo de la piel, con los típicos bordes queratósicos sobreelevados.

Los melanocitos de la capa basal de la epidermis son una fuente importante de hamartomas seudotumorales (nevos) y de tumores invasivos malignos (melanomas malignos)

Los nevos melanocíticos (conocidos como «lunares») son extremadamente frecuentes; la mayoría de los individuos presentan algunos en distintas partes de la piel, y algunos tienen una gran cantidad de ellos. Se consideran como malformaciones hamartomatosas y se aceptan cinco tipos principales.

En el **nevo de la unión** (*fig 21.24a*) los grupos anormales de malanocítos están limitados a la epidermis y se localizan en la capa basal. Clínicamente, las lesiones son planas (maculares) y de pigmentación densa y uniforme. Suelen aparecer en la infancia y la adolescencia.

Los **nevos compuestos** (*fig. 21.24b*) son lesiones nodulares en relieve, de color marrón claro y ligeramente nodulares, con una superficie irregular, pero de pigmentación uniforme. Son más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes. Histológicamente se observan grupos de melanocitos en la epidermis (similares a las del nevo de la unión) y en la dermis superficial. Las células névicas intradérmicas cercanas a los nidos de la zona de unión son histológicamente similares a las intraepidérmicas. Sin embargo, en las capas profundas son más pequeñas y compactas, signo que parece deberse a una maduración de las células névicas. Se cree que las células intraepidérmicas de la zona de unión tienen tendencia natural a pasar a la dermis y hacerse menores y más compactas cuanto más tiempo permanecen en ella. No es raro que los nevos compuestos presenten pelos gruesos (lunar piloso).

Los **nevos intradérmicos** (*fig. 21.24c*) también son sobreelevados, pero normalmente poco protuberantes y pueden ser del mismo color que la piel o ligeramente parduzcos. Suelen aparecer en adultos y son raros en adolescentes y niños. Parecen estar formados totalmente por células névicas de la dermis y no existe componente de nidos en la zona de unión, aunque puede aumentar ligeramente el número de melanocitos en la capa basal.

Los **nevos azules** son lesiones totalmente intradérmicas, que suelen contener melanocitos densamente pigmentados diseminados en un nódulo mal delimitado y separado por gruesas bandas de colágeno. En la superficie de corte son pardos debido al pigmento, pero al verlos a través de la epidermis son negroazulados. Suelen aparecer en la infancia y pueden crecer lentamente, aunque rara vez alcanzan más de un centímetro de diámetro. A veces pueden desarrollarse nevos azules muy grandes en las nalgas, mientras que los de menor tamaño son más frecuentes en cabeza y brazos. Su malignización suele ser extremadamente rara.

Como su nombre indica, el **nevo de Spitz** o **nevo juvenil** aparece sobre todo en niños, en forma de nódulo liso y sobreelevado pardo rojizo. Aunque clínicamente parece inocuo, histológicamente estas lesiones melanocíticas presentan un grado alarmante de pleomorfismo y atipias, y pueden confundirse histológicamente con un melanoma maligno.

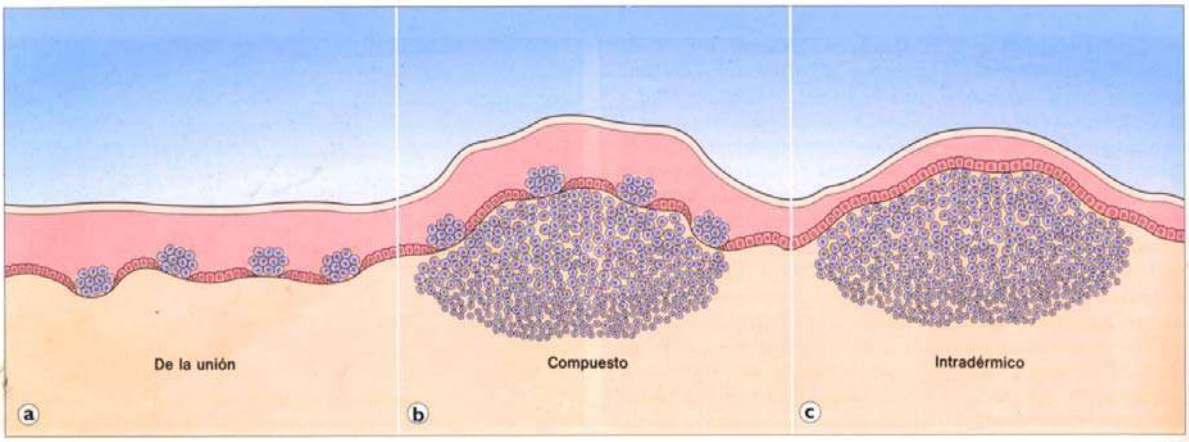


Fig. 21.24 Tipos de nevos melanocíticos benignos.
División de los melanocitos en nevos de unión, compuestos e intradérmicos.
(a) En el nevo de la unión existen nidos redondeados de melanocitos, algunos de ellos con gránulos de melanina en el citoplasma, en la epidermis profunda y en la zona de unión dermoepidérmica.
(b) En los nevos compuestos existe un componente de nevo de la unión, combinado con una masa intradérmica de células névicas melanocíticas benignas.
(c) Los nevos intradérmicos están compuestos en su totalidad por grupos de células névicas melanocíticas situados en la dermis superficial; no existe componente de unión y los melanocitos intradérmicos suelen ser pequeños y completamente benignos.

La inmensa mayoría de los nevos son totalmente benignos, pero a veces puede sobrevenir la malignización

El componente de unión de los nevos de la unión/compuestos es el que presenta mayor riesgo de malignización. En los nevos benignos, los melanocitos de la zona de unión están ordenados en nidos o formando un patrón lineal (lentiginoso). Los melanocitos no muestran datos de pleomorfismo o actividad mitótica y poseen características citológicas benignas. En ocasiones se desarrollan atipias citológicas e histológicas, con marcado pleomorfismo nuclear y aumento del número de mitosis; las atipias histológicas suelen tomar la forma de pérdida de redondez de los nidos de células en la zona de unión, que a menudo se aplanan y siguen el contorno general de las crestas interpapilares de la epidermis.

Clínicamente, estos nevos parecen mayores de lo habitual (mayores de 1 cm de diámetro) y presentan bordes, superficie y pigmentación irregulares. Esta irregularidad de la textura superficial y de los límites, así como el desarrollo de grados variables de pigmentación parda, puede afectar a un nevo que era previamente liso y uniforme en cuanto a superficie, bordes y coloración. Estos cambios en un lunar preexistente deben considerarse indicativos de posible malignización precoz y debe realizarse biopsia-extirpación de forma inmediata. No deben realizarse biopsias por afeitado, sacabocados o incisión (véase pág. 475). Pueden ser únicos, aunque algunos pacientes presentan muchos nevos atípicos, y a menudo existen antecedentes familiares (**síndrome del nevo displásico**).

El lentigo maligno es un tipo de proliferación melanocítica de la unión propia de la cara de los ancianos

Clínicamente, estas lesiones son áreas planas, abigarradas de pigmentación pardo negruzca, en la cara de hombres y mujeres ancianos. Aumentan progresivamente de tamaño y poseen limites irregulares. Histológicamente, la capa basal de la epidermis está sustituida en gran medida por una línea casi continua de grandes melanocitos atípicos, que a menudo se extienden a anejos cutáneos como los folículos pilosos. En ocasiones, dentro de esas zonas aparecen nódulos elevados que indican el desarrollo de un melanoma maligno nodular (lo que se conoce como melanoma lentigo maligno).

La incidencia del melanoma maligno está aumentando en las razas de piel blanca

El melanoma maligno es un tumor que afecta sobre todo a personas adultas, aunque también puede aparecer en los niños. Puede surgir en el componente de unión de un nevo melanocítico preexistente (véase «nevo displásico» y «lentigo maligno») o desarrollarse por sí solo sobre la piel normal (*fig. 21.25*). El factor predisponente más importante es la exposición excesiva a la luz ultravioleta (UV) y su incidencia creciente se ha atribuido a la disminución del poder filtrante de la capa de ozono adelgazada y al aumento

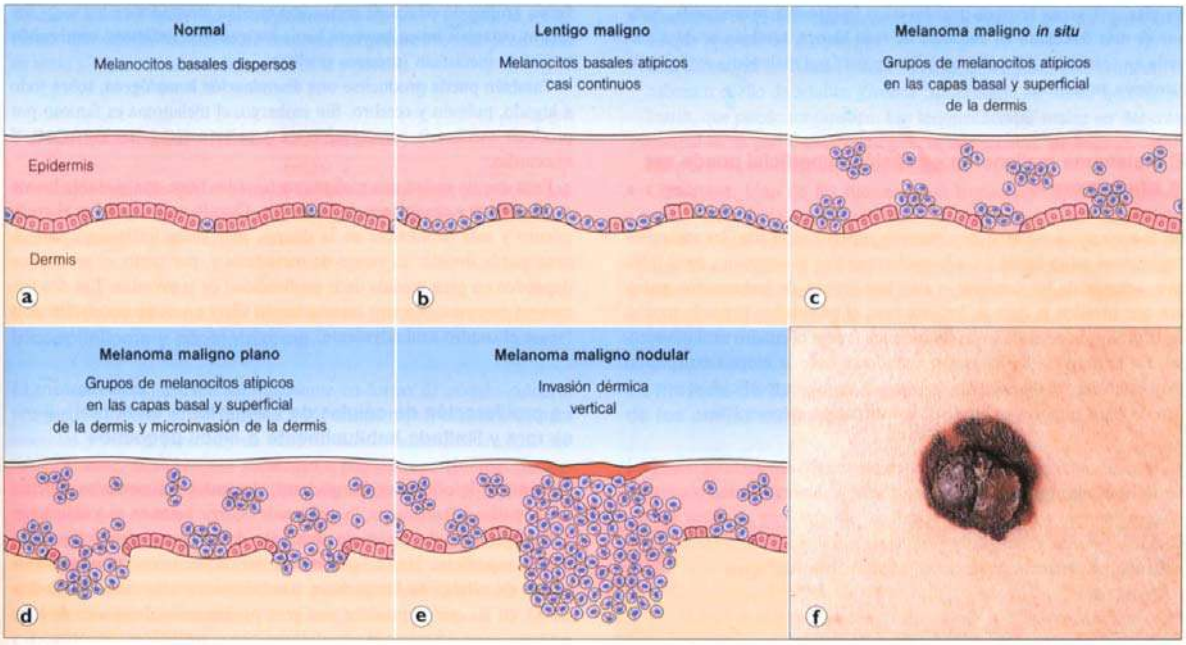


Fig. 21.25 Tipos de melanoma maligno.
(a) Melanocitos en la piel normal.
(b) Lentigo maligno.
(c) Melanoma maligno *in situ* (neoplasia intraepidérmica melanocítica).
(d) Melanoma maligno plano con microinvasión de la dermis.
(e) Melanoma maligno nodular con patrón de crecimiento vertical.
(f) Melanoma maligno (obsérvese la extensión de la pigmentación y el nódulo central sobreelevado).

de la costumbre de tomar el sol. Es un tumor infrecuente en razas de piel oscura, probablemente debido al efecto protector de la melanina epidérmica frente a las radiaciones (UV). Las mujeres tienen un tendencia ligeramente mayor a desarrollar melanoma que los hombres. En ellas, la localización más frecuente son las piernas, mientras que en los hombres es el tronco (sobre todo, la espalda).

El melanoma maligno puede afectar a otras superficies mucosas, por ejemplo, oral y nasal.

Los melanomas malignos cutáneos aparecen como lesiones pigmentadas irregulares

En comparación con las lesiones melanocíticas pigmentadas benignas, los melanomas malignos suelen ser de mayor tamaño (con anamnesis de aumento reciente del mismo) y poseen un contorno irregular y asimétrico, y con pigmentación variable. Pueden estar ulcerados. Algunos son planos y otros representan lesiones nodulares sobreelevadas.

Los melanomas malignos pueden clasificarse en tres grupos principales:

- **Melanoma lentigo maligno.** Lesión nodular sobre un lentigo maligno facial preexistente.
- **Melanoma maligno de extensión superficial.** Habitualmente se trata de una lesión con pigmentación variable y bordes irregulares. Es el tipo más frecuente; representa el 75% de los melanomas malignos y es el tipo cuya incidencia ha aumentado en mayor medida recientemente.
- **Melanoma maligno nodular.** Aparece como un nódulo negro parduzco sobreelevado, generalmente sin lesión melanocítica benigna previa. Representa un 5% de los melanomas malignos.

Otro grupo que hay que saber reconocer es el **melanoma maligno lentiginoso acral**. Se limita a manos y pies, especialmente a las plantas de los pies, y a veces aparece bajo las uñas (**melanoma subungueal**). Aunque es más frecuente en ancianos de raza blanca, también se da a menudo en orientales. Histológicamente recuerda al melanoma maligno de extensión superficial.

El melanoma maligno de extensión superficial puede ser *in situ* o invasivo

En el melanoma maligno de extensión superficial *in situ,* los melanocitos atípicos están limitados a la epidermis. Por el contrario, en el invasivo, además de los cambios *in situ,* hay grupos de melanocitos malignos que invaden la dermis. En este tipo, el pronóstico depende mucho de la profundidad de la invasión dérmica (véase el cuadro azul adyacente). En la mayoría de los casos, cuando se hace la biopsia-extirpación para establecer el diagnóstico, la invasión es muy superficial; el pronóstico de estos tumores es bueno si la extirpación es completa.

Factores pronósticos en el melanoma maligno invasivo

Los pacientes pueden dividirse en tres grupos según el riesgo de metástasis.

- **Bajo riesgo.** El mejor criterio pronóstico es un grosor de Breslow inferior a 0,76 mm. El grosor de Breslow es el espesor medido (en el corte histológico) entre el nivel más profundo del melanoma maligno y la capa granular de la epidermis.
- **Riesgo moderado.** Tumores con grosor de Breslow entre 0,76 mm y 1,5 mm.
- **Alto riesgo.** Tumores que tienen un grosor de Breslow superior a 1,5 mm.

Los niveles de Clarke expresan la profundidad de la invasión tumoral según los cambios estructurales de la piel. Por ejemplo, el nivel 1 se limita a la epidermis, el nivel 2 muestra invasión sólo de la dermis papilar, y los niveles siguientes expresan grados diversos de invasión de la dermis reticular y el tejido subcutáneo. No obstante, los niveles de Clarke no son tan reproducibles como el grosor de Breslow, que es la medida de elección.

El melanoma maligno cutáneo puede metastatizar a través de vasos linfáticos y sanguíneos

El melanoma maligno puede metastatizar por vía linfática a los ganglios linfáticos que drenan la zona donde ha surgido la lesión primaria, por ejemplo, ganglios inguinales en el caso de los tumores de las piernas. A veces, grupos de células de melanoma quedan atrapados en los vasos linfáticos cutáneos en su trayecto hacia los ganglios linfáticos, sembrando la piel de metástasis (**tumores satélite**).

También puede producirse una **diseminación hematógena**, sobre todo a hígado, pulmón y cerebro. Sin embargo, el melanoma es famoso por producir metástasis hematógenas en lugares extraordinarios, como el miocardio.

Para que un melanoma maligno metastatice tiene que alcanzar los vasos linfáticos y sanguíneos de la dermis. Cuanto más rápido es el crecimiento y más profundiza en la dermis, más vasos linfáticos y sanguíneos puede invadir. El riesgo de metástasis y, por tanto, el pronóstico dependen en gran medida de la profundidad de la invasión. Las dos formas de expresar esto son los niveles de Clarke y el grosor de Breslow (véase el cuadro azul adyacente).

La proliferación de células de Langerhans en la piel es rara y limitada habitualmente a niños pequeños

El número de células de Langerhans aumenta ligeramente en muchas dermopatías inflamatorias, lo que puede ocurrir tanto en su localización normal en la epidermis como alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis superficial. Hay un grupo de enfermedades denominadas **histiocitosis de células de Langerhans** (también conocidas como **histiocitosis X**), en las que se produce una gran proliferación de células de Langerhans, solas o junto con otras células como eosinófilos, fibroblastos y linfocitos.

El grupo de las histiocitosis de células de Langerhans está integrado por tres componentes: la **enfermedad de Letterer-Siwe** (enfermedad de los niños muy pequeños, que suele manifestarse por un exantema cutáneo), la **enfermedad de Hand-SchüllerChristian** (en la que hay grupos celulares localizados en huesos que producen lesiones osteolíticas, junto con infiltrados pulmonares y afectación ocasional de ganglios linfáticos) y el **granuloma eosinófilo** (que suele presentarse como lesión osteolítica aislada en un hueso y formada principalmente por células de Langerhans con eosinófilos). Existe una superposición considerable entre los tres síndromes, aunque el más definido de ellos es la enfermedad de Letterer-Siwe. Afecta sobre todo a lactantes, en los que produce un exantema cutáneo variable que a menudo se parece al de la dermatitis seborreica. Se comporta de forma maligna, con infiltración extensa de la dermis superficial y de muchos otros tejidos sistémicos por células de Langerhans anormales.

Los tumores de Merkel son raros, muy malignos y afectan generalmente a ancianos

Las células de Merkel son células neuroendocrinas de la capa basal de la epidermis, asociadas mediante conexiones sinápticas a terminaciones nerviosas periféricas. Los tumores de Merkel suelen aparecer en ancianos, generalmente en cabeza y cuello, y con menor frecuencia en los brazos. Las lesiones aparecen principalmente en la piel expuesta al sol en forma de nódulos indoloros de crecimiento progresivo. Su pronóstico es malo y metastatizan de forma extensa y precoz.

TUMORES DE LOS ANEJOS CUTÁNEOS

Los anejos cutáneos que con mayor frecuencia dan lugar a tumores son el aparato pilosebáceo y los conductos y glándulas ecrinas. Los tumores de las glándulas apocrinas son raros.

Los folículos pilosos dan lugar a dos tumores frecuentes: tricoepitelioma y pilomatrixoma

El **tricoepitelioma** aparece habitualmente en forma de nódulo cubierto por piel, de menos de un centímetro de diámetro, en el rostro de adolescentes y adultos jóvenes y de edad mediana. Tanto clínica como histológicamente, estas lesiones recuerdan a pequeños carcinomas basocelulares nodulares. La principal distinción entre ambos es la diferente incidencia por edades.

Los **pilomatrixomas** afectan sobre todo a niños, y surgen en cara, cuello y hombros. Son tumores dérmicos sobreelevados y nudosos, de hasta 2 cm de diámetro, a menudo muy pálidos o blancos, que distienden la epidermis que los recubre.

Los tumores o nódulos seudotumorales derivados del componente sebáceo del folículo piloso se desarrollan sobre todo en la cara. El más frecuente es la **hiperplasia sebácea**, en la que aparecen múltiples pápulas amarillas, sobre todo en frente, mejillas y región perinasal. Afectan sobre todo a ancianos, especialmente varones; clínicamente pueden confundirse con carcinomas basocelulares pequeños.

Los tumores derivados de las glándulas sudoríparas ecrinas y sus conductos no son frecuentes, pero los hay de muchos tipos

Los principales son:

- **Siringoma.** Nódulos o pápulas múltiples, pequeños y pálidos en párpados inferiores y mejillas, generalmente en mujeres.
- **Poroma ecrino.** Tumor sobreelevado, solitario y sólido, generalmente situado en la planta del pie y en ocasiones en la palma de la mano.
- **Hidroacantoma simple.** Generalmente se localiza en miembros inferiores en ancianos y suele confundirse clínicamente con un carcinoma basocelular o una queratosis seborreica.
- **Acantoma de células claras.** Lesión rojiza plana o con un ligero relieve que aparece en las piernas.
- **Hidroadenoma de células claras o ecrino.** Localizado generalmente en cabeza o cuello de adultos jóvenes. Surge como un tumor nodular solitario, que puede ser quístico. Las lesiones sólidas suelen ser del color normal de la piel o estar ligeramente enrojecidas; las lesiones quísticas pueden presentar un matiz azulado.
- **Cilindroma.** Uno de los tumores más frecuentes. Aparece habitualmente en cabeza, cuero cabelludo o cuello, en forma de nódulos sobreelevados rosados de crecimiento lento. Son especialmente frecuentes en mujeres y pueden ser múltiples, con un patrón hereditario autosómico dominante. Los tumores múltiples de cuero cabelludo reciben a veces el nombre de «tumor en turbante».

La mayoría de los quistes cutáneos derivan de los anejos cutáneos

La lesión quística más frecuente derivada de un anejo cutáneo es el denominado **quiste dermoide o pilar** y aparece en el cuero cabelludo de pacientes ancianos en forma de un tumor redondeado y bien delimitado. Histológicamente, las lesiones están revestidas por un epitelio escamoso similar al de los folículos pilosos y contienen queratina compacta, gruesa y blanquecina. Pueden ser múltiples.

Los **quistes epidermoides** también parecen derivar de los folículos pilosos y son muy similares a los anteriores. Aparecen sobre todo en cara, cuello y tronco superior en jóvenes y adultos de mediana edad. Pueden surgir en zonas dañadas previamente por acné intenso. Pueden aparecer quistes epidermoides similares en el ángulo ocular en niños (**dermoide angular externo**), que se consideran malformaciones congénitas. Los quistes epidérmicos pueden aparecer también en cualquier parte del cuerpo tras heridas penetrantes y se cree que derivan de epitelio escamoso de la epidermis implantado por el traumatismo (**dermoides de inclusión**). La piel y el tejido subcutáneo que rodean a los quistes epidermoides pueden presentar enrojecimiento y tumefacción, y la lesión puede ser dolorosa. A esto suele denominarse «quiste epidermoide infectado», pero la inflamación se debe al paso de queratina a los tejidos circundantes a causa de un traumatismo y no se asocia a infección.

TUMORES Y PROLIFERACIONES SEUDOTUMORALES DE LA DERMIS

Aunque muchas de las lesiones que derivan de células de la dermis simulan tumores, en realidad son malformaciones hamartomatosas más que verdaderas proliferaciones neoplásicas. Las más frecuentes son: angioma y proliferaciones seudoangiomatosas (p. ej., granuloma piogénico), lesiones fibrohistiocíticas (p. ej., dermatofibroma), neurofibroma y neurilemoma, y leiomioma.

Las lesiones dérmicas secundarias a alteraciones de los vasos sanguíneos son frecuentes y en general corresponden a malformaciones más que a neoplasias verdaderas

Las lesiones vasculares de la dermis suelen ser hamartomatosas y las más frecuentes son el hemangioma capilar, el hemangioma cavernoso y las manchas de color de vino de Oporto.

Los **hemangiomas capilares** son frecuentes en lactantes (nevos en fresa) y suelen localizarse en tronco, nalgas o cara. No existen en el momento del nacimiento, pero se manifiestan en los primeros meses de la vida; crecen y regresan espontáneamente durante los primeros años de la vida. Son tumores firmes, de color rosa intenso, que protruyen en la superficie cutánea y suelen tener 2-3 cm de diámetro.

Los **hemangiomas cavernosos** son clínicamente similares a los hemangiomas capilares, y aparecen en las mismas localizaciones y en el mismo grupo de pacientes. Sin embargo, tienden a ser mayores, estar menos claramente delimitados y no involucionar.

La **mancha de color de vino de Oporto** suele aparecer al nacimiento en forma de una zona morada o rosada plana en cara y cuello. Puede aparecer también en los miembros. Estas lesiones no tienen tendencia a regresar y pueden seguir creciendo; a veces se asocian a malformaciones vasculares intracerebrales (síndrome de Sturge-Weber).

El **granuloma piogénico** es una lesión frecuente de aspecto vascular, rojiza y sobreelevada (*fig. 21.26*). Histológicamente está formada por un tejido de granulación densamente vascular con células inflamatorias en el estroma. A menudo presenta ulceración superficial y crece rápidamente hasta 1-2 cm en unas semanas en forma de un nódulo rojizo pedunculado. Es más frecuente en cabeza y cuello, aunque también afecta a la mucosa oral y gingival (véase el cap. 10), especialmente en mujeres jóvenes gestantes. También aparece en miembros, sobre todo en antebrazos y manos, donde puede haber antecedentes de traumatismos penetrantes.

Fig. 21.26 Granuloma piogénico. Localización y aspecto típicos de un granuloma piogénico, lesión angiomatosa sobreelevada, secundaria en este caso a una herida causada por una espina de rosal.

Los tumores cutáneos más importantes de origen vascular son el tumor glómico el angiosarcoma y el sarcoma de Kaposi

Los **tumores glómicos** aparecen generalmente en los dedos, especialmente bajo las uñas. Son pequeños nódulos rojizos (a veces, levemente azulados), que son exquisitamente dolorosos a la presión, aunque. también pueden doler espontáneamente. Derivan de anastomosis arteriovenosas denominadas «cuerpos glómicos», las cuales son más frecuentes en las manos.

El **angiosarcoma** es un tumor muy maligno de la piel. Suele aparecer en ancianos, habitualmente en cabeza y región cervical, sobre todo en cuero cabelludo y frente. Las lesiones aparecen en forma de máculas o placas amoratadas ligeramente sobreelevadas, que se extienden y acaban ulcerándose.

El **sarcoma de Kaposi** era raro en el mundo occidental, y se le observaba principalmente en África central. Sin embargo, se veía también en ocasiones en ancianos de raza blanca, generalmente varones, sobre todo en manos y pies.

El sarcoma de Kaposi se ha convertido en un tumor mucho más importante debido a su alta incidencia en adultos jóvenes (principalmente varones) con SIDA; en este grupo, las lesiones suelen ser múltiples, crecen con rapidez, afectando a veces a la mucosa oral, y tienen tendencia a metastatizar ampliamente. Suelen comenzar por una pequeña mancha rojiza que crece y, a su vez, se convierte en una placa o un nódulo sobreelevado.

Histológicamente, el tumor está formado por luces vasculares rodeadas por un estroma de células fusiformes con pleomorfismo variable. Aunque no se conoce el origen de este tumor, es probable que derive de células endoteliales de los vasos sanguíneos o linfáticos.

Los tumores histiocitarios fibrosos son los tumores verdaderos de la dermis más frecuentes

Se considera que la célula de origen es el miofibroblasto, una célula del tejido conectivo que presenta rasgos de músculo liso y fibroblasto, junto con algunas características histiocitarias.

Los tumores histiocitarios fibrosos surgen habitualmente en miembros de adultos de mediana edad y son ligeramente más frecuentes en mujeres. Las lesiones son nódulos aislados elevados, generalmente de calo ración parda, y la epidermis que los cubre puede presentar engrosamiento e hiperqueratosis.

El tipo histológico más frecuente es el **dermatofibroma**, en el cual el nódulo dérmico está mal delimitado y formado por miofibroblastos fusiformes situados entre bandas de colágeno de la dermis, a la que expanden. De las dos variedades menos frecuentes, una (el histiocitoma cutáneo) contiene una proporción mucho mayor de células histiocíticos llenas de lípidos, lo que da a la lesión una coloración amarillenta en la superficie de corte; es especialmente frecuente alrededor del tobillo. La otra variedad, el denominado «hemangioma esclerosante», es más esclerótico y posee un mayor número de vasos. A menudo la hemosiderina acumulada por las pérdidas hemáticas dan a la lesión un aspecto parduzco al corte.

Este tipo de tumores histiocitarios fibrosos de la dermis es totalmente benigno, pero existen dos tumores con similaridades histológicas que se comportan como tumores malignos. El **dermatofibrosarcoma protuberante** es un tumor dérmico mucho mayor, de crecimiento lento, con bordes irregulares y que contiene múltiples nódulos. El **histiocitoma fibroso maligno** es uno de los tumores de partes blandas más frecuentes de los tejidos profundos (especialmente en muslo y nalga), aunque parece que algunos surgen en la grasa subcutánea y pueden aparecer inicialmente como un tumor cutáneo profundo.

Las lesiones fibrosas no neoplásicas de la dermis son frecuentes

Las lesiones fibrosas no neoplásicas más frecuentes de la dermis son los **queloides**. Son lesiones colágenas firmes y sobreelevadas, recubiertas por epidermis lisa y bastante fina. Crecen lentamente y se endurecen con el tiempo. Suelen aparecer en las zonas de cabeza, cuello, tórax superior y brazo superior en sujetos jóvenes (con predominio femenino). Están especialmente predispuestas las mujeres jóvenes de origen afrocaribeño. Las lesiones surgen tras traumatismos, por ejemplo, los queloides del lóbulo de la oreja suelen deberse a la perforación para los pendientes, y las formaciones queloides de las cicatrices quirúrgicas constituyen un problema estético importante en las regiones corporales con tendencia a desarrollarlo (*fig. 21.27*). Probablemente representan una excesiva formación reactiva de colágeno tras un traumatismo, con proliferación de fibroblastos y acumulación de colágeno más allá de la zona del traumatismo primario. Por ello se distinguen de las cicatrices hipertróficas, que se resuelven lentamente y se limitan a la zona del traumatismo.

Las **fibromatosis** son proliferaciones difusas de tejidos fibrosos y fibrohistiocitarios en tejido subcutáneo y adiposo. Hay muchos tipos, la mayoría de ellos infrecuentes. La más frecuente es la **fibromatosis palmar** (**contractura de Dupuytren**), en la que se produce un engrosamiento fibroso de los tejidos de la palma de la mano, generalmente en forma de cordón aislado. Esto provoca deformidades en flexión fija de los dedos, habitualmente del cuarto, o formando un pliegue en la piel palmar, con un cordón palpable de tejido firme en la dirección del dedo y una deformidad en garra de uno o más dedos. Es más frecuente en varones adultos de raza blanca y su incidencia en alcohólicos es particularmente elevada. Hay también una fibromatosis plantar, en la que se produce un engrosamiento similar en las plantas de los pies, pero casi nunca produce deformidades en flexión de los dedos.

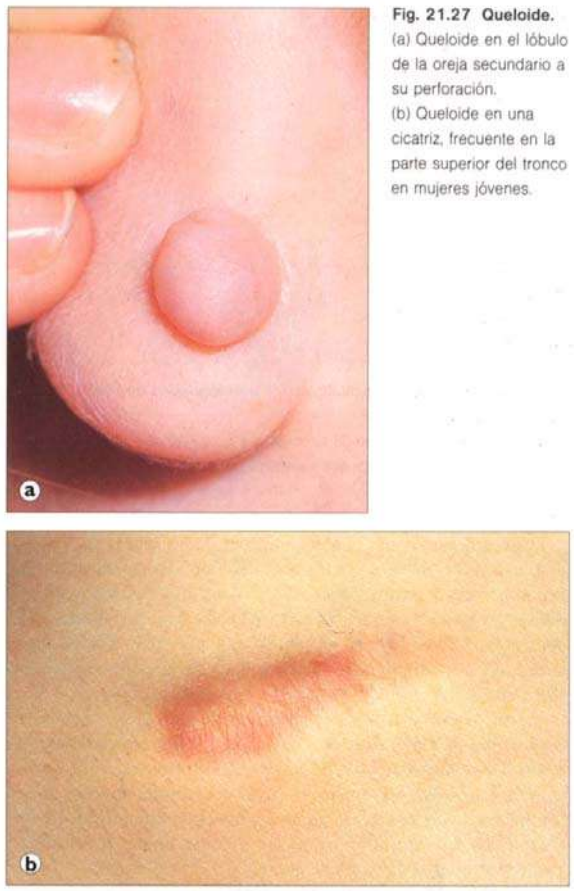


Fig. 21.27 Queloide. (a) Queloide en el lóbulo de la oreja secundario a su perforación. (b) Queloide en una cicatriz, frecuente en la parte superior del tronco en mujeres jóvenes.

Los neurofibromas pueden ser solitarios o múltiples; el neurilemoma es un tumor solitario

Los neurofibromas son típicamente tumores dérmicos sólidos, sobreelevados y blandos, a menudo pedunculados.

En la enfermedad de Von Recklinghausen se forman gran cantidad de este tipo de tumores en muchas zonas de la piel (*fig. 21.28*) y lesiones similares en órganos internos. Son tumores benignos complejos que contienen células de Schwann y elementos de endoneuro y perineuro; a veces se les considera malformaciones hamartomatosas. En ocasiones puede producirse una transformación maligna de alguno de los tumores cutáneos de mayor tamaño en la enfermedad de Von Recklinghausen, pero los tumores solitarios son benignos.

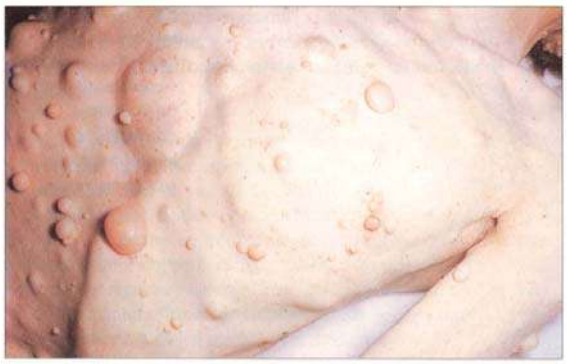


Fig. 21.28 Neurofibromas múltiples en la enfermedad de Von Recklinghausen.
Se reconoce un gran número de tumores dérmicos sólidos y blandos, junto con algunos tumores subcutáneos menos protuberantes.

Los **neurilemomas** son tumores solitarios de las células de Schwann de los nervios periféricos y habitualmente se sitúan en d trayecto de un nervio periférico. Suelen localizarse en el tejido subcutáneo y no en la dermis. Aparecen en adultos de mediana edad, con igual incidencia en ambos sexos, sobre todo en miembros, cabeza y cuello. Son benignos, aunque pueden sufrir transformación maligna tras largo tiempo (schwannoma antiguo).

Los **leiomiomas** cutáneos derivan de las paredes de los vasos dérmicos o de los músculos arrectores de los pelos. Aparecen como lesiones redondeadas y sobreelevadas de hasta 1 cm de diámetro, y son dolorosos a la palpación. Los formados a partir del músculo arrector pueden ser múltiples y generalmente surgen en tronco y miembros de adultos jóvenes; los derivados del músculo liso vascular suelen ser solitarios y pueden ser mayores de 1 cm.

El linfoma más frecuente de la piel es el linfoma cutáneo de células T (LCCT)

Los linfomas cutáneos de células B suelen formar parte de un linfoma sistémico. Se manifiestan como nódulos rojo amoratados solitarios y sobreelevados o por una serie de nódulos, especialmente en cabeza y cuello.

El linfoma de células T puede surgir en la piel, y a veces se mantiene en forma de lesión focal durante muchos años antes de diseminarse. Las lesiones floridas del linfoma de células T cutáneo se conocen como «**micosis fungoide**» y forman nódulos rojos, sobreelevados y múltiples o placas induradas. No obstante, muchos pacientes refieren historia antigua de placas cutáneas eritematosas con superficie costrosa y arrugada (generalmente durante muchos años), que a veces siguen engrosando lentamente hasta formar placas rojizas confluentes (*fig. 21.29b*). Histológicamente, estas alteraciones corresponden a la infiltración de la dermis superior y la epidermis por un número creciente de linfocitos T malignos (*fig 21.29b*) y se conocen como estadio en «manchas» y en «placas» del LCCT, respectivamente. Cuando el paciente desarrolla la lesión nodular de la micosis fungoide, la dermis contiene ya infiltrados nodulares de linfocitos T malignos.

Fig. 21.29 Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide).
(a) La piel muestra una mezcla de máculas eritematosas y placas sobreelevadas secundarias a la infiltración por linfocitos T malignos.
(b) La histología muestra gran número de linfocitos T pleomorfos en dermis, con invasión de la epidermis.

Algunos pacientes con LCCT presentan un enrojecimiento generalizado de la piel (eritrodermia) y un pequeño número de ellos tienen linfadenopatías y linfocitos T malignos en sangre periférica (**síndrome de Sézary**).

Hay muchas enfermedades que se parecen al LCCT tanto clínica como histológicamente, por lo que el diagnóstico de la enfermedad puede ser difícil hasta fases tardías, cuando las placas y los tumores nodulares son ya prominentes.

OTRAS ENFERMEDADES IMPORTANTES DE LA PIEL

Hay muchas lesiones importantes y frecuentes de la piel que son muy difíciles de clasificar en los grupos descritos más arriba, debido sobre todo a que su etiología y patogenia son desconocidas. Pueden dividirse en: queratosis escamosas no neoplásicas, trastornos del pelo y los folículos pilosos y úlceras cutáneas crónicas.

Las verrugas seborreicas, los queratoacantomas y los cuernos cutáneos son proliferaciones benignas de la epidermis caracterizadas por un exceso de producción de queratina

Las **queratosis seborreicas** son extremadamente frecuentes y su número aumenta con la edad. Son casi siempre múltiples y aparecen como lesiones queratósicas pardo grisáceas, ligeramente sobreelevadas; las más grandes pueden tener una superficie claramente verrucosa (*fig. 21.30*). Se deben a una proliferación de células de la epidermis que recuerdan a las que ocupan la capa basal, y a una excesiva producción de queratina. Son siempre benignas.

El **queratoacantoma** es más frecuente en ancianos, y aparece especialmente en la cara. Una característica típica y alarmante es su parecido clínico con el carcinoma epidermoide y su crecimiento extremadamente rápido, transformándose en unas semanas de una pápula eritematosa ligeramente sobreelevada en un gran nódulo protruyente con bordes firmes y elevados y una masa central de queratina (*fig. 21.31*). En ciertos estadios de su crecimiento, los queratoacantomas pueden compartir también características histológicas con el carcinoma epidermoide, por lo que el diagnóstico diferencial puede ser muy difícil. La mayoría de los queratoacantomas regresan espontáneamente en unos meses, pero los que persisten deben ser extirpados, debido a la dificultad para distinguirlos de los carcinomas epidermoides.

Los **cuernos cutáneos** son abultamientos duros y protruyentes de queratina que surgen en una zona de epidermis anormal. La anomalía epidérmica subyacente suele ser benigna, por ejemplo, una verruga vírica o una queratosis seborreica, pero en ocasiones pueden aparecer cuernos cutáneos sobre una zona de carcinoma intraepidérmico.

Los trastornos del pelo y los folículos pilosos son muy frecuentes en medicina general

En los folículos pilosos puede producirse retención de queratina e infecciones bacterianas y micóticas (**foliculitis superficial**). La foliculitis superficial aguda suele deberse a *Staphylococcus aureus*. Son más frecuentes en la zona de la barba en muchachos y adultos jóvenes, pero pueden aparecer en cualquier parte, por ejemplo, muslos y nalgas. Clínicamente se observan pequeñas pústulas redondeadas y amarillentas, a menudo con un pelo central. La **foliculitis profunda** se produce si la infección (también generalmente estafilocócica) afecta a la profundidad del folículo piloso. Se produce una masa expansiva que destruye el folículo, y da lugar a la formación de un «furúnculo».

Fig. 21.30 Queratosis seborreica benigna sobreelevada (verruga seborreica). A menudo están recubiertas por una gruesa capa de queratina verrucosa y grisácea.

Fig. 21.31 Queratoacantoma. Lesión típica con un borde eritematoso y sobreelevado, y un centro ocupado por masas grises cremosas de queratina. Puede confundirse clínicamente con un carcinoma epidermoide de la piel.

Fig. 21.32 Acné vulgar.
Acné intenso, con formación de pústulas y costras en algunas lesiones.

El **acné vulgar**, que afecta sobre todo a los adolescentes, es un tipo de foliculitis crónica asociada al exceso de queratina en el conducto pilosebáceo. La lesión infecciosa aparece probablemente en folículos pilosos obstruidos, y produce nódulos blanquecinos pequeños y sobreelevados (juntos blancos o puntos negros). La rotura de estos nódulos libera una mezcla de queratina, secreción de la glándula sebácea y bacterias a la dermis circundante, donde se produce una reacción inflamatoria mixta, tanto aguda como crónica de tipo granulomatoso (*fig. 21.32*). A veces el acné forma grandes quistes llenos de queratina y dolorosos a la presión (acné quístico). Su causa es desconocida, pero parecen influir en su formación los niveles elevados de andrógenos circulantes.

La **rosácea** es una enfermedad de los folículos en la que se produce un enrojecimiento marcado de la piel de la cara, con dilatación telangiectásica de los vasos de la dermis superficial y un infiltrado inflamatorio crónico perivascular que, si es intenso, produce eritemas indurados crónicos en la piel. Con frecuencia se forman pápulas o pústulas sobre folículos pilosos muy dilatados, donde suelen encontrarse a menudo fragmentos, vivos o muertos, de un ácaro, el *Demodex folliculorum.* Las formas más floridas de rosácea son las que se producen al romperse los folículos, lo que estimula una reacción granulomatosa de células gigantes (rosácea granulomatosa) o cuando la lesión aparece en una zona con marcada hiperplasia de las glándulas sebáceas, generalmente en la nariz de hombres ancianos (**rinofima**).

La pérdida anormal del cabello se denomina alopecia y se conocen muchos tipos

La pérdida del cabello es normal con la edad, aunque puede ser exagerada o precoz en individuos con predisposición familiar (especialmente, en varones). Existen muchas causas de caída excesiva del cabello; la más frecuente es la **alopecia areata**. Otros tipos de alopecia son la **alopecia total y universal** (pérdida de todo el cabello y de todo el vello corporal, respectivamente), la **tricotilomanía** (pérdida traumática del cabello por avulsión desde el folículo, generalmente autoinfligida, por razones estéticas o psicológicas) y la **alopecia cicatricial** (generalmente a consecuencia de la destrucción inflamatoria de los folículos pilosos por alguna otra enfermedad, por ejemplo, lupus eritematoso o liquen plano, con afectación de los folículos pilosos.

La alopecia areata es el tipo más frecuente de pérdida patológica del cabello

En la alopecia areata aparecen bruscamente placas ovales o redondeadas sin pelo en el cuero cabelludo, con piel muy lisa, casi brillante. Las placas persisten durante muchos meses pero, en la mayoría de los casos, el pelo vuelve a crecer a los 12-18 meses, aunque pueden desarrollarse nuevas placas. Una pequeña parte de los casos progresan a alopecia total.

La enfermedad es multifactorial y a menudo existen antecedentes familiares; más de la mitad de los pacientes tienen antecedentes de eccema atópico, asma o enfermedades autoinmunes (sobre todo del tiroides). Es frecuente su asociación con el síndrome de Down).

Parece producirse una pérdida brusca de cabellos en anagen (fase de crecimiento) y los folículos entran en fase de reposo catagen/telogen, acompañándose de un infiltrado perifolicular linfocitario.

Las úlceras cutáneas afectan sobre todo a la parte inferior de las piernas y se asocian a insuficiencia venosa crónica

Las úlceras «varicosas» o «venosas» son más frecuentes en mujeres de mediana edad y ancianas con venas varicosas, insuficiencia venosa crónica en porción inferior de las piernas y dermatitis gravitacional, y son un problema frecuente y tenaz en medicina general. Son úlceras superficiales, pero generalmente expansivas, que se forman sobre un fondo de dermatitis gravitacional crónica y pigmentación de la piel atrófica y frágil alrededor de los tobillos y la región pretibial inferior (*fig. 21.33*). Presentan escasa tendencia a cicatrizar espontáneamente y la infección secundaria es frecuente; algunas de las aplicaciones tópicas empleadas para tratar o prevenir la infección bacteriana producen una dermatitis de contacto que empeora aún más la úlcera.

A veces, las úlceras cutáneas crónicas presentan un borde amoratado sobreelevado; en esos casos puede tratarse de lesiones vasculíticas de los vasos dérmicos.

Fig. 21.33 Úlceras crónicas en las piernas.
Esta fotografía muestra la localización y el aspecto típicos de las úlceras crónicas de la pierna, sobre la cara interna de la pierna, justo por encima del tobillo. En este caso, las úlceras eran secundarias a insuficiencia venosa crónica (obsérvese la pigmentación parda de la piel circundante). Son una causa importante de morbilidad en el anciano, pero también pueden aparecer en mujeres de mediana edad con venas varicosas, y en personas obesas. La cicatrización es lenta y la piel sigue siendo frágil y con predisposición a nuevas ulceraciones, incluso después de haberse curado por completo.

BIOPSIA CUTÁNEA

La mayoría de los trastornos dermatológicos son diagnosticados fácilmente por un dermatólogo experimentado gracias a sus características clínicas, pero algunos presentan un aspecto atípico o una distribución poco habitual, por lo que surgen dudas diagnósticas. En estos casos puede ser útil el examen histológico de una biopsia cutánea. Las diversas técnicas de biopsia son:

- **Biopsia por legrado:** la lesión cutánea (generalmente elevada) es raspada con una legra y los fragmentos son enviados para su estudio histológico. No se recomienda este procedimiento si se precisa un diagnóstico histológico exacto.
- **Biopsia por afeitado:** la lesión cutánea elevada es «afeitada» con una cuchilla afilada. A veces se realiza esta biopsia como parte de una maniobra tanto diagnóstica como terapéutica en lesiones melanocíticas sobreelevadas como los nevos compuestos, pero es inadecuada si hay dudas clínicas sobre el potencial maligno de la lesión, ya que la excisión no suele ser completa.
- **Biopsia con sacabocados:** se obtiene una muestra de 3, 4 o 6 mm. Este método es útil para tomar muestras de una lesión uniforme, especialmente en enfermedades inflamatorias como la psoriasis o el lupus eritematoso discoide.
- **Biopsia mediante incisión:** en una lesión cutánea grande se toma con un bisturí una tajada que incluya piel normal y anormal.
- **Biopsia mediante excisión:** en ella se extirpa completamente una lesión cutánea pequeña, generalmente en forma de elipse con piel normal circundante, con fines diagnósticos. No obstante, si la lesión es solitaria, y especialmente si se sospecha un tumor cutáneo, la biopsia mediante excisión es también curativa. Es el método de elección para todos los tumores cutáneos solitarios, especialmente lesiones melanocíticas, carcinomas basocelulares, carcinomas epidermoides y tumores de los anejos cutáneos. Si existen dudas clínicas sobre el grado de extensión local, la lesión puede extirparse con un gran margen de piel normal.

Aunque el estudio histológico de la biopsia es la base del diagnóstico de laboratorio, también pueden ser útiles los estudios de inmunofluorescencia (p. ej., en el penfigoide y la dermatitis herpetiforme) y la microscopia electrónica (p. ej., en el linfoma de células T).

22

PATOLOGÍA ORTOPÉDICA Y REUMATOLÓGICA

HUESO

El hueso está formado por un colágeno especializado (osteoide) mineralizado por el depósito de hidroxiapatita

El hueso está formado por una matriz extracelular que contiene colágeno (osteoide), sintetizada por los **osteoblastos** y mineralizada por sales de calcio. Hay dos tipos principales de osificación (*fig. 22.1*).

En el **hueso laminar** normal, el osteoide colágeno se organiza según un patrón estratificado paralelo, mecánicamente resistente. La dirección en que se deposita el colágeno depende de las tensiones máximas a las que el hueso se va a ver expuesto, y proporciona la máxima resistencia con la mínima masa ósea.

En el **hueso reticular** anormal, los osteoblastos depositan el osteoide colágeno al azar.

Debido a la distribución aleatoria de las fibras colágenas del osteoide, el hueso reticular es mucho más débil que el laminar y tiene mayor tendencia a fracturarse bajo el esfuerzo.

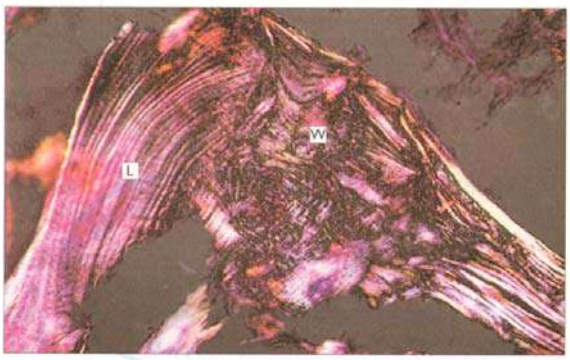


Fig. 22.1 Hueso reticular y laminar.
Microfotografía con luz polarizada en la que se observa hueso reticular recién formado (**W**). La desorganización del colágeno contrasta con las láminas regulares del hueso laminar (**L**).

El hueso es remodelado constantemente mediante neoformación ósea osteoblástica y reabsorción osteoclástica del hueso viejo

Los osteoclastos son células altamente especializadas, capaces de reabsorber el hueso: se trata de células gigantes multinucleares derivadas de la serie monocítica macrofágica. La actividad combinada de osteoblastos y osteoclastos logra remodelar el hueso de manera que se adapte a nuevas tensiones direccionales. El aumento patológico no contrarrestado de la actividad osteoclástica produce destrucción del hueso, como ocurre en algunas osteopatías metabólicas (descritas más adelante en este mismo capítulo).

No se conoce muy bien cómo se controla la actividad de osteoblastos y osteoclastos y, por tanto, el equilibrio entre neoformación y destrucción ósea durante el remodelado normal, aunque parecen intervenir muchos factores.

En la formación y destrucción ósea están implicados varios factores

La **hormona paratiroidea** (**PTH**) es segregada por la paratiroides en respuesta a una disminución del calcio sanguíneo y restaura los niveles plasmáticos de calcio estimulando directa o indirectamente la reabsorción ósea osteoclástica. La PTH aumenta también la reabsorción de iones de calcio y la excreción de ión fosfato por el riñón.

La **vitamina D** actúa como una hormona, favoreciendo la mineralización del hueso (véase pág. 479). El déficit de vitamina D produce **osteomalacia**, enfermedad en la que existe una falta de mineralización del osteoide colágeno (véase pág. 478).

La **calcitonina**, hormona producida por las células parafoliculares del tiroides, se agrega en respuesta a una elevación del calcio plasmático, y sus efectos son opuestos a los de la PTH. Disminuye la actividad osteoclástica, lo que reduce la reabsorción ósea, y se emplea como agente terapéutico para suprimir la actividad osteoclástica anormalmente aumentada en enfermedades como la de Paget (véase pág. 479).

Muchos otros factores influyen sobre la formación ósea, por ejemplo, hormona del crecimiento, corticoides, andrógenos y estrógenos, insulina y algunas vitaminas, factores de crecimiento local, citoquinas y prostaglandinas.

OSTEOPATÍAS METABÓLICAS

Se conocen cuatro grandes enfermedades metabólicas óseas bastante frecuentes, con desequilibrio entre la actividad osteoblástica (formadora de hueso) y osteoclástica (destructora de hueso).

En la **osteoporosis** se produce una erosión lentamente progresiva del hueso, no contrarrestada por nueva formación ósea. Por tanto, el hueso cortical se hace más delgado y las trabéculas óseas son menos abundantes y más finas, con disminución de la masa ósea global pero sin distorsión de su arquitectura.

En la **osteomalacia**, la producción osteoblástica de colágeno óseo es normal, pero la mineralización es inadecuada. Esto hace que el hueso trabecular esté sólo parcialmente mineralizado y sea, por tanto, blando y débil.

En la **enfermedad de Paget del hueso** se produce una destrucción excesiva y descontrolada de éste por osteoclastos anormalmente grandes y activos, con intentos inadecuados de neoformación aleatoria de hueso reticular por los osteoblastos, por lo que el hueso resultante es físicamente débil.

En el **hiperparatiroidismo**, la secreción excesiva de PTH produce un aumento de la actividad osteoclástica. Se destruye en exceso hueso cortical y trabecular, y la actividad osteoblástica compensadora es insuficiente.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica desarrollan una osteopatía denominada **osteodistrofia renal**, a consecuencia de diversas alteraciones metabólicas (especialmente debido a los efectos de la osteomalacia y el hiperparatiroidismo). Los mecanismos se exponen más adelante.

La osteoporosis se caracteriza por disminución de la masa ósea y es la enfermedad metabólica más frecuente del hueso

La osteoporosis se caracteriza por una disminución generalizada de la masa ósea; el hueso está formado por trabéculas anormalmente finas. Es muy frecuente en ancianos y constituye una causa importante de morbilidad e incluso de mortalidad, ya que el hueso debilitado tiene gran tendencia a sufrir fracturas con traumatismos leves.

En la osteoporosis establecida, al adelgazamiento de la cortical ósea se añade un adelgazamiento y una disminución del número de trabéculas (*fig. 22.2*). Las consecuencias de la osteoporosis se deben al debilitamiento general del hueso cortical y trabecular.

Los dolores óseos, especialmente en la espalda, son el síntoma más frecuente, y las técnicas de imagen suelen mostrar «fractura por aplastamiento» de uno o más cuerpos vertebrales. Los aplastamientos vertebrales múltiples pueden producir una pérdida general de la talla, favorecida por el encorvamiento anteroposterior (**cifosis**) de la columna producido por la irregularidad de los aplastamientos.

Las fracturas del cuello del fémur y de las muñecas son complicaciones frecuentes de la osteoporosis en ancianos; la lesión suele ser relativamente trivial (generalmente una caída). Los ancianos con fractura del cuello del fémur constituyen un importante colectivo de la clínica traumatológica y representan una gran carga para los servicios sanitarios, debido a la difícil y prolongada recuperación de la movilidad posquirúrgica.

Hay varios factores que predisponen al desarrollo de osteoporosis. Es frecuente sobre todo en mujeres posmenopáusicas, en las que se denomina **osteoporosis senil**. Se cree que la reducción principal de la masa ósea se produce en los 10 años siguientes al inicio de la menopausia, lo que indica la importancia que tiene la influencia hormonal de los estrógenos en el mantenimiento de la masa ósea.

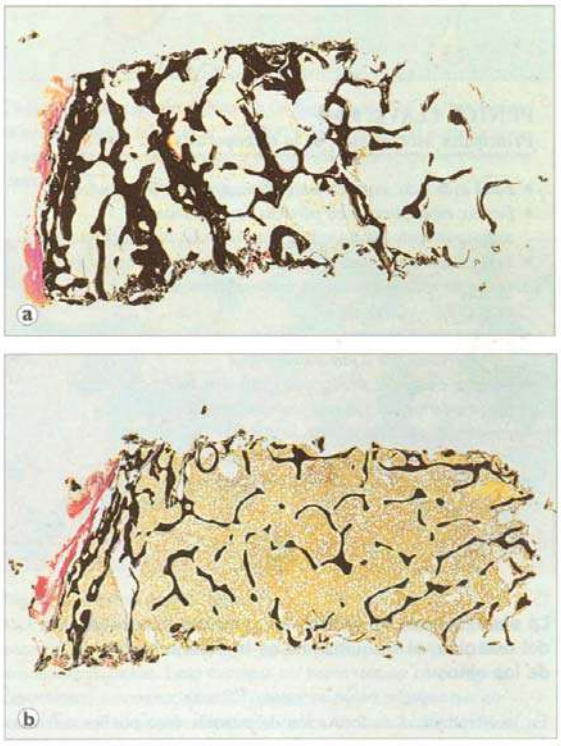


Fig. 22.2 Osteoporosis.
(a) Microfotografía de un corte en resina de una biopsia ósea de la cresta ilíaca, con hueso cortical y trabecular normal. Se ha empleado una técnica de plata, que tiñe de negro el hueso calcificado.
(b) Microfotografía de hueso de un paciente con osteoporosis. En comparación con (a), que muestra la masa ósea de un paciente normal de la misma edad, es evidente que la zona cortical es más estrecha y que las trabéculas son más finas y menos numerosas.

La osteoporosis localizada en uno o ambos miembros inferiores es frecuente en individuos con parálisis de origen neurológico, en cuyo caso se considera como un tipo de **atrofia por desuso**. La disminución de la movilidad en general y de la actividad física puede ser un factor importante en ancianos.

La osteoporosis es una complicación de la **corticoterapia prolongada**. Es importante sobre todo cuando se administran corticoides por enfermedades como la artritis reumatoide, en la que existe también un elemento de atrofia por desuso debido a la disminución de movimientos. También puede producirse osteoporosis en otros trastornos endocrinos, como la tirotoxicosis y el panhipopituitarismo, y se ha descrito su asociación con hepatopatías y diabetes.

PUNTOS CLAVE:
Principales asociaciones de la osteoporosis

- *Edad avanzada: especialmente en mujeres posmenopáusicas.*
- *Desuso: especialmente en parálisis de miembros y, transitoriamente, en miembros inmovilizados tras fracturas.*
- *Perimenopausia: en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas puede ser reducida mediante tratamiento hormonal sustitutivo.*
- *Corticoterapia prolongada: especialmente la realizada por artritis reumatoide o inmunosupresión.*
- *Diversos trastornos endocrinos: existe una fuerte asociación con la enfermedad y con el síndrome de Cushing, y menor con la tirotoxicosis, la diabetes y el hipopituitarismo.*
- *Otros factores: hepatopatías, especialmente la alcohólica.*

La osteomalacia se debe a una falta de mineralización del osteoide; el «raquitismo» es la osteomalacia de los niños

En la osteomalacia, la formación de osteoide óseo por los osteoblastos y su arquitectura son normales. Sin embargo, la mineralización es insuficiente, por lo que sólo el centro de las trabéculas óseas está adecuadamente mineralizado, mientras que la periferia está formada por osteoide blando no mineralizado (*fig. 22.3*). En adultos produce dolores óseos, a veces debidos a microfracturas de la placa cortical y del hueso trabecular; las microfracturas corticales pueden visualizarse a veces radiológicamente (zona de Looser) y son más frecuentes en los huesos de las extremidades inferiores, que son las más afectadas por los dolores óseos. En algunos casos de osteomalacia de larga evolución no tratada en adultos, el reblandecimiento óseo puede provocar un arqueamiento de las piernas.

En niños, cuyo esqueleto no está totalmente formado, la osteomalacia provoca deformidades estructurales típicas de los huesos largos de la pierna (arqueamiento intenso), distorsión del cráneo (con formación de abombamientos) y engrosamiento de la unión costocondral (lo que produce el típico «rosario costal raquítico»).

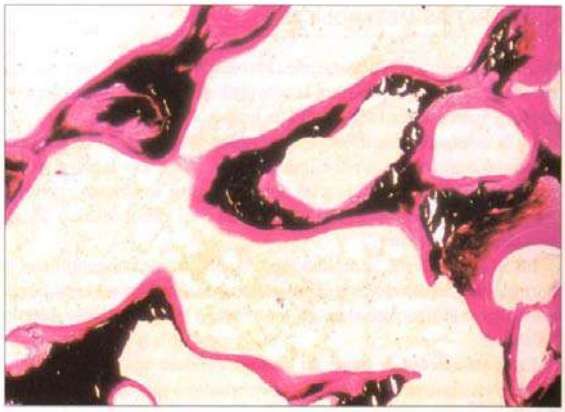


Fig. 22.3 Osteomalacia.
Microfotografía de hueso procedente de la cresta ilíaca de un paciente con osteomalacia, incluido en resina acrílica sin descalcificación previa. Obsérvese la amplia banda de osteoide no mineralizado (rojo) y la zona central de hueso mineralizado (negro), en este corte teñido con técnica de plata de Von Kossa.

La osteomalacia suele deberse a alteraciones del metabolismo de la vitamina D

El metabolismo de la vitamina D y su asociación con la mineralización ósea se muestran en la *figura 22.4*. El aporte insuficiente de vitamina D, por cualquier motivo es la causa más importante de osteomalacia a través de su efecto sobre el metabolismo del calcio. El déficit de vitamina D puede deberse a:

- **Ingesta dietética insuficiente.** Aunque ésta era antes la causa más frecuente de osteomalacia en niños, actualmente es rara en el mundo occidental, excepto en personas que siguen dietas extremas, por ejemplo, vegetarianos puros.
- **Síntesis insuficiente de vitamina D.** Dado que la vitamina D es sintetizada en la piel bajo la influencia de la luz UV, el cubrimiento extenso de la piel por razones sociales y culturales puede ser un importante factor patogénico de osteomalacia.

Los dos factores anteriores son responsables de la gran incidencia de osteomalacia en nativos del subcontinente indio que habitan en el Reino Unido y otros países europeos.

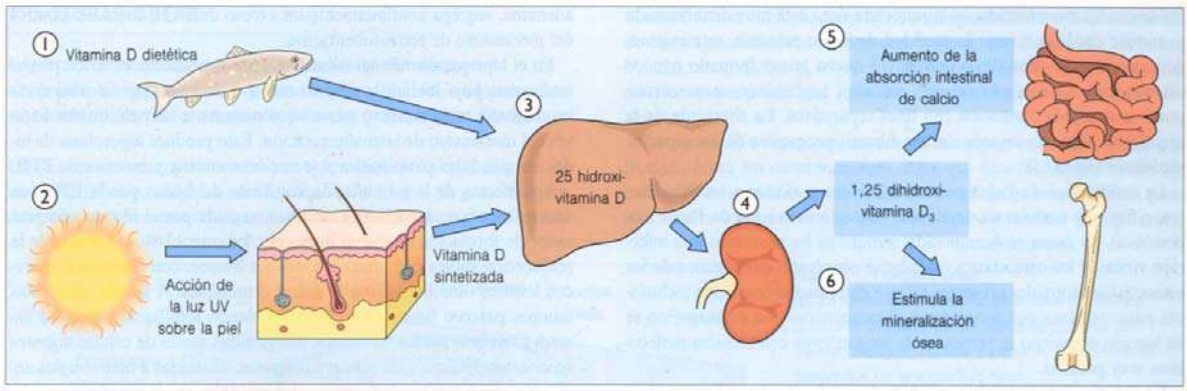


Fig. 22.4 Metabolismo de la vitamina D.
Parte de la vitamina D procede de la dieta (1), por ejemplo, de pescado y aceites de pescado, pero la mayor parte se sintetiza en la piel (2) mediante la acción de la luz UV sobre un precursor, el 7-hidrocolesterol. Tanto la vitamina D dietética como la sintetizada son hidroxiladas en el hígado (3) a 25 hidroxivitamina D, que se hidroxila de nuevo en el riñón (4) para formar la sustancia activa principal, la 1,25 dihidroxivitamina D, que aumenta la absorción de calcio por el intestino delgado (5) y favorece la mineralización ósea (6).

Las causas más importantes en personas de raza blanca que habitan en los países occidentales son las siguientes:

- **Malabsorción secundaria a enfermedades intestinales**; por ejemplo, tras resección extensa del intestino delgado, enfermedad de Crohn tratada y no tratada, y enfermedad celiaca no tratada.
- **Nefropatía.** En la insuficiencia renal crónica está alterada la conversión de vitamina D en su metabolito activo (1,25 dihidroxivitamina D_3) por las células epiteliales del túbulo renal, por lo que la osteoma-lacia es una de las enfermedades metabólicas óseas importantes asociadas a la insuficiencia renal.

En raras ocasiones, las hepatopatías y algunos tratamientos farmacológicos pueden interferir con el metabolismo de la vitamina D y favorecer el desarrollo de osteomalacia.

Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D_3, procedente de la dieta o producida en la piel, se metaboliza en hígado y riñón, y se transforma en el principio activo, que actúa sobre hueso e intestino (*fig. 22.4*).

La enfermedad de Paget ósea es una enfermedad frecuente de causa desconocida que afecta al hueso del anciano

En la enfermedad de Paget se produce una reabsorción excesiva y descontrolada del hueso por grandes osteoclastos multinucleares. La erosión osteoclástica excesiva se produce en oleadas, con destrucción de hueso trabecular y cortical; cada oleada de destrucción ósea va seguida de una respuesta osteoblástica intensa pero descoordinada, que produce nuevo osteoide en un intento por rellenar los defectos producidos por los osteoclastos. Tanto la erosión osteoclástica como la respuesta osteoblástica son desorganizadas, al azar y sin relación con la carga funcional del hueso. Como resultado, la arquitectura ósea está muy distorsionada y, aunque puede aumentar la cantidad de hueso presente, éste es paradójicamente más débil de lo normal. El nuevo hueso formado por los osteoblastos es a menudo del tipo reticular, no laminar, como corresponde a su rápida formación con fines reparativos. La alteración de la arquitectura ósea va seguida de una fibrosis progresiva de los espacios medulares (*fig. 22.5*).

Fig. 22.5 Enfermedad de Paget.
Microfotografía de un corte de hueso incluido en resina, procedente de un paciente con enfermedad de Paget. Las trabéculas óseas son irregulares y anormalmente anchas. Están formadas por hueso reticular con colágeno desordenado. Los osteoclastos (**C**) reabsorben hueso, mientras que los osteoblastos (**B**) depositan nuevo osteoide. En los espacios medulares se observa la presencia de fibrosis reactiva (**S**).

La enfermedad de Paget puede ser extensa y afectar a muchos huesos, o limitada a una zona de un solo hueso (enfermedad de Paget monostótica). Su causa es desconocida, aunque se ha postulado una infección vírica de los osteoclastos, al haberse observado que algunos de los osteoclastos anormales presentes en esta enfermedad contienen inclusiones paracristalinas que recuerdan a paramixovirus. Sin embargo, no se ha logrado demostrar la presencia de ningún virus con técnicas moleculares muy precisas.

La enfermedad de Paget tiene dos efectos frecuentes. El **dolor óseo**, que se suele localizar en la zona de enfermedad más activa, con exacerbaciones y remisiones, y las **deformidades óseas**, que sólo aparecen donde la afectación de un hueso o una serie de huesos es muy grave, por ejemplo, aparición de un engrosamiento marcado del cráneo o de un engrosamiento y arqueamiento de la tibia. La mayoría de los pacientes presentan uno o ambos síntomas, pero en ocasiones pueden sufrir también complicaciones de su enfermedad. Por ejemplo, la enfermedad de Paget del cráneo puede provocar **síntomas de compresión nerviosa** que pueden llevar a la parálisis de algún par craneal.

En los casos de **fracturas patológicas**, aunque la masa ósea es mayor, el hueso es más débil de lo normal y se fractura con mayor facilidad con traumatismos triviales. Las técnicas de imagen muestran una fractura sobre una zona de hueso anormal y puede haber signos radiológicos de enfermedad de Paget en otras zonas del mismo o de otros huesos.

En zonas de enfermedad de Paget activa de larga evolución pueden desarrollarse **tumores malignos**, generalmente osteosarcomas. El osteosarcoma es normalmente un tumor infantil (véase pág. 485) y su desarrollo como complicación de la enfermedad de Paget es uno de los raros casos en que aparece en ancianos.

El hiperparatiroidismo produce erosión ósea al estimular la actividad osteoblástica

La PTH estimula la reabsorción osteoclástica del hueso, con liberación de calcio óseo al plasma. Normalmente, su actividad está finamente controlada por un mecanismo de retroalimentación, mediante el cual la secreción de PTH por la glándula paratiroides es suprimida por el aumento de la concentración plasmática de calcio y estimulada por su disminución.

La alteración del mecanismo de retroalimentación produce una secreción excesiva de parathormona, con liberación continua de PTH y destrucción osteoclástica excesiva del hueso.

Hay dos tipos principales de hiperparatiroidismo. En el **hiperparatiroidismo primario**, un tumor paratiroideo autónomo, generalmente un adenoma, segrega continuamente un exceso de PTH, fuera del control del mecanismo de retroalimentación.

En el **hiperparatiroidismo secundario**, un nivel de calcio sérico persistentemente bajo (debido a pérdida excesiva de calcio por la orina en la insuficiencia renal crónica) estimula crónicamente las paratiroides a través del mecanismo de retroalimentación. Esto produce hiperplasia de todas las glándulas paratiroides y secreción continua y excesiva de PTH.

Los efectos de la estimulación constante del hueso por la PTH son una reabsorción osteoclástica continua, seguida por el intento compensador de formación de nuevo hueso por los osteoblastos. Además de la reabsorción difusa que afecta a todos los huesos, con frecuencia aparecen lesiones osteolíticas focales únicas o múltiples. A simple vista, estas lesiones parecen llenas de un material blando semilíquido. Son los llamados **tumores pardos**, formados por grandes masas de células gigantes seudoosteoclásticas y de células fusiformes, asociadas a hemorragias antiguas y recientes. Los tumores pardos múltiples producen numerosas lesiones osteolíticas en muchos huesos, lo que recibe el nombre de «enfermedad de Von Recklinghausen ósea» u **osteítis fibrosa quística**. Los tumores pardos, tanto aislados como múltiples, son más frecuentes en el hiperparatidoidismo primario. En la osteopatía hiperparatiroidea secundaría a insuficiencia renal suele haber también osteomalacia, debido a alteraciones de la vitamina D_3 provocadas por el trastorno tubular.

En el hiperparatiroidismo primario, el nivel sérico de calcio suele estar elevado (**hipercalcemia**), debido a la liberación continua de calcio del hueso en ausencia de un mecanismo de retroalimentación eficaz. En el hiperparatiroidismo secundario es la presencia de un nivel sérico de calcio patológicamente bajo el que estimula la actividad de la PTH y la liberación de calcio del hueso; por tanto, el nivel sérico de calcio es bajo (**hipocalcemia**) o normal, ya que todo el calcio movilizado del hueso se pierde casi inmediatamente por los riñones anormales.

La osteodistrofia renal es una osteopatía metabólica relacionada con la insuficiencia renal crónica

El término de «osteodistrofia renal» se refiere a las anomalías metabólicas y estructurales del hueso producidas por la insuficiencia renal crónica. La osteodistrofia renal tiene dos componentes principales: **osteomalacia de origen renal** (por falta de conversión de 25 hidroxivitamina D_3 al principio activo 1,25 dihidroxivitamina D_3 en el riñón, debido a lesión tubular) y **efectos secundarios del hiperparatiroidismo** (provocados por la hipocalcemia producida por el déficit de vitamina D, la pérdida excesiva de calcio por la orina y la retención de fosfato).

El hueso en la osteodistrofia renal presenta una combinación de signos de hiperparatiroidismo secundario, erosión ósea excesiva por los osteoclastos y falta de mineralización del osteoide colágeno.

En pacientes sometidos a hemodiálisis prolongada por insuficiencia renal crónica aparece otro factor. Estos pacientes suelen retener grandes cantidades de aluminio, que se deposita en el hueso en vez del calcio, bloqueando la calcificación del osteoide y favoreciendo la osteomalacia.

FRACTURAS ÓSEAS

Las fracturas óseas se curan mediante formación de tejido de granulación y reparación fibrosa seguido de neoformación ósea en ese tejido de granulación fibroso

Las fracturas óseas, provocadas por traumatismos físicos, son una de las alteraciones patológicas más frecuentes del hueso. Su gravedad puede oscilar ampliamente desde una simple fisura en el hueso cortical hasta una fractura múltiple compleja con fragmentación y desplazamiento de los fragmentos óseos, junto con lesiones importantes de las partes blandas circundantes y, a veces, exposición de los fragmentos óseos al exterior a través de una gran herida abierta (fractura «compuesta» abierta).

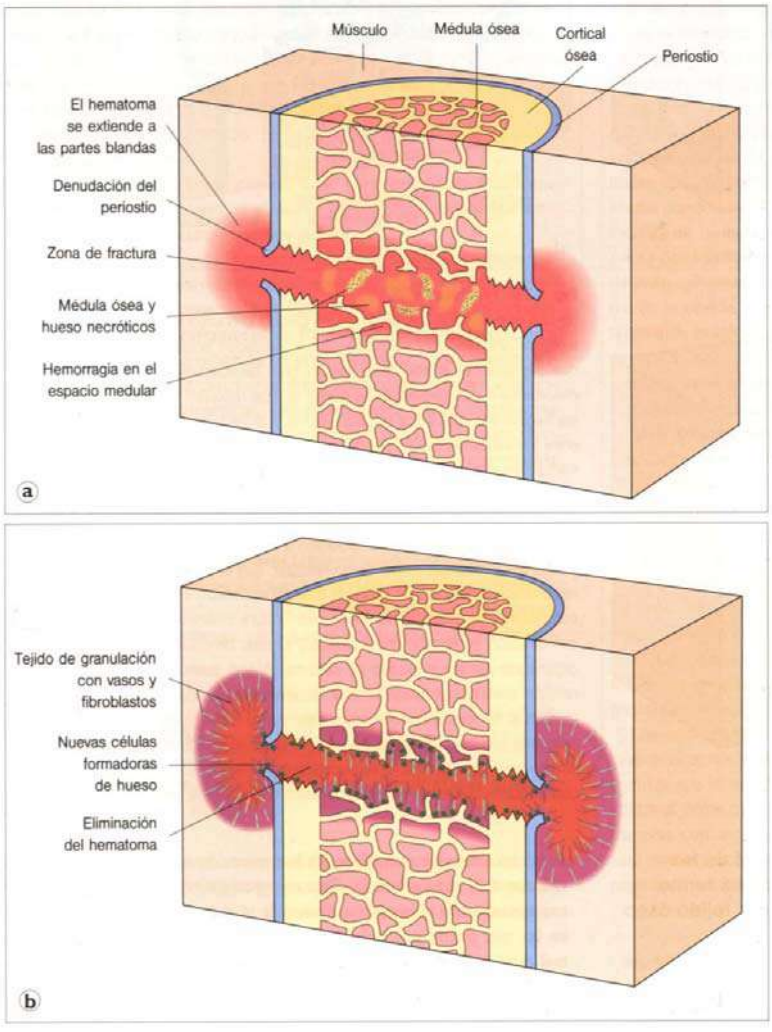


Fig. 22.6 Fractura ósea.
(a) Se forma un hematoma en la zona de fractura debido al desgarro de los vasos sanguíneos de cavidad medular, cortical y periostio. Este último se desprende de la superficie ósea.

(b) La organización del hematoma se asocia a la emigración de neutrófilos y macrófagos a la zona de fractura; estas células fagocitan el hematoma y los restos necróticos. A continuación proliferan capilares y fibroblastos a partir de los tejidos circundantes, y forman un tejido de granulación fibrovascular. A partir de células precursoras mesenquimales aparecen nuevas células formadoras de hueso.

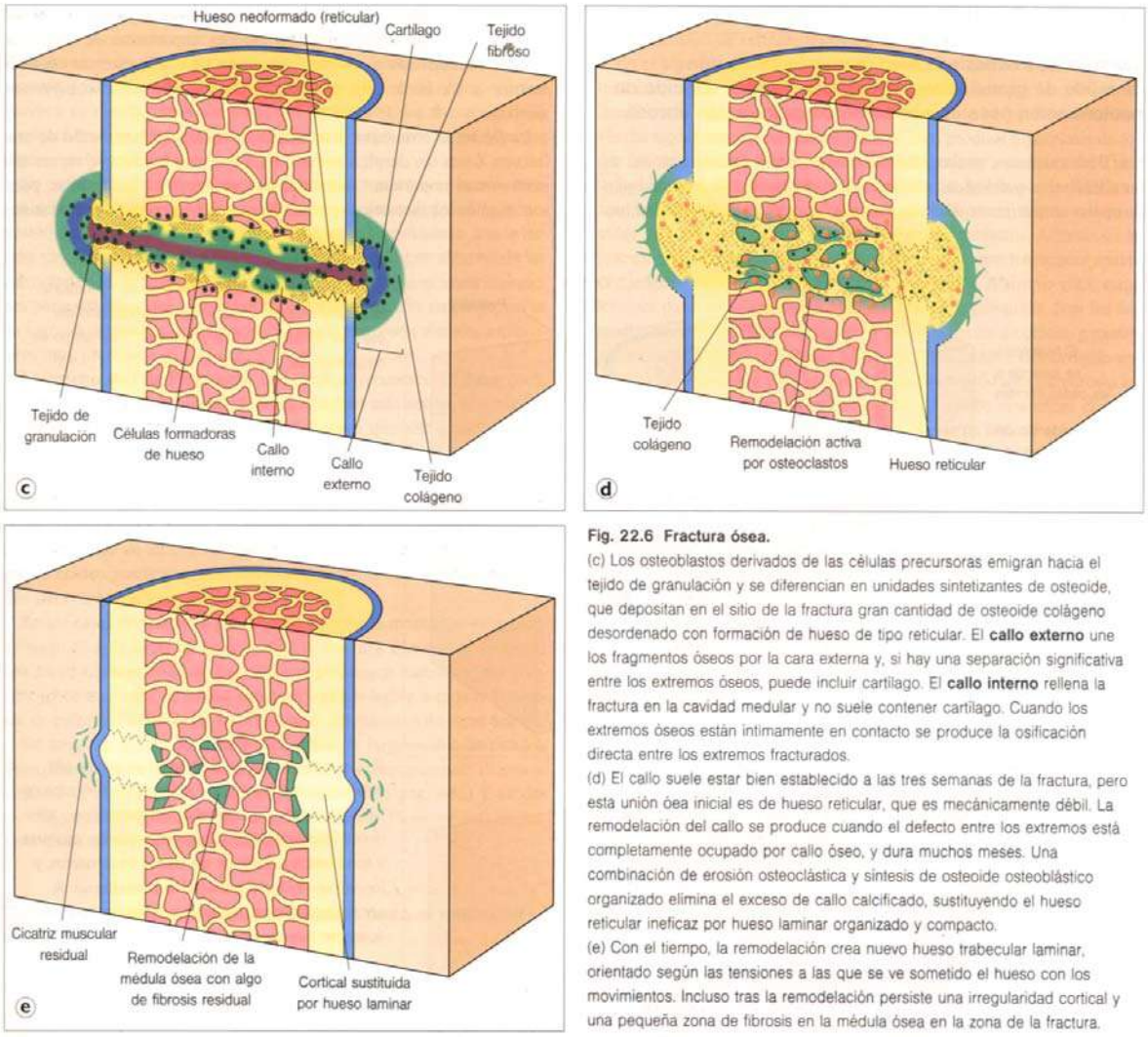


Fig. 22.6 Fractura ósea.
(c) Los osteoblastos derivados de las células precursoras emigran hacia el tejido de granulación y se diferencian en unidades sintetizantes de osteoide, que depositan en el sitio de la fractura gran cantidad de osteoide colágeno desordenado con formación de hueso de tipo reticular. El **callo externo** une los fragmentos óseos por la cara externa y, si hay una separación significativa entre los extremos óseos, puede incluir cartílago. El **callo interno** rellena la fractura en la cavidad medular y no suele contener cartílago. Cuando los extremos óseos están íntimamente en contacto se produce la osificación directa entre los extremos fracturados.
(d) El callo suele estar bien establecido a las tres semanas de la fractura, pero esta unión ósea inicial es de hueso reticular, que es mecánicamente débil. La remodelación del callo se produce cuando el defecto entre los extremos está completamente ocupado por callo óseo, y dura muchos meses. Una combinación de erosión osteoclástica y síntesis de osteoide osteoblástico organizado elimina el exceso de callo calcificado, sustituyendo el hueso reticular ineficaz por hueso laminar organizado y compacto.
(e) Con el tiempo, la remodelación crea nuevo hueso trabecular laminar, orientado según las tensiones a las que se ve sometido el hueso con los movimientos. Incluso tras la remodelación persiste una irregularidad cortical y una pequeña zona de fibrosis en la médula ósea en la zona de la fractura.

La *figura 22.6* muestra la secuencia de hechos en la curación de una fractura única sin desplazamiento. Para que una fractura se repare eficazmente es importante que todas las condiciones sean óptimas; pues son muchos los factores que interfieren con ese proceso de reparación.

La falta de reparación o la reparación anormal de las fracturas puede impedir su consolidación, de tal forma que los extremos óseos no quedan unidos por tejido óseo

Para que se produzca la reparación de una fractura es fundamental que los bordes de la misma estén en íntimo contacto, que la fractura esté inmovilizada y que la capacidad curativa del paciente sea suficiente. Uno de los factores que más afectan a la reparación ósea es el **escaso aporte vascular** a la zona afectada. Esto es especialmente importante en algunas zonas, como el hueso escafoides de la muñeca y el cuello del fémur, en las que puede producirse necrosis avascular de los fragmentos. El **mal estado nutricional** (especialmente cuando existe desnutrición proteica o déficit de vitaminas) y la **mala aposición de los extremos fracturados** (p. ej., gran desplazamiento, partes blandas viables atrapadas entre los extremos óseos o exceso de movimiento) también pueden contribuir al retraso de la reparación o a una reparación anormal, al igual que la **presencia de cuerpos extraños** o una gran cantidad de hueso necrótico, la **presencia de infección** (sobre todo en fracturas abiertas) y la **corticoterapia**.

El objetivo del tratamiento de las fracturas es asegurar la íntima aposición de los extremos óseos, seguida de su inmovilización firme, con el fin de que los extremos fracturados no puedan moverse durante la formación del tejido de granulación y el callo. Silos extremos fracturados no están en contacto o si existe alguna de las complicaciones locales anteriormente citadas, no se produce la osificación del callo y los dos extremos quedan unidos por tejido fibroso (**anquilosis fibrosa**) inestable.

Si el hueso es anormal pueden producirse fracturas con traumatismos mínimos

Para que se fracture un hueso normal suele ser necesario un traumatismo intenso. Por el contrario, si el hueso es anormal, un traumatismo leve puede producir fractura (*fractura patológica*).

Entre las alteraciones más frecuentes que favorecen las fracturas patológicas están la **osteoporosis** (especialmente en fémur y columna vertebral en ancianos), la **osteomalacia** (suelen producirse microfracturas sin desplazamiento), la **enfermedad de Paget ósea** (el hueso pagético es estructuralmente débil, a pesar de su gran volumen) y los **tumores primarios** o **metastásicos**. El carcinoma metastásico óseo es una causa importante de fracturas patológicas. Las metástasis óseas de carcinomas de mama, bronquios, tiroides y riñón producen destrucción ósea (metástasis osteolíticas), que favorece las fracturas. Los tumores primarios del hueso o la médula ósea, como el tumor de células gigantes óseo y el mieloma, también son predisponentes, así como algunas lesiones óseas no neoplásicas, como los quistes.

Las **enfermedades óseas congénitas** también pueden favorecer la aparición de fracturas patológicas. La más importante es la osteogénesis imperfecta, en la que se producen fracturas múltiples, incluso en los períodos intrauterino y de lactancia, provocadas por traumatismos mínimos (véase pág. 487).

INFECCIONES ÓSEAS

La infección ósea se denomina osteomielitis y suele afectar a corteza médula y periostio

Los principales gérmenes causales son *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* (especialmente en lactantes y ancianos), *Salmonella* (sobre todo en pacientes con enfermedad de células falciformes) y *Mycobacterium tuberculosis*.

En la osteomielitis, los microorganismos causales llegan a la cavidad medular sobre todo a través de dos vías.

Acceso directo a través de una herida abierta. Ésta es una causa importante después de un traumatismo, especialmente si se ha producido una herida abierta, y puede impedir o retrasar la consolidación. Es una causa importante también en el posoperatorio de pacientes sometidos a cirugía ósea.

Diseminación hematógena por bacteriemia a partir de un foco de sepsis en otra localización, por ejemplo, pielonefritis aguda. La osteomielitis tuberculosa se debe a diseminación hematógena a partir de una lesión tuberculosa primaria del pulmón.

En ocasiones, la infección ósea puede ser una complicación de la sepsis de partes blandas u órganos adyacentes, por ejemplo, mastoiditis como complicación de una infección bacteriana del oído medio.

En todos los tipos de osteomielitis (excepto en la TB) la cavidad medular es ocupada por un exudado inflamatorio agudo purulento, que provoca necrosis de las trabéculas óseas intermedulares. La destrucción del hueso cortical puede hacer que pase pus al tejido conectivo extraóseo, lo que ocasiona una fístula crónica supurativa. Dado que la infección se localiza en un espacio limitado, como la cavidad medular, el pus tiene pocas posibilidades de salir sin intervención quirúrgica; la inflamación tiende a volverse crónica, con presencia de microorganismos viables dentro de la cavidad medular durante muchos años. Esto produce una **osteomielitis crónica**, con destrucción ósea extensa, fibrosis medular y supuración focal recurrente. Al hacerse crónica, se forma hueso nuevo reactivo, especialmente alrededor del periostio inflamado, con lo que el hueso adquiere una forma anormal y engrosada.

En la **osteomielitis tuberculosa**, la cavidad medular contiene granulo mas caseificantes de crecimiento rápido, que destruyen el hueso trabecular y cortical.

TUMORES ÓSEOS

Es importante distinguir entre tumores **del** hueso y tumores **en el** hueso, ya que la mayor parte de las neoplasias que surgen en los huesos son metástasis hematógenas a partir de otras localizaciones primarias y tumores de las células hemopoyéticas localizadas dentro de los espacios medulares de los huesos, especialmente mielomas.

Los tumores primarios derivados de células implicadas en la formación y el remodelado del hueso son relativamente raros; los más frecuentes son el osteosarcoma y el condrosarcoma. En la *figura 22.7* se resumen otros tumores óseos primarios más raros. Algunas lesiones intraóseas con aspecto de tumores óseos no son verdaderas neoplasias, sino malformaciones hamartomatosas, trastornos proliferativos no neoplásicos o quistes no neoplásicos.

Nombre	Célula de origen supuesta	Incidencia por edades y sexo	Localizaciones frecuentes	Comportamiento
Osteoma osteoide	Osteoblasto	Adolescentes M>F	Miembro inferior	Benigno, osteosclerótico, doloroso
Fibroma no osificante	Desconocida	Niños/adol. M>F	Huesos largos del miembro inferior	Benigno, osteolítico; en ocasiones, múltiple
Fibroma condromixoide	Desconocida	Adol./adultos jóvenes M>F	Huesos largos, esp. tibia	Benigno, osteolítico
Encondroma	Condrocito	Adultos jóvenes M>F	Huesos de las manos	Generalmente benigno y expansivo
Tumor de células gigantes	Osteoclasto	20- 40 años M>F	Alrededor de la rodilla	La mayoría benignos, puede recidivar; rara vez maligno
Cordoma	Tejido notocordal	40+ años M>F	Sacro	Destrucción ósea e invasión local
Osteosarcoma	Osteoblasto primitivo	(i) 10-25 años (ii) más de 65 años M>F	(i) Alrededor de la rodilla (ii) En zonas afectadas por enfermedad de Paget	Muy maligno; metástasis pulmonares precoces
Condrosarcoma	Condrocito	30-60 años M>F	Columna y pelvis	Muy maligno; diseminación local y metástasis a distancia
Tumor de Ewing	Desconocida	Niños/adol M>F	Diáfisis de huesos largos extensas	Maligno; metástasis precoces y extensas

Fig. 22.7 Tumores óseos primarios importantes.

El tumor maligno más frecuente del hueso son las metástasis hematógenas, generalmente de carcinomas

Cinco carcinomas frecuentes tienen tendencia a metastatizar en el hueso: adenocarcinoma de la mama, carcinoma bronquial (especialmente el carcinoma indiferenciado de células pequeñas), adenocarcinoma renal, adenocarcinoma del tiroides y adenocarcinoma de la próstata (que a menudo produce una reacción esclerótica en el hueso).

La mayoría de las células de tumores metastásicos en médula ósea erosionan el hueso trabecular, directamente o estimulando los osteoclastos, y la cortical ósea (metástasis osteolíticas). Esto produce debilidad ósea y predispone a sufrir **fracturas patológicas**, que pueden ser el síntoma inicial. El carcinoma de la próstata suele dar origen a metástasis que estimulan la neoformación ósea (metástasis osteoescleróticas), especialmente en la región lumbosacra.

El carcinoma metastásico provoca habitualmente dolor óseo, localizado normalmente en la zona destruida por el tumor. Además de dolor óseo y fracturas, pueden aparecer síntomas debidos a tres efectos: *amplia sustitución de médula ósea,* que produce anemia leucoeritroblástica; **síntomas secundarios a hipercalcemia**, debido a la liberación de calcio óseo por el proceso osteolítico destructivo, y **compresión de nervios y médula espinal**, sobre todo en los casos de metástasis vertebrales.

El mieloma es un tumor de células plasmáticas que se manifiesta habitualmente por tumores óseos aislados o múltiples

La gran mayoría de los tumores de células plasmáticas surgen en el hueso (véase pág. 295), según tres patrones distintos: **infiltración medular difusa por células plasmáticas**, en la que no existe una formación tumoral delimitada; **lesión osteolítica solitaria** (**plasmocitoma solitario**), que es un patrón infrecuente, y **lesiones osteolíticas múltiples en muchos huesos** (**mielomatosis múltiple**).

El dolor óseo (y, en ocasiones, las fracturas patológicas) es un importante síntoma clínico del mieloma. No obstante, los síntomas no se limitan al hueso, ya que las células plasmáticas neoplásicas producen una cantidad anormal de inmunoglobulina (generalmente IgG); ésta es de tipo monoclonal (gammapatía monoclonal), al ser producida por una única clona de células plasmáticas neoplásicas. Muchos de los síntomas clínicos del mieloma se deben a la sustitución de las células normales de la médula ósea por células plasmáticas malignas, junto con el impacto de la IgG anormal (y sus componentes de cadenas pesadas y ligeras) sobre la viscosidad sanguínea y la función renal.

El mieloma se estudia con más detalle en las páginas correspondientes al capítulo 13.

Los tumores primarios malignos más frecuentes del hueso son osteosarcomas y condrosarcomas

El osteosarcoma es un tumor maligno de osteoblastos que aparece en adolescentes, generalmente de sexo masculino. La mayoría surge alrededor de la rodilla, en el extremo distal del fémur o en el extremo proximal de la tibia, aunque un pequeño porcentaje se localiza en otros huesos largos como, por ejemplo, el húmero, o en el extremo proximal del fémur.

El tumor produce dolor de intensidad creciente en la región de la rodilla y suele estar muy avanzado en el momento del diagnóstico clínico y radiológico. Su origen se sitúa en la cavidad medular, cerca de la placa metafisaria, y se extiende ampliamente por dentro de la cavidad medular, erosionando finalmente la placa cortical e invadiendo las partes blandas. Los osteoblastos malignos producen una cantidad variable de osteoide colágeno, parte del cual se mineraliza (*fig. 22.8*); esta mineralización del tumor puede demostrarse radiológicamente y con otras técnicas de imagen, y es especialmente evidente cuando el tumor invade las partes blandas.

El tumor crece con rapidez y metastatiza precozmente por vía hematógena, siendo frecuentes las metástasis pulmonares. El pronóstico era malo, por regla general (5-10% de supervivencia a los cinco años), pero está mejorando gracias al tratamiento quirúrgico precoz, combinado con radioterapia y quimioterapia.

En el adulto, el osteosarcoma se limita prácticamente a pacientes ancianos con enfermedad de Paget ósea de larga evolución, en los que aparece en las áreas alteradas por esa enfermedad.

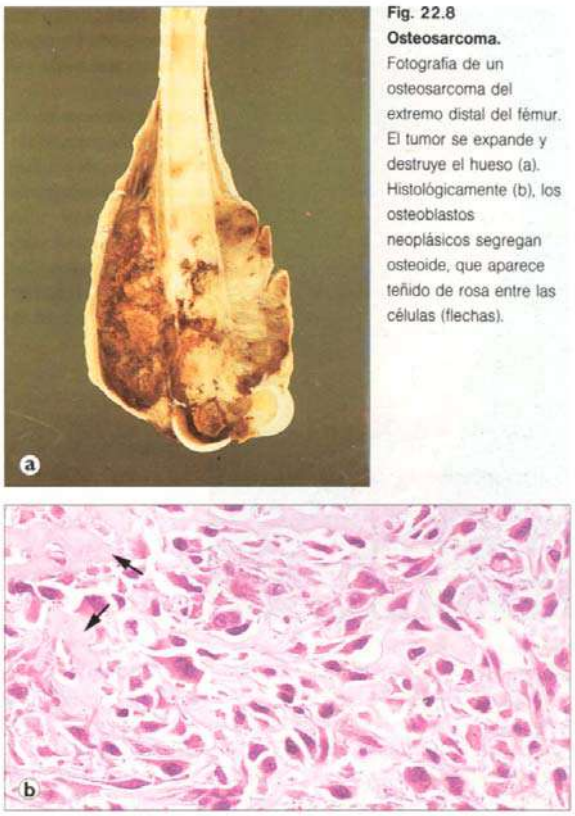


Fig. 22.8 Osteosarcoma. Fotografía de un osteosarcoma del extremo distal del fémur. El tumor se expande y destruye el hueso (a). Histológicamente (b), los osteoblastos neoplásicos segregan osteoide, que aparece teñido de rosa entre las células (flechas).

El condrosarcoma se observa sobre todo en adultos, generalmente de edad media o avanzada, y es especialmente frecuente en los huesos de la pelvis

Los condrosarcomas son tumores de crecimiento lento que a menudo alcanzan gran tamaño, expanden el hueso y, finalmente, invaden las partes blandas circundantes a través del periostio, aunque habitualmente mantienen un borde claramente delimitado. Aunque malignos, metastatizan muy tardíamente en la mayoría de los casos, y corresponden en su mayor parte a tumores de bajo grado, bien diferenciados, y muy similares histológicamente a los tumores cartilaginosos benignos; una pequeña porción son tumores poco diferenciados, con gran pleomorfismo y elevada actividad mitótica, que crecen con rapidez y producen precoz-mente metástasis hematógenas.

Macroscópicamente, los tumores tienen un aspecto blanquecino brillante (*fig. 22.9*). La cirugía radical local puede ser curativa en los de bajo grado.

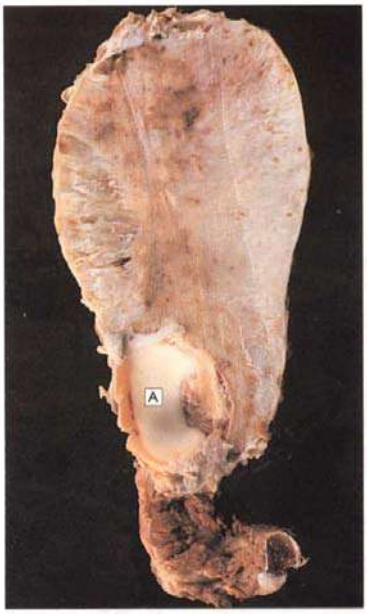


Fig. 22.9
Condrosarcoma.
Este condrosarcoma ha sustituido a gran parte de los huesos de la pelvis. El acetábulo (**A**) todavía es visible. Los tumores cartilaginosos son grisáceos y brillantes, similares al cartílago normal.

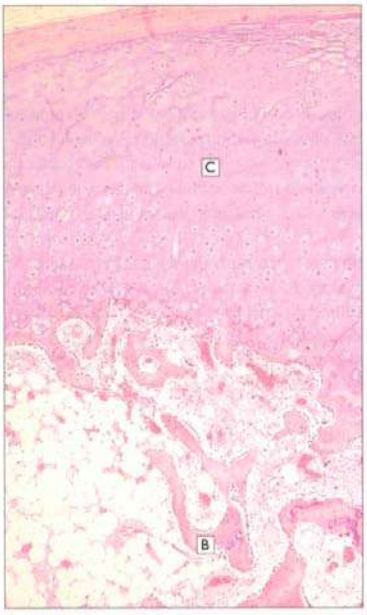


Fig. 22.10
Osteocondroma.
Histológicamente, la exóstosis presenta una caperuza de cartílago (**C**) sobre el hueso (**B**).

El tumor osteoblástico más frecuente es el osteoma osteoide

Los osteomas osteoides afectan sobre todo a los huesos largos de la pierna, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Se manifiestan por dolor óseo localizado en la zona de la lesión. Su diámetro suele ser inferior a 2 cm y su radiología es típica, con una zona densa central rodeada por un halo de radiotransparencia ósea. Histológicamente están formados por osteoblastos activos, que depositan grandes masas irregulares de osteoide colágeno de forma aleatoria.

El denominado **osteoma osteoide gigante** u **osteoclastoma benigno** es un tumor de mayor tamaño, con histología similar, que afecta principalmente a los huesos de manos y pies, y a las vértebras; a menudo son más celulares que los osteomas osteoides pequeños y más agresivos localmente; además, pueden recidivar tras una extirpación incompleta.

El **osteoma ebúrneo** está formado por hueso muy compacto de tipo cortical con sistemas de Havers. Aparece en forma de pequeños nódulos, generalmente en los huesos del cráneo.

El tumor cartilaginoso benigno más frecuente es el condroma

Los condromas, localizados generalmente en los huesos pequeños de manos y pies, pueden ser únicos (encondroma solitario) o múltiples (encondromatosis). Los tumores aparecen en las metáfisis y pueden surgir a partir de nichos residuales de células cartilaginosas que han quedado aislados al crecer el hueso. Están formados por matriz cartilaginosa con condrocitos benignos dispersos. Los condromas solitarios periféricos no suelen malignizarse, pero si en ocasiones los de la encondromatosis múltiple. El término de «encondroma» se emplea para indicar que la localización de estos tumores es intraósea, y distinguirlos del osteocondroma benigno, que forma una lesión exofítica nodular.

El osteocondroma benigno crece en forma de nódulo exofítico en la metáfisis de un hueso largo

Los osteocondromas benignos, conocidos también como **exostosis recubiertas de cartílago**, pueden ser solitarios (como anomalía esporádica en la infancia y la adolescencia) o múltiples (como ocurre en una entidad autosómica dominante, la **exostosis múltiple hereditaria**). Están formados por un nódulo de hueso protuberante cubierto por un casquete de cartílago y una capa externa de pericondrio (*fig. 22.10*). En niños, la capa de cartílago puede ser gruesa, pero adelgaza con la edad. Se localizan generalmente en húmero, fémur y extremo proximal de la tibia. La transformación condrosarcomatosa es rara en las lesiones esporádicas aisladas, pero más frecuente en las lesiones hereditarias múltiples.

El tumor de células gigantes del hueso, a veces denominado osteoclastoma, aparece en las epífisis de los huesos largos

Los tumores de células gigantes del hueso son lesiones osteolíticas que aparecen en jóvenes y adultos de mediana edad, siendo más frecuentes en mujeres. El hueso es sustituido por una masa de grandes células gigantes multinucleares que recuerdan a grandes osteoclastos, rodeadas por un estroma conectivo de

células fusiformes. La lesiones se expanden hacía la metáfisis y, al crecer, pueden erosionar el hueso cortical. Sin embargo, no suelen penetrar en periostio ni en cartílago articular. Estos tumores localmente agresivos son difíciles de curar, debido a la frecuencia de las recidivas tras su extirpación local por métodos inadecuados, sobre todo sí se ha intentado eliminar el tumor mediante legrado. Debido a su componente aparentemente osteoclástico y a la presencia de alteraciones hemorrágicas y quísticas secundarias a la destrucción ósea, los tumores de células gigantes del hueso pueden ser difíciles de distinguir de los **tumores pardos del hiperparatiroidismo** y de una lesión poco frecuente denominada **quiste óseo aneurismático**. Este último puede distinguirse por su distinta localización, habitualmente en vértebras o en la diáfisis de un hueso largo. A diferencia de los tumores de células gigantes, los quistes óseos aneurismáticos pueden curarse mediante un legrado.

OSTEOPATÍAS EN LA INFANCIA

Los niños presentan una predisposición especial a sufrir facturas por muchas razones, relacionadas con la gran actividad física que despliegan en juegos y deportes, y con su limitada capacidad para percibir el riesgo y el peligro. Por otra parte, pueden ser objeto de maltrato con más facilidad que a otras edades, por lo que fracturas múltiples o repetidas en un niño deben despertar sospechas. El tumor maligno más importante del hueso, el osteosarcoma, afecta sobre todo a niños. Un tumor maligno óseo más raro, el tumor de Ewing, afecta también en gran medida a los niños. Otro grupo destacado de enfermedades óseas pediátricas se debe a un desarrollo esquelético anómalo; entre ellas destacan, como ejemplos más importantes, la **acondroplasia** y la **osteogénesis imperfecta**.

La acondroplasia es un trastorno hereditario del crecimiento del cartílago que produce enanismo por cortedad de los miembros

Aunque la acondroplasia es una entidad autosómica dominante, existe una incidencia muy elevada de mutaciones espontáneas, que explican su aparición inesperada en hijos de padres normales. Se reconoce al nacer y es compatible con una supervivencia y esperanza de vida normales. El tronco se desarrolla con normalidad, pero la cabeza puede estar aumentada de tamaño, con puente nasal hundido y frente prominente.

La osteogénesis imperfecta puede producir fracturas espontáneas con traumatismos mínimos durante toda la infancia y, en ocasiones, también *intra útero*

La osteogénesis imperfecta se debe a una mutación del gen que codifica el colágeno de tipo 1, con formación de un osteoide con colágeno anormal. Esto provoca debilidad ósea generalizada, con fracturas múltiples que a menudo ocasionan grandes deformidades. También se ve afectada la dentición, y el colágeno de la esclerótica ocular es defectuoso, lo que produce el clásico signo de la esclerótica azul celeste. El patrón hereditario puede ser dominante o recesivo y la gravedad de la enfermedad oscila mucho; los casos más graves suelen nacer muertos a causa de fracturas intrauterinas generalizadas.

Genética molecular de la osteoporosis imperfectas

La intensidad de la osteoporosis imperfecta varía mucho, desde un pequeño aumento del índice de fracturas hasta la forma más grave, que provoca la muerte intrauterina o perinatal. Se debe a mutaciones de los genes que codifican las cadenas del colágeno de tipo I, que es la principal proteína estructural del osteoide del hueso.

Hay más de 20 genes que codifican el colágeno, distribuidos en más de 10 cromosomas; se conocen más de 50 mutaciones en los genes COLIA1 y COLIA2 (responsables de codificar el procolágeno de tipo I) que pueden causar diversos tipos de osteogénesis imperfecta. Algunas son mutaciones puntuales en las que, por ejemplo, la glicina es sustituida por cisteína o arginina. Cuando estas mutaciones puntuales se sitúan cerca del grupo carboxilo terminal parecen producir una alteración letal, mientras que las cercanas al grupo amino terminal producen una enfermedad leve.

Todas las mutaciones de genes de colágeno que causan osteogénesis imperfecta se asocian a una menor producción de procolágeno de tipo I normal. Al producirse procolágeno de tipo I anormal, el fenotipo puede variar desde muy leve a letal, según la naturaleza de la mutación. Sin embargo, cuando se produce colágeno de tipo I muy poco anormal, el fenotipo suele ser muy leve, con estatura normal y escasa o nula deformidad ósea.

En medicina comunitaria, la enfermedad de Osgood-Schlatter es una causa frecuente de dolor óseo en niños

La enfermedad de Osgood-Schlatter afecta principalmente a niños de 10 a 12 años de edad. Los pacientes sufren dolor inmediatamente por debajo de la rodilla, y tienen un punto doloroso a la presión sobre la tuberosidad tibial del extremo proximal de la tibia. Esto se debe a la separación de la inserción tendinosa en la cara anterior de la tibia, arrastrando consigo un pequeño fragmento óseo de la tuberosidad tibial; el fragmento óseo puede sufrir una necrosis avascular a causa de esta fractura por avulsión.

La enfermedad de Perthes es una causa importante de dolor de cadera en niños

La enfermedad de Perthes afecta sobre todo a niños varones y suele comenzar entre los 5 y 10 años. Se debe a una necrosis avascular de la cabeza y la epífisis femorales. Esto provoca el colapso de la cabeza del fémur, con fragmentación y aplastamiento de la misma y acortamiento del cuello femoral. El hueso muerto de la epífisis se revasculariza y se forma de nuevo algo de hueso, aunque persiste la deformidad de la cabeza femoral, lo que favorece la artrosis en la vida adulta. La lesión suele ser unilateral y puede haber antecedentes familiares. Su patogenia es desconocida.

ENFERMEDADES DE ARTICULACIONES, TENDONES Y TEJIDOS BLANDOS

Los huesos se unen entre si mediante **articulaciones**, que permiten diversos grados de movimiento entre los extremos óseos adyacentes; algunas articulaciones permiten movimientos considerables y otras sólo movimientos muy limitados. Entre los tipos de articulación que permiten movimientos amplios, el más importante es la articulación sinovial, representada en la *figura 22.11*. El exceso de movimiento articular está impedido por una fuerte cápsula articular y un ligamento envolvente, ayudados por músculos y tendones. En las articulaciones con movimientos limitados, los huesos están unidos por tejido fibroso o cartilaginoso, por ejemplo, los discos intervertebrales fibrocolágenos y cartilaginosos que hay entre dos cuerpos vertebrales adyacentes.

Los pacientes con enfermedades articulares y de los tendones y partes blandas periarticulares acuden al cirujano ortopédico, al reumatólogo o, en el caso de lesiones agudas postraumáticas, a un servicio de urgencias. Por otra parte, este tipo de pacientes es muy numeroso en la consulta de medicina comunitaria, donde constituye una proporción significativa del total de enfermos con molestias crónicas que asisten a todo tipo de centros médicos. Por tanto, estas enfermedades son una causa importante de morbilidad en todas las edades (excepto niños muy pequeños), aunque las enfermedades concretas sean diferentes según la edad. Por ejemplo, en ancianos, la artrosis de cadera es lo más frecuente, mientras que en adolescentes y adultos jóvenes se ven más a menudo las consecuencias de traumatismos en tendones, ligamentos y articulaciones. El uso constante y repetido del mismo grupo de articulaciones a lo largo de un tiempo prolongado (a menudo, por la ocupación laboral del paciente) puede producir síntomas de sobrecarga, con rasgos mixtos de afectación articular, tendinosa y ligamentosa (véase pág. 494).

Las enfermedades inflamatorias de las articulaciones (artritis y sinovitis) tienen cuatro causas principales

Las enfermedades articulares inflamatorias, que se agrupan bajo los términos de **artritis** y **sinovitis**, tienen cuatro causas principales: **degenerativa**, por ejemplo, artrosis; **autoinmune**; por ejemplo, artritis reumatoide, LES, fiebre reumática (véase pág. 158); **depósito de cristales**, por ejemplo, gota y otras artropatías cristalinas; e **infecciosa**, por ejemplo, artritis tuberculosa.

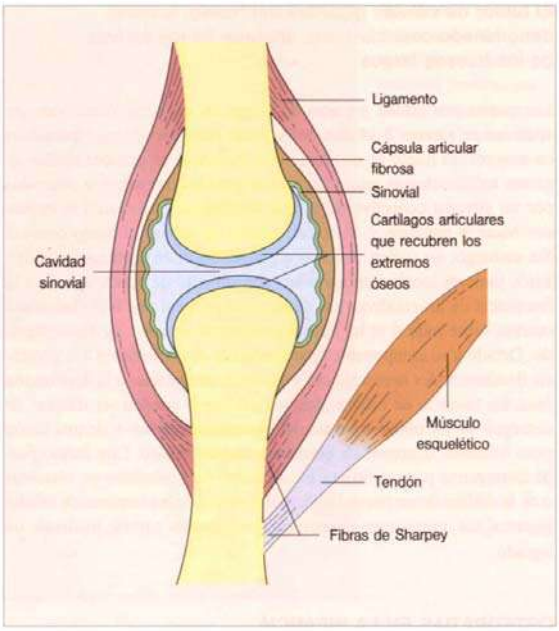
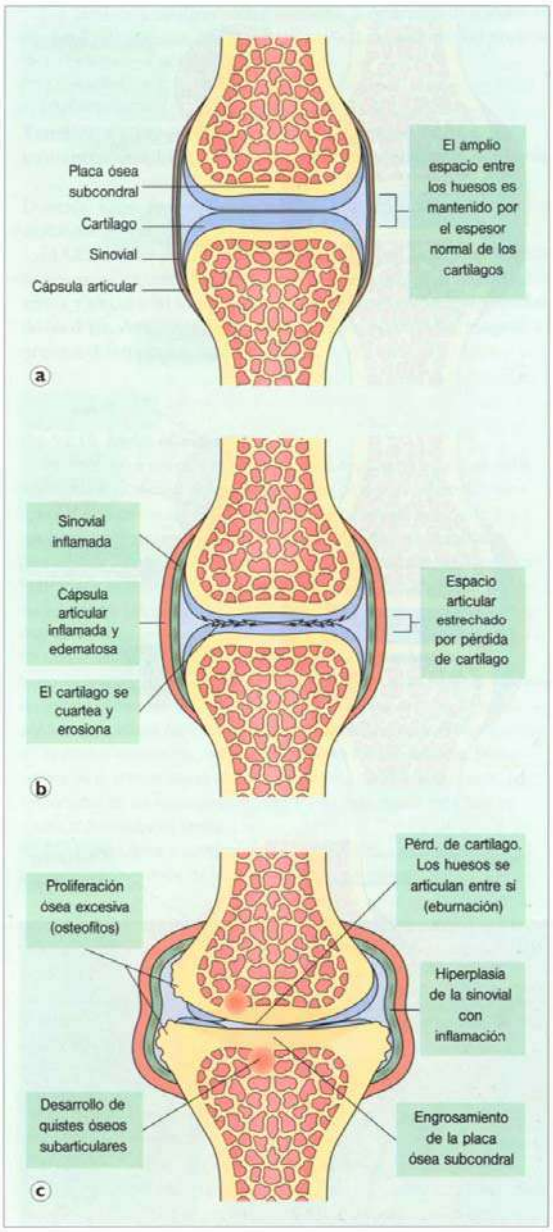


Fig. 22.11 Articulación sinovial.
Esquema de una articulación sinovial sencilla, en la que se observa la separación de los extremos óseos de la articulación por el líquido sinovial contenido dentro de una cápsula fibrocolágena. Los ligamentos y las inserciones musculares tendinosas circundantes impiden los movimientos excesivos.

La artrosis es una enfermedad degenerativa frecuente e importante, con componentes destructivo y reparador

La artrosis puede ser primaria o secundaria a otras disfunciones articulares (especialmente, cargas anormales o deformidades estructurales). Los cambios patológicos afectan a cartílago, hueso, sinovial y cápsula articular, con efectos secundarios sobre los músculos (*fig. 22.12*). Los principales factores que influyen en el desarrollo de la artrosis son la edad, las cargas articulares anómalas, los depósitos de cristales y la inflamación articular.



En general, la artrosis afecta a articulaciones que están expuestas a desgaste continuo. Forma una parte importante de las artropatías ocupacionales, por ejemplo, artrosis de los dedos en mecanógrafos y de la rodilla en futbolistas profesionales.

Las alteraciones articulares previas favorecen la aparición de artrosis intensa (a veces llamada «artrosis secundaria»); entre ellas:

- Alteraciones articulares congénitas.
- Traumatismos articulares (incluidos los traumatismos por falta de inervación sensitiva).
- Artropatías inflamatorias.
- Necrosis ósea avascular.

Clínicamente, las artrosis pueden clasificarse según su forma de presentación:

- La **artrosis generalizada primaria** se asocia habitualmente al desarrollo de nódulos de Heberden en los dedos, y es más frecuente en mujeres posmenopausicas.
- La **artrosis inflamatoria erosiva** engloba los tipos de artrosis con inflamación y erosión del cartílago, de progresión rápida.
- La **artrosis hipertrófica** engloba las formas de artrosis con formación abundante de osteofitos y esclerosis ósea, progresión lenta y pronóstico relativamente bueno.

Fig. 22.12 Alteraciones patológicas de la artrosis.
(a) En una articulación sinovial normal, la distancia entre los extremos óseos observada en la radiografía es mantenida por el espesor del cartílago articular. (b) La primera manifestación de la artrosis es una **destrucción del cartílago articular,** que se fragmenta (fibrilación) y se erosiona, con estrechamiento secundario del espacio radiológico. Se produce inflamación y engrosamiento de la cápsula articular y la sinovial. (c) Con el tiempo se produce un **engrosamiento del hueso subarticular,** debido a la fricción constante entre las dos superficies óseas desnudas, con formación de una superficie articular ósea muy pulida (eburnación). Por debajo de la superficie articular anormal se forman **pequeños quistes** en el hueso. Alrededor de la periferia de la articulación aparecen **osteofitos** en forma de protuberancias óseas irregulares. Puede haber una **engrosamiento reactivo de la sinovial**, debido a la inflamación provocada por los restos óseos y cartilaginosos. También se observan alteraciones inflamatorias. La **atrofia muscular** se debe a la falta de uso por inmovilidad de la articulación enferma. (d) En la artrosis de las manos, los osteofitos de las articulaciones interfalángicas de los dedos forman pequeñas nudosidades que reciben el nombre de «nódulos de Heberden».

Cualquiera que sea su localización, la artrosis produce dolor y limitación de movimientos en la articulación afectada, a veces con tumefacción evidente; esto se debe en parte a la presencia de osteofitos óseos y en parte a la acumulación de líquido en la cavidad articular y a la fibrosis sinovial.

En la artrosis de las vértebras cervicales (**espondilosis cervical**), la compresión de la salida de los nervios raquídeos por osteofitos ocasiona gran parte de los síntomas.

La enfermedad reumatoide es un trastorno sistémico autoinmune que afecta especialmente a las articulaciones, donde causa artritis

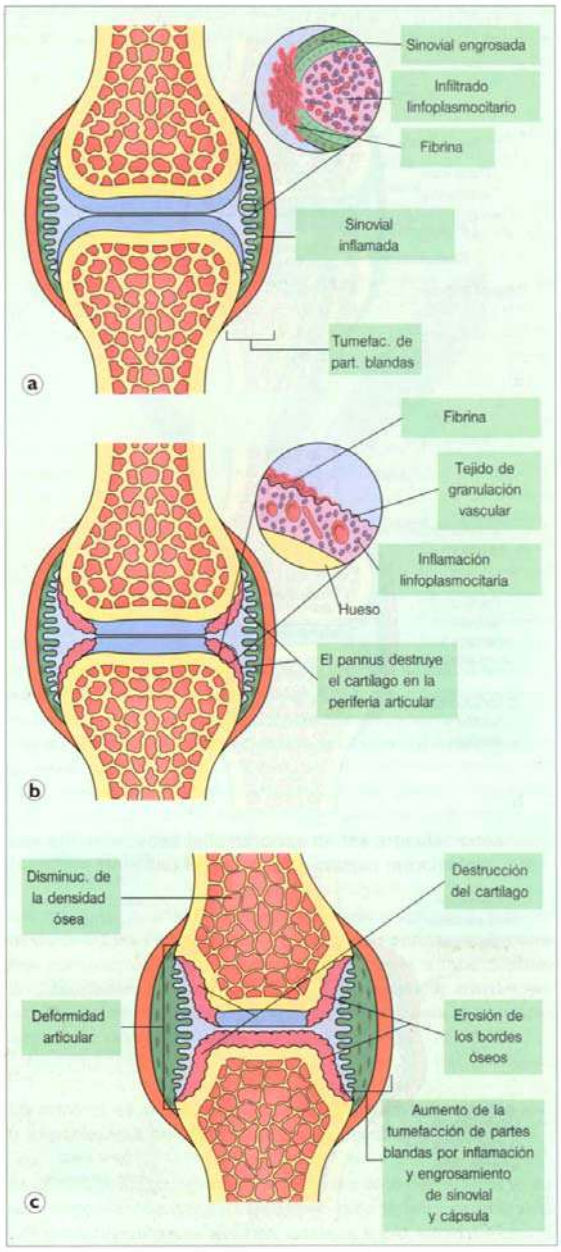
La artritis reumatoide es una causa frecuente e importante de artropatía inflamatoria, aunque no es más que una de las manifestaciones de un trastorno sistémico (véase cap. 23). Se caracteriza por la presencia de un autoanticuerpo circulante, el «factor reumatoide» (**artritis seropositiva**), que distingue a esta enfermedad de otras artropatías inflamatorias (**artritis seronegativas**).

La artritis reumatoide afecta sobre todo a articulaciones sinoviales periféricas, como las de los dedos y las muñecas, aunque también puede afectar a rodillas y a articulaciones más proximales. Afecta dos o tres veces más a mujeres que a varones, y la edad de inicio habitual está entre 35 y los 45 años. Las articulaciones afectadas están hinchadas, dolorosas y calientes, generalmente con enrojecimiento de la piel que las recubre. Se conocen tres tipos de alteraciones patológicas principales, como se expone en la *figura 22.13*.

En casos crónicos de larga evolución, el cartílago articular puede estar destruido en gran parte y sustituido por un «pannus» fibroso; el hueso subyacente presenta erosiones osteolíticas y la sinovial que reviste la cápsula articular está muy engrosada y crónicamente inflamada. La disminución de la superficie articular puede condicionar cambios artrósicos secundarios, sobre todo en articulaciones que soportan peso, como la rodilla.

A diferencia de la mayoría de las artropatías autoinmunes, la artritis reumatoide es crónica y progresiva. Con el tiempo aparecen deformidades articulares, con síntomas secundarios (p. ej., atrofia muscular), debidos a la falta de uso de la articulación desorganizada.

Los cambios articulares suelen asociarse al desarrollo de **nódulos reumatoides subcutáneos**; éstos y otros rasgos de la enfermedad reumatoide se estudian en el capitulo 23.



También se presentan artritis autoinmunes en los pacientes con LES, fiebre reumática y esclerosis sistémica

Diversos tipos de artritis se asocian a enfermedades autoinmunes sistémicas.

El **LES** es una enfermedad sistémica en la cual la afección articular es una manifestación frecuente, pero leve. La artropatía suele ser transitoria y afecta a las mismas articulaciones que la enfermedad reumatoide (es decir, dedos, muñecas y rodillas), pero no suele ser progresiva ni provoca deformidades articulares.

La **fiebre reumática** se estudia en el capitulo 8, debido a su grave impacto sobre el corazón. En la fase aguda es típica una artritis fugaz y transitoria, que afecta sobre todo a articulaciones grandes (p. ej., codo, rodilla y cadera). Al igual que la artritis del LES, es transitoria y no se cronifica ni provoca deformidades articulares. En ocasiones pueden aparecer nódulos subcutáneos similares a los de la artritis reumatoide, pero se localizan en la región de la articulación afectada; estos nódulos son transitorios y no persisten, a diferencia de los de la artritis reumatoide.

La **esclerosis sistémica** es una conectivopatía sistémica que afecta principalmente a piel, intestino, pulmón y riñones; en ocasiones provoca también una artritis de características similares a las de la artritis reumatoide leve.

Las artropatías por cristales son artritis producidas por el depósito de cristales en las articulaciones

Las artropatías por cristales son enfermedades caracterizadas por un depósito de cristales en articulaciones y partes blandas. Los pacientes afectados suelen presentar un episodio de monoartritis u oligoartritis aguda, producido por el depósito de cristales, lo que a veces se denomina artritis «química». Con el tiempo, los cambios inflamatorios hacen que se desarrolle una artritis crónica con características de artrosis (artrosis secundaria).

Fig. 22.13 Artritis reumatoide.
(a) La alteración patológica inicial en la artritis reumatoide es una **sinovitis reumatoide.** La sinovial está hinchada y tiene un patrón velloso. Contiene gran cantidad de células inflamatorias crónicas (especialmente, linfocitos y células plasmáticas) en el estroma sinovial, a menudo con un exudado parcialmente **líquido,** que provoca un derrame en el espacio articular, y con **fibrina,** que se deposita sobre la superficie sinovial. La tumefacción de las partes blandas circundantes producida por la inflamación sinovial puede ser muy llamativa.
(b) Con el tiempo se produce una **destrucción del cartílago articular;** el tejido de granulación vascular crece sobre la superficie del cartílago (**pannus**) a partir de los bordes de la articulación, y la superficie articular muestra pérdida del cartílago bajo el pannus, más marcada en los bordes articulares.
(c) El pannus inflamatorio produce **destrucción focal del hueso.** En los bordes de la articulación se observa destrucción osteolítica, que es la responsable de las «erosiones» visibles en las radiografías. Esta fase se asocia a deformidades óseas.
(d) Deformidad típica y tumefacción de partes blandas secundarias a enfermedad reumatoide de larga evolución en las manos.

La nomenclatura de este grupo de enfermedades está cambiando; el término de «gota» se emplea como descripción clínica de las articulaciones afectadas por depósitos de cristales y debe ser concretado según el tipo de cristal implicado. Las dos principales artropatías por cristales son: **gota por uratos** (gota) y **gota por pirofosfato cálcico** (seudogota).

Otras artritis por cristales menos frecuentes se deben a depósitos de hidroxiapatita, que también producen periartritis y tendinitis. La artritis por oxalato afecta a pacientes con hiperoxaluria y a algunos enfermos sometidos a hemodiálisis.

La artropatía por cristales más importante es la causada por depósitos de ácido úrico, o gota propiamente dicha

La gota por uratos se caracteriza por el depósito de cristales de uratos en articulaciones y partes blandas, debido a la presencia de hiperuricemia. El ácido úrico procede normalmente de la degradación de las purinas y se excreta por la orina. La gota por urato afecta sobre todo a varones, aunque algunas mujeres la desarrollan después de la menopausia. Puede aparecer en cualquier momento entre los 20 y los 60 años, generalmente en forma de ataque agudo de artritis que afecta habitualmente al primer dedo del pie.

La hiperuricemia tiene dos causas principales:

- **Hipoexcreción de ácido úrico.** Se da en la mayoría de los pacientes con gota por uratos, aunque su causa es desconocida. Se asocia clínicamente a hiperlipidemia, insuficiencia renal, consumo de alcohol y algunos fármacos (diuréticos).
- **Hiperproducción de ácido úrico.** Aumento del intercambio de productos metabólicos (leucemias y quimioterapia antitumoral). Defectos congénitos raros del metabolismo de las purinas.

En la mayoría de los pacientes con gota por uratos, la enfermedad se debe probablemente a factores poligénicos que condicionan una hipoexcreción de ácido úrico (gota primaría). Sólo una pequeña proporción de los pacientes desarrollan gota por uratos debido a hiperproducción de ácido úrico.

Los cristales de uratos se depositan en ciertas articulaciones, especialmente en la metatarsofalángica del primer dedo del pie, y donde estimulan una reacción inflamatoria aguda que provoca una artritis aguda dolorosa (*fig. 22.14*). Los cristales de ácido úrico se depositan también en las partes blandas periarticulares, donde su presencia estimula una reacción de células gigantes de cuerpo extraño. Estas masas de partes blandas pueden crecer y producir una masa palpable formada por un material blanco similar a la tiza (**tofos**).

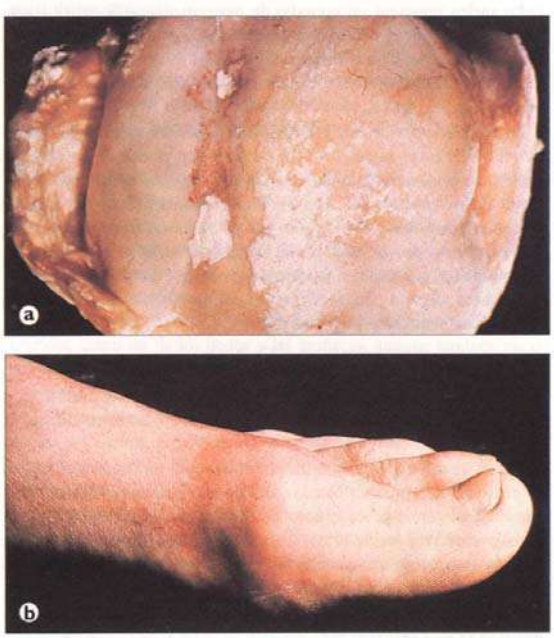


Fig. 22.14 Artritis gotosa.
Articulación abierta con un depósito blanquecino de cristales de uratos sobre la superficie articular en un caso de gota (a). La localización más frecuente es el primer dedo del pie (b); la articulación metatarsofalángica se inflama, y a menudo causa una artrosis secundaria con deformidad.

En la articulación, los cristales de uratos se depositan sobre la superficie del cartílago articular y forman un depósito blanco pulverulento, bajo el cual el cartílago presenta cambios degenerativos. Los ataques agudos de artritis gotosa son intermitentes y pueden ser precipitados por transgresiones dietéticas. El dolor del ataque agudo es intensísimo, y tanto éste como el edema y el eritema de la articulación inflamada han sido achacados a diversos mediadores inflamatorios (especialmente, a la interleuquina-l). El estímulo para la liberación de mediadores inflamatorios es probablemente el depósito de cristales en cavidad articular, sinovial y partes blandas periarticulares; pueden observarse neutrófilos polimorfonucleares fagocitando cristales de urato en el liquido articular. La mejor manera de establecer el diagnóstico consiste en confirmar la presencia de cristales en el liquido sinovial aspirado de la articulación.

Los ataques repetidos de gota aguda en la misma articulación pueden acabar provocando destrucción del cartílago articular, engrosamiento crónico de la sinovial y artrosis secundaria; este proceso se denomina **artritis gotosa crónica**.

El depósito renal de cristales de uratos puede producir una nefritis intersticial y cálculos renales de ácido úrico. La precipitación de uratos en los túbulos renales puede provocar necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda en pacientes leucémicos con liberación masiva de purinas tras la quimioterapia.

La gota hiperuricémica es de tipo familiar y se cree que se hereda de forma poligénica (véase pág. 97). Se asocia a una mayor predisposición a hipertensión y arteriopatía coronaria.

La artritis por cristales de pirofosfato cálcico también se conoce como seudogota

Los cristales de dihidrato de pirofosfato cálcico pueden depositarse en el cartílago articular (condrocalcinosis). Los depósitos cartilaginosos pueden ser totalmente asintomáticos, pero silos cristales caen en el espacio articular, el paciente desarrolla una artritis aguda similar a la de la gota por uratos. El depósito de cristales puede ser precipitado por traumatismos y enfermedades intercurrentes, o espontáneo. La articulación afectada con mayor frecuencia es la rodilla, seguida de muñeca, hombro y tobillo. El diagnóstico se realiza mostrando la presencia de cristales de pirofosfato en el liquido articular aspirado; dado que esta enfermedad puede ser muy similar a la gota verdadera por uratos, a menudo se la conoce como «seudogota».

Este tipo de artritis por cristales es más frecuente en ancianos, en los que representa un trastorno degenerativo primario, en algunos casos debido a un rasgo autosómico dominante. Los pacientes menores de 60 años con este tipo de artritis pueden presentar una forma secundaria asociada a hiperparatiroidismo, hemocromatosis o, con menor frecuencia, trastornos metabólicos o endocrinos.

Con el tiempo, la lesión del cartílago por el pirofosfato puede conducir al desarrollo de una artrosis secundaria.

La artritis infecciosa se debe principalmente a bacterias piógenas y micobacterias

Las bacterias piógenas pueden acceder a una articulación a través del torrente sanguíneo o, con mayor frecuencia, en caso de traumatismos locales o diseminación a partir de focos infecciosos adyacentes. La artritis infecciosa es una causa bien conocida de complicación en la cirugía de sustitución protésica de rodilla y cadera (que son las localizaciones más frecuentes de artritis infecciosa de cualquier clase y etiología).

Numerosas bacterias pueden ser responsables, pero las más importantes son *Staphylococcus aureus,* estreptococos y *Haemophilus.* La infección hematógena por gonococo es una causa importante en adolescentes y adultos jóvenes. Los niños y adultos jóvenes son los grupos con mayor riesgo de artritis séptica; la mayoría de casos en adultos se asocian a lesiones penetrantes, como fracturas abiertas, inserción de prótesis quirúrgicas e inyecciones intraarticulares no estériles de esteroides como tratamiento de una artritis autoinmune establecida. Los adictos a drogas intravenosas presentan un riesgo muy elevado de desarrollar artritis séptica por bacteriemias de gérmenes gramnegativos.

Casi todos los casos de artritis infecciosa afectan sólo a una articulación, aunque algunos casos de artritis gonocócica y artritis en adictos a drogas pueden afectar a más articulaciones. El diagnóstico sólo puede establecerse con certeza mediante aspiración de líquido del espacio articular, que se estudia citológicamente en busca de pus y microorganismos, y a continuación se cultiva.

La artritis tuberculosa es actualmente rara. Se debe a la diseminación hematógena a partir de una TB pulmonar. En el adulto se afecta con mayor frecuencia la columna vertebral; la osteomielitis tuberculosa provoca aplastamiento de las vértebras afectadas, especialmente a nivel lumbar y dorsal bajo (enfermedad de Pott), y las colecciones paravertebrales de material caseoso tuberculoso en ocasiones descienden por el interior del músculo psoas (absceso del psoas) hasta aparecer en la región inguinal. En el niño, la artritis tuberculosa afecta sobre todo a caderas y rodillas. La biopsia sinovial muestra granulomas tuberculosos caseificantes.

La artritis infecciosa por sífilis y brucelosis es actualmente rara. La artritis causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y por algunas infecciones micóticas como la blastomicosis producen brotes epidémicos en EE.UU. y Europa.

Las espondiloartritis seronegativas se caracterizan por inflamación articular periférica sin factor reumatoide circulante

Las espondiloartritis seronegativas son una serie de artritis inflamatorias que afectan a articulaciones periféricas, así como a la articulación sacroilíaca y a la columna vertebral; se distinguen de la enfermedad reumatoide por la ausencia de factor reumatoide circulante. La causa y patogenia de estas enfermedades son desconocidas, aunque la elevada incidencia del antigeno HLA B27 sugiere una reacción autoinmune. Las entidades más frecuentes son **espondilitis anquilopoyética, artropatía psoriásica, artropatía enteropática** y **artritis reactiva**.

La **espondilitis anquilopoyética** es casi tan frecuente como la enfermedad reumatoide, pero con frecuencia no se diagnostica clínicamente. Se manifiesta típicamente en varones de raza blanca adolescentes y adultos jóvenes, en forma de una artropatía anquilosante que comienza en la columna vertebral lumbar y las articulaciones sacroilíacas; y se extiende en sentido ascendente a las vértebras dorsales y cervicales. Además, a menudo existe afectación de articulaciones periféricas, principalmente de caderas y rodillas. La enfermedad progresa lenta pero inexorablemente. En las primeras fases hay inflamación (con un importante infiltrado linfocítico) de los ligamentos que rodean a las vértebras, que posteriormente se resuelve con fibrosis densa y osificación de los ligamentos hasta formar una cáscara rígida que suelda los bordes de los cuerpos vertebrales. Con el tiempo, toda la columna vertebral queda fusionada y rígida (columna en caña de bambú). Las manifestaciones sistémicas son iritis recurrente e insuficiencia de la válvula aórtica. Más del 90% de los varones con espondilitis anquilopoyética poseen el antígeno HLA B27 (presente en menos del 10% de la población normal).

La **artritis reactiva** aparece tras una infección genital por *Chlamydia trachomatis* en algunos individuos susceptibles o tras gastroenteritis bacterianas secundarías a *Salmonella, Yersinia* o *Campylobacter*. El antígeno HLA B27 está presente en un 80% de los pacientes afectados.

El **síndrome de Reiter** incluye artritis, uretritis y conjuntivitis. La artritis suele afectar a rodilla o tobillo, y los signos clínicos e histológicos de la artropatía recuerdan a la artritis reumatoide, con sinovitis inflamatoria crónica. Algunos pacientes se curan de forma espontánea, pero un 80% de ellos presentan aún síntomas a los 5 años. Unos pocos casos desarrollan una intensa espondilitis con signos muy similares a los de la espondilitis anquilopoyética.

La **artritis psoriásica** se produce en un 5-10% de los pacientes con psoriasis. Tiende a afectar a las articulaciones interfalángicas distales (signo típico), pero puede haber afectación multiarticular simétrica extensa, con sacroileítis y espondilitis. Los cambios articulares son similares a los de la artritis reumatoide y la artritis de las articulaciones interfalángicas distales se asocia con frecuencia a destrucción ósea osteolítica. Los pacientes que presentan también espondilitis asociada suelen poseer el antígeno HLA B27.

Los traumatismos agudos de las articulaciones y los tendones, ligamentos y partes blandas periarticulares producen una gran morbilidad

Los traumatismos articulares directos pueden producir luxaciones, favorecidas por la laxitud ligamentosa. Aunque los traumatismos necesarios para producir luxaciones suelen ser intensos, algunos pacientes tienen predisposición a sufrir luxación de ciertas articulaciones, especialmente del hombro; en casos graves pueden producirse luxaciones sin traumatismo al colocar la articulación en una determinada posición. La mayo ría de las luxaciones no acompañadas de fractura se deben a lesiones deportivas y se dan, por tanto, en jóvenes sanos. Las lesiones deportivas afectan especialmente a las articulaciones de hombros y dedos.

Una vez colocados de nuevo los huesos luxados en su posición correcta, puede producirse una inflamación residual secundaría al traumatismo directo provocado por el hueso luxado en la cápsula articular y los ligamentos circundantes; este traumatismo condiciona a veces una debilidad permanente de las partes blandas que rodean a la articulación, lo que favorece nuevos episodios de luxación.

Hay dos tipos de **lesiones tendinosas agudas**:

- **Dilaceración de un tendón.** Generalmente se produce en los dedos en caso de heridas penetrantes (sobre todo por accidentes industriales o domésticos).
- **Desgarro o rotura de un tendón.** Generalmente afecta al tendón de Aquiles (debido sobre todo a ejercicio físico excesivo o a lesiones deportivas).

Las **roturas ligamentosas** son una consecuencia frecuente de estiramientos articulares excesivos, generalmente a consecuencia de ejercicio físico excesivo, y por tanto son lesiones deportivas frecuentes: Los ligamentos cruzados intraarticulares de la rodilla y los ligamentos extra-articulares de rodilla, tobillo y muñeca son lugares frecuentes de lesiones deportivas.

Dado que tanto ligamentos como tendones están formados por tejido fibroso colágeno denso con un riego vascular relativamente escaso, su reparación es lenta. Para una correcta cicatrización es fundamental la aposición adecuada de los extremos rotos; el espacio intermedio es rellenado por tejido de granulación vascular, con proliferación de fibroblastos y depósito de nuevo colágeno hialino denso. Por desgracia, la activa proliferación de los fibroblastos favorece el desarrollo de adherencias fibrosas, por ejemplo, entre el tendón y su vaina tendinosa, lo que puede limitar su recuperación funcional.

Los **meniscos** de la rodilla están formados por colágeno compacto denso con las fibras ordenadas en forma circunferencial, probablemente para soportar las tensiones de ese tipo a las que se ven sometidos. Además, existen algunas fibras radiales, probablemente para unir entre sí las fibras circunferenciales y para impedir las roturas que podrían producirse por una compresión excesiva.

Las dilaceraciones del menisco en personas jóvenes suelen deberse a lesiones deportivas, sobre todo a tensiones rotacionales intensas en una rodilla parcialmente doblada. Afectan sobre todo al menisco interno y consisten habitualmente en una separación de las fibras circunferenciales. Este desgarro tiende a extenderse por todo el menisco y producir los denominados «desgarros en asa de cubo». En ocasiones se producen desgarros radiales, con posible fragmentación irregular de la cara interna del menisco.

En el anciano, las dislaceraciones suelen producirse en meniscos anormales, debido a una degeneración mixoide del colágeno, con separación, deshilachamiento y formación ocasional de quistes.

Las calcificaciones focales de los meniscos son un signo característico de la seudogota producida por depósito de cristales de pirofosfato.

Los traumatismos crónicos de tendones y ligamentos suelen deberse a sobrecarga repetida de una articulación

La sobrecarga repetida de una articulación suele ser laboral y provoca una combinación de trastornos articulares degenerativos (artrosis, véase pág. 489) y cambios degenerativos en tendones y ligamentos, que a menudo provocan laxitud ligamentaria y engrosamiento fibroso de la vaina tendinosa (tenosinovitis estenosante). Aunque los diversos componentes sean muy leves, juntos provocan una lesión significativa, con dolor e hipersensibilidad articular, además de hinchazón si existe un grado importante de artrosis. Hay impotencia funcional, debido al dolor y a las molestias que provocan el uso de la articulación.

Las alteraciones patológicas no se conocen en detalle, pero el complejo sintomático recibe el nombre de **lesión por esfuerzo repetido**. No está claro si la sobrecarga es la causa o sólo exacerba anomalías preexistentes.

La discopatia intervertebral es una causa importante de dolor de espalda y síntomas neurológicos

Los discos intervertebrales no solamente permiten un grado limitado de movimientos entre vértebras adyacentes, sino que también absorben los golpes y están sometidos constantemente a fuerzas verticales compresivas.

Cada disco está formado por placas terminales cartilaginosas, con un anillo fibroso de colágeno denso, dentro del cual existe un núcleo pulposo central ligeramente gelatinoso (*fig. 22.15*). La estrecha placa terminal cartilaginosa es más prominente en los jóvenes.

Con la edad se producen alteraciones discales; en el anciano, el disco se retrae y posee un núcleo pulposo menos gelatinoso. La mayoría de los episodios clínicamente significativos de discopatía intervertebral afectan a individuos jóvenes, que poseen un disco grande, no retraído y con un núcleo pulposo abundante. Las alteraciones patológicas más frecuentes se deben al desplazamiento del núcleo pulposo de su posición central, siendo clínicamente más importante el desplazamiento hacia atrás, ya que puede comprimir las raíces nerviosas emergentes o el contenido del conducto espinal. La compresión de las raíces puede originar dolor en la distribución del nervio lesionado. A veces, el nervio es afectado por la reacción inflamatoria aguda provocada por el material discal desplazado, y los síntomas ceden al desaparecer las alteraciones inflamatorias.

No obstante, es probable que los síntomas reaparezcan ante un nuevo desplazamiento del disco, una nueva inflamación o la reparación fibrosa de esta última. El desplazamiento del material del núcleo pulposo suele denominarse «hernia discal». Puede ser leve si el núcleo pulposo empuja un anillo fibroso intacto pero adelgazado (protrusión y colapso), o intenso, si el núcleo pulposo sale a través del anillo fibroso roto (extrusión).

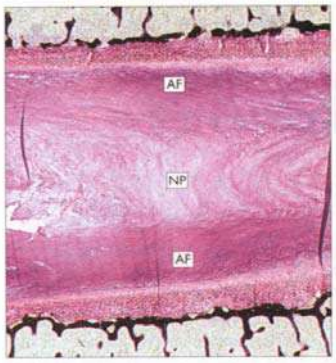


Fig. 22.15 Disco intervertebral. En los prolapsos discales, el núcleo pulposo (**NP** se hernia a través del rígido anillo fibroso (**AF**) y comprime las raíces nerviosas.

ENFERMEDADES DE TEJIDOS BLANDOS

Las enfermedades más frecuentes de las partes blandas en medicina comunitaria son las secundarias a traumatismos. Entre ellas están las **lesiones del músculo esquelético** por desgarro de fibras, como resultado de estiramientos forzados tras ejercicios vigorosos o extraordinarios. Son más frecuentes en adultos jóvenes sanos que practican deportes violentos. Pueden acompañarse de lesiones ligamentosas y tendinosas (véase pág. 494). Los **traumatismos cerrados** producen hematomas en músculos, grasa subcutánea y fascias, y los **traumatismos abiertos** producen dislaceración del músculo esquelético y la fascia, con hemorragia (generalmente a consecuencia de accidentes de tráfico o caídas graves). A menudo se asocian fracturas de los huesos subyacentes.

El músculo esquelético puede repararse por fibrosis, aunque se produce cierta pérdida de fibras funcionales, aparte de la atrofia por falta de uso (debido a la inmovilización durante la reparación).

Los tumores de partes blandas son raros, a excepción del lipoma subcutáneo

Los tumores benignos formados por tejido adiposo son muy frecuentes en la grasa subcutánea, aunque también pueden aparecer en la profundidad de las masas musculares (lipoma intramuscular). Son tumores de crecimiento lento, blandos, lobulados y bien delimitados, que aparecen en el tronco o los miembros de personas adultas, y suelen ser solitarios, aunque a veces son múltiples. Los lipomas múltiples suelen ser dolorosos a la palpación e histológicamente muestran aumento del número de vasos sanguíneos (**angiolipoma**) o del tejido fibroso (**librolipoma**). Los tumores subcutáneos son totalmente benignos y a menudo están bien delimitados, aunque los intramusculares profundos poseen bordes mal delimitados, son difíciles de extirpar quirúrgicamente y recidivan con frecuencia, sufriendo en ocasiones transformación maligna a **liposarcoma**.

El grupo más importante de tumores del tejido conectivo con potencial maligno es el de los que presentan diferenciación fibrohistiocítica. Aunque se supone que derivan de fibroblastos primitivos que mantienen capacidad de diferenciación histiocítica, su histiogénesis es todavía desconocida. Los **fibrohistiocitomas** benignos son tumores muy frecuentes de la dermis (véase cap. 21), pero el **fibrohistiocitoma maligno** (HFM) es raro (aunque, de todos modos, es el tumor maligno de partes blandas más frecuente). Aparecen en formas adultas, sobre todo en ancianos, y suelen manifestarse por una masa indolora de tamaño creciente en el muslo o, a veces, en la pantorrilla. Algunos se localizan en la profundidad de los compartimentos musculares, pero otros son más superficiales, e incluso, con frecuencia, subcutáneos. Estos tumores son lentamente infiltrantes, con una elevada tasa de recidivas; parte de ellos producen metástasis hematógenas. Una variante de este tumor puede localizarse en el retroperitoneo, donde produce una gran masa que comprime los uréteres y distorsiona los riñones.

Los tumores auténticos del músculo esquelético son muy raros, aunque el **rabdomiosarcoma** es probablemente el tumor primario de partes blandas más frecuente en niños y lactantes.

Los tumores derivados de las vainas nerviosas son frecuentes en las partes blandas y el tejido subcutáneo

Uno de los tumores de partes blandas más frecuentes deriva de células conectivas de los nervios periféricos y se denomina **tumor de las vainas nerviosas periféricas**.

El **schwannoma benigno** (**neurilemoma**) aparece en adultos en forma de tumor bien delimitado y de crecimiento lento, generalmente en el tejido subcutáneo de cabeza y cuello, o del miembro superior. Estas lesiones son totalmente benignas, pero su extirpación quirúrgica implica la lesión del nervio al que están adheridas.

El **neurofibroma** es un tumor benigno habitualmente solitario, pero múltiple en la neurofibromatosis de Von Recklinghausen. Las lesiones solitarias surgen generalmente en el tejido conectivo de adultos jóvenes, mientras que las múltiples aparecen también en otras localizaciones, especialmente en la cola de caballo. Las lesiones múltiples pueden sufrir transformación maligna, pero ésta es casi desconocida en los tumores solitarios.

Estos tumores se estudian también en el capitulo 19.

23

ENFERMEDADES MULTISISTEMICAS IMPORTANTES

Muchas enfermedades son especificas de un órgano o sistema, pero existe una serie de enfermedades importantes que producen daños en muchos tejidos y órganos, y afectan a diversos sistemas, por lo que se denominan **enfermedades multisistémicas**. Éstas pueden dividirse en tres clases principales (*fig. 23.1*): las de base inmune o autoinmune, las debidas a depósito de materiales anormales en los tejidos y las debidas a defectos metabólicos sistémicos que afectan a muchos tejidos.

La designación de una enfermedad como trastorno multisistémico es algo arbitraria; muchas enfermedades infecciosas afectan a múltiples órganos y tejidos aunque, por convención, no se consideran dentro de este grupo; del mismo modo, varios trastornos endocrinos producen efectos sobre múltiples tejidos.

En este capitulo se revisan algunas de las enfermedades multisistémicas más importantes y frecuentes. Gran parte de la anatomía patológica de estos trastornos ha sido estudiada en otras partes del libro y aparece en esta sección a modo de resumen.

Enfermedades de base inmunológica o inflamatoria
Lupus eritematoso sistémico
Esclerosis sistémica progresiva
Enfermedad reumatoide
Sarcoidosis
Almacenamiento o depósito de sustancias anormales
Amiloidosis
Enfermedades de depósito metabólico
Hemocromatosis (véase pág. 257)
Enfermedad de Wilson (véase pág. 258)
Trastornos metabólicos
Diabetes mellitus

Fig. 23.1 Enfermedades multisistémicas.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Es una enfermedad muy frecuente (aunque a menudo no se diagnostica) en la población general, especialmente en mujeres jóvenes y de mediana edad. Se trata de uno de los denominados «trastornos del tejido conectivo», en los que los pacientes producen anticuerpos frente a una amplia variedad de sus propios tejidos («autoantígenos»). Su causa es desconocida, pero se ha postulado que el estimulo para la producción de los autoanticuerpos anormales pueden ser fármacos o productos químicos sensibilizantes, o una infección viral no identificada. Se han implicado fármacos y productos químicos porque se ha observado la aparición de LES tras el empleo de numerosos fármacos, sobre todo la hidralazina.

El LES afecta a muchos órganos y tejidos, aunque los principales órganos diana son articulaciones sinoviales, piel, riñones y cerebro

El diagnóstico de LES se basa en la combinación de síntomas clínicos y análisis de laboratorio, fundamentalmente la identificación de los autoanticuerpos, y sobre todo de los dirigidos contra el ADN nuclear (véase el cuadro azul de la pág. 499). Dado que pueden estar afectados muchos órganos y tejidos diferentes, las formas de presentación de la enfermedad son muchas y muy variadas (*fig. 23.2*). El aspecto de síntomas que pueden aparecer en el LES aparece en la lista de criterios diagnósticos de LES de la American Rheumatism Association (en orden de especificidad):

- Exantema cutáneo discoide.
- Trastornos neurológicos.
- Exantema cutáneo malar.
- Fotosensibilidad cutánea.
- Ulceraciones orales.
- Alteraciones renales (nefritis lúpica).
- Pruebas de trastorno inmunológico.
- Trastornos hematológicos.
- Inflamación serosa.
- Presencia de anticuerpos antinucleares.
- Artritis.

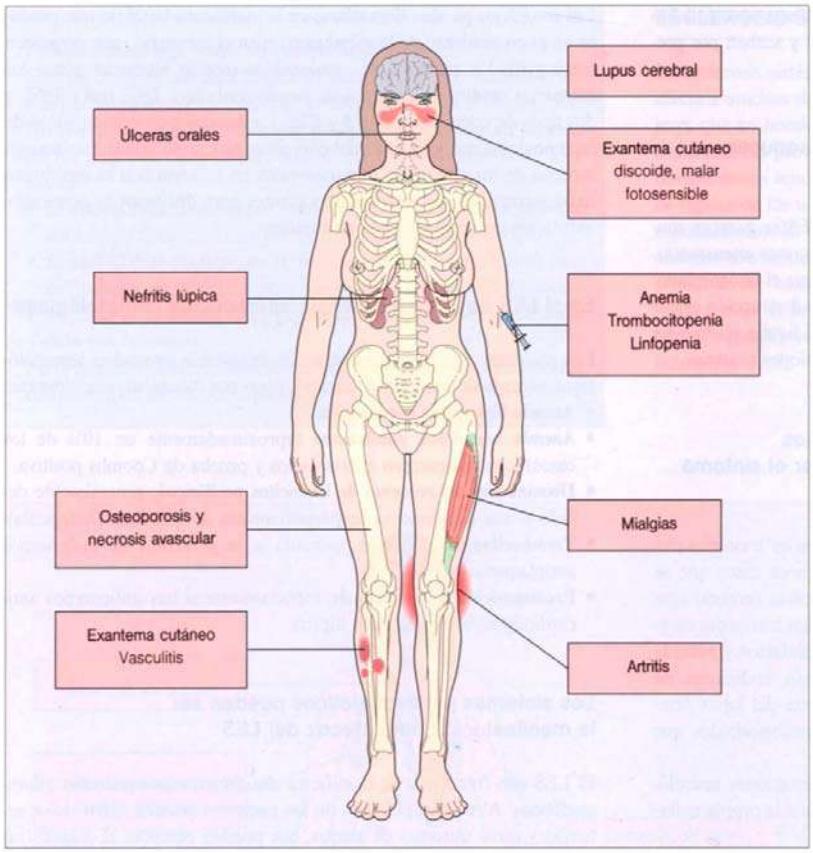


Fig. 23.2 Manifestaciones multisistémicas del lupus eritematoso sistémico.
El LES afecta a numerosos tejidos y sistemas orgánicos.

En el 80% de los pacientes con lupus sistémico aparecen erupciones cutáneas de diversos tipos

Uno de los tejidos afectados con mayor frecuencia por el LES es la piel. Los patrones más comunes de afectación cutánea son:

- **LE discoide crónico:** placas telangiectásicas escamosas, eritematosas y redondeadas («discoides»), generalmente en cara y cuero cabelludo, y con menor frecuencia en manos. Es frecuente la obstrucción folicular por queratina, sobre todo en las lesiones faciales y del cuero cabelludo. Estas lesiones cicatrizan a partir del centro, con atrofia progresiva de la piel, a menudo con pérdida de pigmentación. La afectación del cuero cabelludo puede provocar alopecia en placas (véase pág. 474); es una de las causas de **alopecia cicatricial**.
- **Eritema malar:** lesión eritematosa, ligeramente sobreelevada y simétrica en mejillas y sobre el puente de la nariz. Debido a su típica distribución en grandes placas sobre las mejillas, unidas por una banda más estrecha sobre la nariz, ha recibido el nombre de lesión en «alas de mariposa».
- **Reacciones de fotosensibilidad:** las lesiones en áreas expuestas a la luz, que empeoran cuando ha habido exposición prolongada al sol, pueden seguir uno de los dos patrones anteriores, malar o discoide, pero también pueden ser inespecíficas. En pacientes con LES, la inmunofluorescencia directa de la piel expuesta a la luz pero no afectada muestra IgG, IgM y complemento en la membrana basal epidérmica, sea cual sea el patrón clínico de la dermopatía. Esta imagen representa depósitos de complejos inmunológicos en la cara dérmica de la membrana basal, dentro de la matriz intercelular y entre las fibras de colágeno.
- **Lesiones cutáneas vasculíticas:** aparecen en forma de vasculitis neutrofílica purpúrica aguda en la dermis superficial o en forma de vasculitis linfocítica con formación de placas eritematosas con ligero relieve, y son un componente importante de las erupciones cutáneas del lupus; a menudo no se percibe su significado, por no ajustarse a los patrones clásicos malar y discoide antes descritos.

La variante del LES conocida como **enfermedad mixta del tejido conectivo** (EMTC) presenta lesiones cutáneas con menor frecuencia que el LES clásico, aunque muchos pacientes desarrollan una vasculitis linfocítica inespecífica en alguna fase de la enfermedad y acaban por presentar un fenómeno de Raynaud.

En el LES, las lesiones de la mucosa oral producen erosiones y úlceras superficiales

Clínica e histológicamente, las lesiones orales del LES se parecen mucho al liquen plano oral (véase pág. 195), con erosiones eritematosas, pero afectan con mayor frecuencia al paladar duro que el liquen plano. Una característica histológica típica del LE oral es la destrucción extensa de la capa basal, similar a la que se observa en el liquen plano y en las lesiones cutáneas. En el 20% de pacientes hay lesiones mucosas.

En el LES aparecen con frecuencia trastornos neurológicos y psiquiátricos, que pueden ser el síntoma inicial

La afectación neurológica más frecuente en el LES es un trastorno psiquiátrico no orgánico de causa desconocida; en algunos casos que se autopsian se halla una vasculitis neutrofílica o linfocítica cerebral aguda. Los pacientes pueden presentar también numerosos trastornos cerebrales orgánicos, como desmielinización focal, microinfartos y pérdida neuronal, que originan diversos síntomas. Las crisis epilépticas de «grand mal» son una manifestación clínica importante del lupus cerebral. La oclusión vascular se debe a anticuerpos antifosfolípidos que provocan agregación plaquetaria.

Es importante recordar que algunas de las manifestaciones neurológicas del LES pueden deberse al tratamiento más que a la propia enfermedad, especialmente la terapia con corticoides.

La afectación renal es frecuente en el LES y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad

La afectación renal es frecuente en el lupus y su gravedad puede oscilar desde leves alteraciones (como albuminuria asintomática) hasta glomerulopatía intensa con insuficiencia renal. Las principales alteraciones de la nefropatía del LES afectan al glomérulo, donde pueden aparecer numerosas anomalías estructurales. También puede haber alteraciones vasculares extraglomerulares y lesión tubular, especialmente una nefritis intersticial (véase pág. 333).

La nefritis lúpica puede remedar otros tipos de glomerulopatía con los siguientes patrones: glomerulonefritis mesangial segmentaria y focal, glomerulonefritis proliferativa segmentaría y focal con lesión del ovillo glomerular, nefropatía membranosa y patrón membranoproliferativo.

Estos tipos de lesión estructural glomerular se estudian e ilustran con más detalle en la página 333. En todos ellos, el fundamento de la lesión glomerular es el depósito de complejos inmunológicos en el glomérulo. Los complejos pueden depositarse en la membrana basal (lo que produce un engrosamiento de la membrana) o en el mesangio (con expansión mesangial); los métodos de inmunofluorescencia muestran cómo los complejos contienen tres tipos de inmunoglobulina, IgG, IgA e IgM, y dos tipos de complemento, C3 y Clq. La detección de este conjunto de inmunoglobulinas y factores del complemento, junto con la localización especial de los complejos inmunológicos en relación con la membrana basal glomerular son factores importantes para distinguir la glomerulonefritis lúpica de otros tipos no lúpicos.

En el LES hay con frecuencia alteraciones hematológicas

Los pacientes con LES presentan con frecuencia anomalías hematológicas, algunas de causa desconocida y otras por mecanismo autoinmune.

- **Anemia hipocroma normocítica**.
- **Anemia hemolítica autoinmune** (aproximadamente un 10% de los casos), con anticuerpos eritrocitarios y prueba de Coombs positiva.
- **Disminución del recuento de leucocitos periféricos,** generalmente debido a una disminución desproporcionada de linfocitos (linfopenia).
- **Trombocitopenia,** a veces asociada a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios.
- **Predisposición a la trombosis,** especialmente si hay anticuerpos anticardiolipina/anticoagulante lúpico.

Los síntomas mioesqueléticos pueden ser la manifestación más precoz del LES

El LES con frecuencia se manifiesta clínicamente por síntomas mioesqueléticos. Alrededor del 90% de los pacientes pueden sufrir dolor articular y otros síntomas de artritis, que pueden preceder al diagnóstico de LES en unos años. Los principales trastornos reumatológicos del LES son **artritis**, **osteopatía** y **mialgias**.

La **artritis**, que a menudo se diagnostica erróneamente como artritis reumatoide o artritis poliarticular asimétrica, suele comenzar en dedos, muñecas y rodillas. A la artropatía puede contribuir una necrosis ósea avascular. Las superficies sinoviales pueden mostrar depósitos de fibrina y el cartílago articular presenta alteraciones similares a las que se observan en la artritis reumatoide.

La **osteopatía** suele manifestarse por una osteoporosis desproporcionadamente intensa para la edad. Es difícil distinguir la osteoporosis debida al LES de la secundaria a los corticoides empleados como tratamiento. La necrosis ósea avascular es frecuente en el LES, tiene una distribución poliarticular y suele afectar a las articulaciones que presentan artritis más intensa.

Las **mialgias**, o dolor en los músculos esqueléticos, es una manifestación muy frecuente del LES, pero a menudo no se valoran clínicamente, dado que el dolor que originan es difícil de separar del producido por la artritis coexistente. La biopsia muscular en pacientes con mialgias importantes muestran con frecuencia una vasculitis linfocítica.

Estudio inmunológico ante una sospecha de LES

Hay un conjunto de anticuerpos dirigidos contra los núcleos (anticuerpos antinucleares: ANA) que pueden servir para el diagnóstico. No son específicos del LES, sino que pueden aparecer en algunos de los síndromes con superposición del lupus y otras conectivopatías.

- El **anti-ADNds** (anticuerpos frente a ADN de doble cadena) es el anticuerpo detectado con mayor frecuencia y más específico.
- El **anti-ADNss** (anticuerpo frente a ADN de cadena única) puede hallarse en el LES, pero también en otras enfermedades.
- La historia **anti-ADN** es especialmente frecuente en el LES inducido por fármacos.

En la página 104 se exponen los anticuerpos útiles para la detección de otros tipos de conectivopatías.

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA (ESP)

La esclerosis sistémica es una de las denominadas «conectivopatías» y afecta a muchos sistemas y órganos. Es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, y afecta sobre todo a mujeres de edad media o avanzada. La principal alteración es un exceso de formación de tejido fibroso en los tejidos. El tejido fibroso es sobre todo colágeno y provoca rigidez de los tejidos afectados, a menudo con destrucción de células especializadas. El engrosamiento de la pared vascular y la fibrosis perivascular son signos característicos de la esclerosis sistémica y son los responsables de una lesión isquémica progresiva en numerosos tejidos.

La piel es el órgano más afectado por la esclerosis sistémica, pero también pueden serlo otros, como tracto digestivo, pulmón, riñón y corazón (*fig. 23.3*).

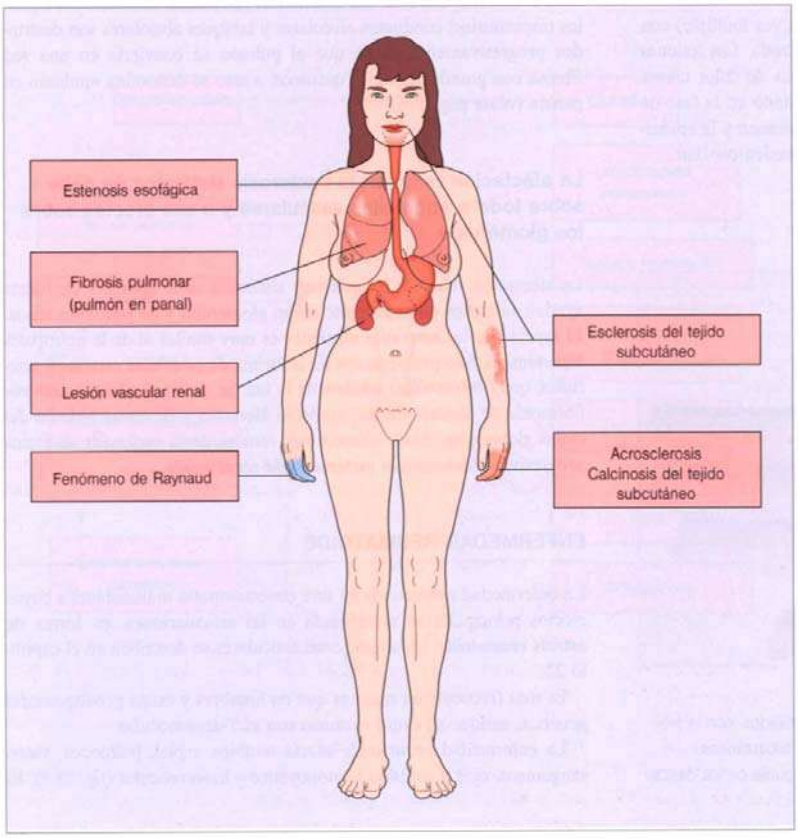


Fig. 23.3 Manifestaciones multisistémicas de la esclerosis sistémica.
La esclerosis sistémica afecta a una gran variedad de tejidos y órganos, generalmente como consecuencia de obstrucciones vasculares.

La afectación cutánea de la esclerosis sistémica se denomina esclerodermia

En la esclerosis sistémica, la afectación cutánea consiste en un engrosamiento de la dermis a causa de una fibrosis de las estructuras dérmicas normales. Este engrosamiento suele extenderse al tejido subcutáneo y con el tiempo condiciona una rigidez creciente de la piel, con engrosamiento y atrofia de la epidermis. Las lesiones afectan especialmente a dedos y cara: los dedos aparecen duros, rígidos y brillantes (*fig. 23.4*), y la cara muestra un tirantez característica, con atrofia de la epidermis y fruncimiento del borde de la boca.

En los dedos puede asociarse un fenómeno de Raynaud y, en casos de larga evolución, puede haber calcificaciones en partes blandas, sobre todo alrededor de las articulaciones de los dedos (calcinosis cutis). La fibrosis de la dermis destruye los anejos cutáneos, por lo que la piel pierde el vello y las glándulas sudoríparas ecrinas sufren alteraciones.

Este tipo de afectación cutánea suele asociarse a lesión de órganos internos, pero existen algunos casos en los que la **esclerodermia permanece limitada a la piel**.

Se llama **morfea** a una lesión cutánea aislada (rara vez múltiple) con rasgos clínicos e histológicos de esclerodermia localizada. Las lesiones morfeicas consisten inicialmente en placas engrosadas de color crema en tronco o miembros, a veces con un borde amoratado en la fase de crecimiento activo. Con el tiempo, las lesiones se deprimen y la epidermis suprayacente se atrofia. Las lesiones múltiples pueden confluir.

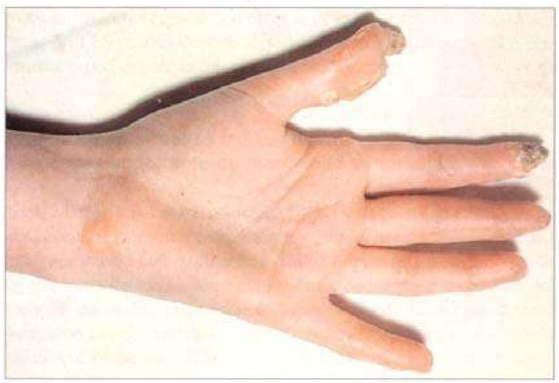


Fig. 23.4 Esclerosis sistémica.
En algunos tipos de esclerosis sistémica los dedos están afilados, con la piel tensa y brillante. Pueden aparecer también calcificaciones subcutáneas (**calcinosis cutis**) en forma de puntos blanquecinos en la punta de los dedos.

En el tubo digestivo, la esclerosis sistémica afecta especialmente al esófago

La fibrosis proliferativa con colagenosis de la pared muscular del esófago provoca destrucción del músculo liso y sustitución del mismo por tejido fibroso colágeno; la fibrosis lesiona también las fibras nerviosas de la pared esofágica y a menudo hay engrosamiento de los vasos sanguíneos. El resultado es una pared esofágica rígida y engrosada, incapaz de producir un peristaltismo eficaz. En consecuencia, es frecuente la esofagitis por reflujo con inflamación e incluso ulceración; esta última puede ocasionar la aparición de estenosis fibrosas.

La afectación pulmonar de la esclerosis sistémica produce una fibrosis intersticial extensa y un pulmón en panal

La fibrosis progresiva del intersticio pulmonar produce síntomas similares a los observados en una neumonitis intersticial terminal. Bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y tabiques alveolares son destruidos progresivamente, hasta que el pulmón se convierte en una red fibrosa con grandes espacios quísticos; a esto se denomina «pulmón en panal» (véase pág. 176).

La afectación renal en la esclerosis sistémica se debe sobre todo a anomalías vasculares y a sus efectos sobre los glomérulos

La afectación renal de la esclerosis sistémica suele aparecer de forma aguda con signos de importante lesión glomerular y de pequeños vasos. El aspecto de las arteriolas aferentes es muy similar al de la nefropatía hipertensiva, con proliferación de la íntima de pequeñas arterias y arteriolas, que obstruye casi totalmente la luz. Se asocia también a necrosis fibrinoide de algunas de las arteriolas aferentes y de zonas aisladas del ovillo glomerular. Estas alteraciones renales de la esclerosis sistémica progresiva se denominan **esclerodermia renal aguda**.

ENFERMEDAD REUMATOIDE

La enfermedad reumatoide es una conectivopatía multisistémica cuyos efectos principales se manifiestan en las articulaciones, en forma de **artritis reumatoide**; las alteraciones articulares se describen en el capítulo 22.

Es más frecuente en mujeres que en hombres y existe predisposición genética, aunque su causa o causas son aún desconocidas.

La enfermedad reumatoide afecta también a piel, pulmones, vasos sanguíneos, ojos y sistemas hemopoyético y linforreticular (*fig. 23.5*). El tratamiento de la enfermedad reumatoide puede producir alteraciones patológicas por si mismo, por ejemplo, osteoporosis inducida por esteroides, úlcera gástrica relacionada con analgésicos y nefropatía inducida por fármacos.

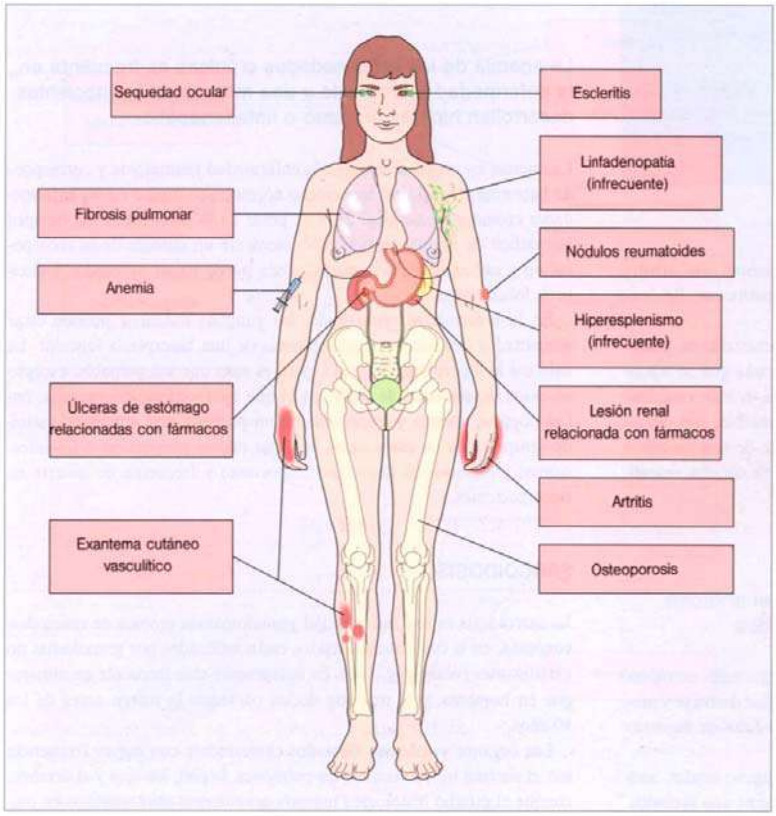
La artritis reumatoide es una poliartritis simétrica, caracterizada por la destrucción del cartílago articular y su sustitución por un pannus inflamatorio crónico

Las alteraciones histológicas de la artritis reumatoide han sido descritas en la página 490. En la mayoría de los casos, la enfermedad ataca en primer lugar a las articulaciones de los dedos, y después en orden de frecuencia, a las articulaciones metatarsofalángicas y de tobillos, muñecas, rodillas, hombros, codos y caderas (*fig. 23.5*). No obstante, la enfermedad puede afectar también a articulaciones como la temporomandibular, las articulaciones sinoviales de la columna vertebral (sobre todo, la columna cervical alta) y en ocasiones las articulaciones de la laringe.

En la enfermedad reumatoide, la piel presenta nódulos reumatoides o vasculitis

La lesión cutánea más frecuente en la enfermedad reumatoide es el **nódulo reumatoide**, un nódulo firme subcutáneo localizado generalmente en la cara de extensión del antebrazo, pero que también aparece en ocasiones en la piel situada sobre prominencias óseas. Los nódulos reumatoides están formados por áreas extensas de colágeno degenerado rodeado por una reacción granulomatosa de células gigantes (véase *fig. 23.5c*). Estos nódulos aparecen aproximadamente en un 25% de los casos de artritis reumatoide, especialmente en pacientes con artritis intensa y otras afectaciones viscerales como fibrosis pulmonar. En ocasiones, los nódulos pueden preceder a la artritis.

Las otra manifestación cutánea importante es el desarrollo de **vasculitis**. Puede tratarse de una vasculitis neutrofílica aguda que se manifiesta por púrpura y focos ocasionales de ulceración, o una vasculitis linfocítica que provoca una erupción cutánea menos intensa, con placas eritematosas. La vasculitis cutánea puede formar parte de una vasculitis generalizada que afecta a otros órganos, especialmente de una **vasculitis linfocítica**.



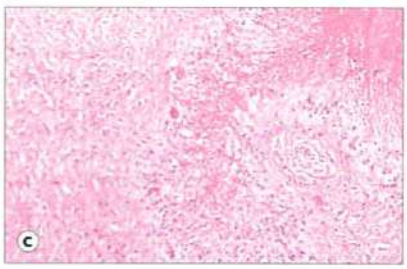


Fig. 23.5 Manifestaciones multisistémicas de la enfermedad reumatoide.
(a) En la enfermedad reumatoide pueden aparecer lesiones primarias o secundarias al tratamiento.
(b) Nódulo subcutáneo en la enfermedad reumatoide.
(c) Histológicamente, estos nódulos contienen áreas de colágeno degenerado rodeadas por una respuesta inflamatoria granulomatosa.

Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad reumatoide

El diagnóstico de laboratorio de la enfermedad reumatoide se basa en la detección de anticuerpos conocidos como **factores reumatoides**. Estos factores reaccionan con zonas antigénicas del dominio C_H2 de la porción Fc de IgG. El tipo más frecuente de factor reumatoide es una molécula de inmunoglobulina IgM que puede formar complejos con IgG circulante.

Los títulos elevados de factor reumatoide se asocian a enfermedad progresiva, especialmente cuando hay complicaciones sistémicas y nódulos reumatoides en el tejido subcutáneo de la piel. Existen dos métodos para demostrar la presencia de factores reumatoides:

- **Prueba de Rose-Waaler:** se basa en la capacidad del factor reumatoide IgM para aglutinar eritrocitos de carnero revestidos con anticuerpos de conejo anticarnero.
- **Prueba de aglutinación de látex:** en ésta, el factor reumatoide aglutina partículas de látex revestidas con IgG humana. Esta prueba es menos específica que la de Rose-Waaler.

Los radioinmunoensayos y los ensayos de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA) pueden emplearse para determinar todo tipo de factores reumatoides, incluida la forma IgM más frecuente.

La enfermedad reumatoide puede producir el síndrome del ojo seco y la degeneración de la esclerótica

En la enfermedad reumatoide, tanto las glándulas lagrimales como las mucosas pueden sufrir una inflamación linfocítica que las destruye y provoca sequedad ocular (**queratoconjuntivitis seca**). La falta de lágrimas provoca una inflamación secundaria de la córnea.

Puede producirse una degeneración del tejido colágeno ocular, análoga a la presente en los nódulos reumatoides, que origina una **escleritis**. En casos graves termina perforando el globo ocular, lo que se denomina **escleromalacia perforante**.

La afectación pulmonar por la enfermedad reumatoide produce fibrosis intersticial

La forma más frecuente de afectación pulmonar en la enfermedad reumatoide es la **neumonitis intersticial y la alveolitis fibrosante**, que causa, con el tiempo, una fibrosis pulmonar intersticial muy similar a la de la esclerosis sistémica progresiva, del tipo del «pulmón en panal» (véase pág. 176). Además, los pacientes pueden desarrollar lesiones muy similares a los nódulos reumatoides subcutáneos, tanto en pulmón como en las superficies pleurales.

Los granulomas reumatoides intrapulmonares son especialmente frecuentes en pacientes que presentan previamente neumopatía industrial por inhalación de diversos tipos de silicatos; la asociación entre el pulmón del minero de carbón y los granulomas reumatoides en mineros seropositivos se denomina **síndrome de Caplan** (véase pág. 178).

La anemia de las enfermedades crónicas es frecuente en la enfermedad reumatoide y una minoría de los pacientes desarrollan hiperesplenismo o linfadenopatía

La anemia es muy frecuente en la enfermedad reumatoide y corresponde habitualmente al tipo hipocromo normocítico, típico de las enfermedades crónicas (véase pág. 287). A pesar de la hipocromía no siempre hay déficit de hierro, pero si probablemente un defecto de su incorporación y utilización. En la médula ósea puede haber agregados linfocíticos foliculares.

En la enfermedad reumatoide, los ganglios linfáticos pueden estar aumentados de tamaño a consecuencia de una hiperplasia folicular. Es habitual la hiperplasia del bazo, pero es raro que sea palpable, excepto en casos de **síndrome de Felty**, en el que aparecen esplenomegalia, linfadenopatía, anemia y leucopenia en un paciente con artritis reumatoide seropositiva; en estos casos hay una mayor propensión a las infecciones, y la sepsis es una causa importante y frecuente de muerte en estos pacientes.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica de causa desconocida, en la cual muchos tejidos están infiltrados por granulomas no caseificantes (véase pág. 180). Es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres, y la mayoría de los pacientes la sufren antes de los 40 años.

Los órganos y sistemas afectados clínicamente con mayor frecuencia son el sistema linforreticular, los pulmones, la piel, los ojos y el cerebro, aunque el estudio histológico muestra granulomas asintomáticos en muchos otros órganos y tejidos, como corazón, músculo esquelético, glándulas lagrimales y tracto gastrointestinal (*fig. 23.6*). Debido a la afectación de tantos órganos y tejidos, los patrones de presentación clínica son muchos y variados; existen también diferencias significativas en la expresión clínica de la enfermedad en distintas razas y áreas geográficas.

Su etiología y patogenia son totalmente desconocidas, aunque pueden detectarse numerosas alteraciones inmunológicas en pacientes con sarcoidosis; sin embargo, éstas pueden ser un efecto de la enfermedad, más que su causa. De cualquier modo, se cree que, al menos en la afectación pulmonar, un factor importante es la estimulación de una respuesta inmunológica de tipo celular.

La afectación linforreticular de la sarcoidosis se manifiesta por hiperplasia de los ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos que con mayor frecuencia aumentan de tamaño en la sarcoidosis son los intratorácicos del hilio pulmonar. El aumento de tamaño de estos ganglios es siempre bilateral y casi simétrico, y puede asociarse a infiltrado pulmonar difuso. Es menos frecuente la afectación de ganglios periféricos, como los axilares o cervicales.

El bazo está afectado histológicamente en muchos pacientes, pero su aumento de tamaño sólo se aprecia clínicamente en un 5% de los casos en la raza blanca; es más frecuente en los afrocaribeños, con un índice probable de presentación de un 15%. Una esplenomegalia masiva puede provocar alteraciones hematológicas secundarias, como una pancitopenia.

La afectación pulmonar es frecuente en la sarcoidosis y responsable de una gran parte de la morbilidad

Además de la linfadenopatía biliar bilateral, existe con frecuencia una infiltración pulmonar difusa que produce una alteración restrictiva de la ventilación y una disminución del transporte gaseoso. El pulmón muestra un infiltrado intersticial con granulomas sarcoideos típicos en estadios precoces, que posteriormente cicatrizan por fibrosis. Gran parte de la lesión pulmonar permanente, ya sea estructural o funcional, se debe a la fibrosis intersticial pulmonar progresiva.

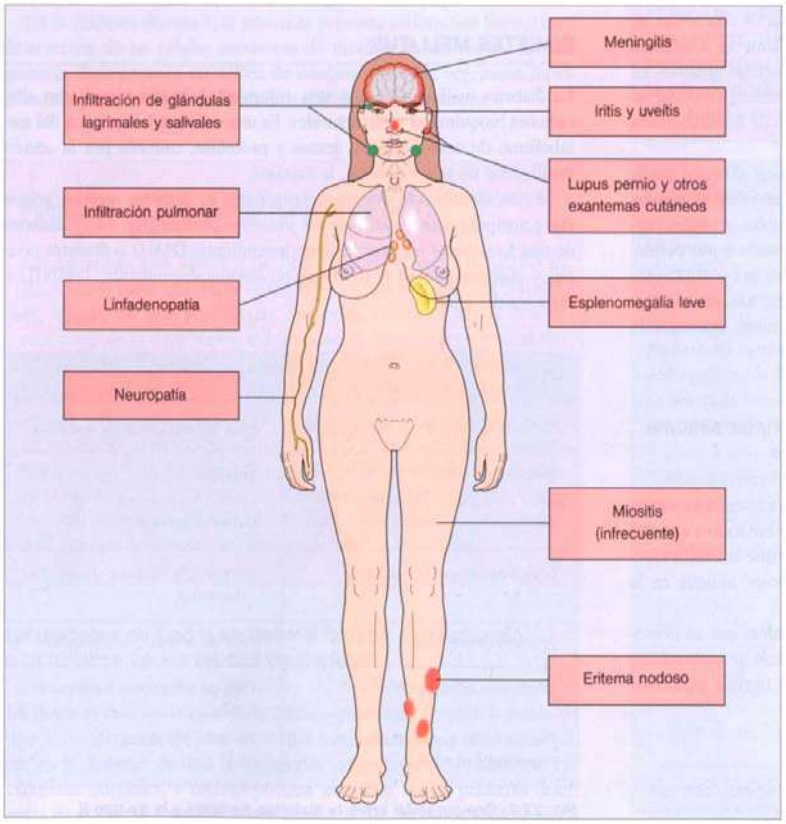


Fig. 23.6 Manifestaciones multisistémicas de la sarcoidosis.
El infiltrado granulomatoso de la sarcoidosis puede hallarse en la mayoría de los tejidos.

Las lesiones cutáneas asociadas a la sarcoidosis son muy frecuentes

Entre un cuarto y un tercio de los casos de sarcoidosis presentan síntomas cutáneos. Existen dos patrones principales de afectación:

1. El **eritema nudoso** produce típicos abultamientos subcutáneos rojos o amoratados y dolorosos a la palpación, habitualmente en pantorrillas y muslos, asociados a artralgias (*fig. 21.17*). Se trata de una lesión inflamatoria de la grasa subcutánea, asociada generalmente a inflamación de una gran vena. Aunque en ocasiones hay células gigantes en la grasa necrótica, no se observan granulomas sarcoideos verdaderos. Este patrón se asocia sobre todo al patrón torácico de linfadenopatía biliar bilateral y se considera de buen pronóstico.
2. Los **granulomas sarcoideos cutáneos** pueden producir diversas manifestaciones clínicas, como pápulas pardas (a veces en relación con los folículos pilosos, lo que es causa de alopecia), nódulos y placas pardo rojizos persistentes, y un patrón típico denominado **lupus pernio**. En este último, que se asocia a afectación sistémica grave (incluyendo fosas nasales, pulmón y ojos), se producen placas amoratadas brillantes, elásticas y persistentes en cara, punta de la nariz, extremos de los dedos y orejas.

La afectación ocular es con frecuencia el primer síntoma de la sarcoidosis, especialmente en mujeres

El tipo más frecuente de afectación ocular en la sarcoidosis es una **uveítis aguda**. A menudo es transitoria y leve y se asocia sobre todo a eritema nodoso y adenopatías biliares bilaterales. Es probable que la uveitis afecte a más de la cuarta parte de los casos de sarcoidosis, aunque en la mayoría de ellos su evolución es subclínica.

Una afectación ocular más grave es la **uveítis crónica**, que es persistente y puede provocar pérdida visual permanente. Suele asociarse a sarcoidosis más intensa, por ejemplo, con infiltración y fibrosis pulmonar extensa, o con lupus pernio cutáneo.

La afectación del sistema nervioso central y periférico en la sarcoidosis es importante y a menudo no se diagnostica

Existe afectación neurológica en un 10% de los pacientes con sarcoidosis, por lo menos, siendo especialmente frecuente en los que presentan infiltración pulmonar difusa y lesiones oculares. Los granulomas sarcoideos que se forman y proliferan en el sistema nervioso pueden producir una amplia variedad de síntomas clínicos, que dependen de su localización; algunos de las más frecuentes son:

- **Meningitis crónica,** con anomalías del liquido cefalorraquídeo y granulomas no caseificantes en meninges.
- **Lesiones de pares craneales,** a menudo por inflamación meníngea sarcoidea crónica en la base del cerebro.
- **Lesiones expansivas** en los hemisferios cerebrales, hipófisis o hipotálamo.
- «**Mononeuritis múltiple**», por afectación de muchos nervios periféricos.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad multisistémica con alteraciones bioquímicas y estructurales. Es una enfermedad crónica del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, causada por la acción insuficiente de una hormona, la insulina.

Se han identificado dos tipos principales de **diabetes mellitus primaria**, principalmente a partir de los síntomas clínicos (*fig. 23.7*): **diabetes de tipo I** (diabetes mellitus insulinodependiente; DMID o diabetes juvenil) y **diabetes de tipo II** (diabetes no insulinodependiente; DMNID o diabetes del adulto).

Tipo I	Tipo II
Inicio en la infancia y la adolescencia	Inicio en edad media y avanzada
Delgados	Obesos
Cetoacidosis frecuente	Cetoacidosis rara
Gran insuficiencia de insulina	Insuficiencia relativa y resistencia periférica
Anticuerpos antiislote	Falta de anticuerpos antiislotes
Mecanismo autoinmune	Falta de mecanismo autoinmune
Predisposición genética asociada a genotipos HLA-DR	Herencia poligénica

Fig. 23.7 Comparación entre la diabetes de tipo I y la de tipo II.

También pueden aparecer diabetes secundarias a una enfermedad generalizada del páncreas, por ejemplo, pancreatitis crónica y hemocromatosis, o debido a la secreción de hormonas que antagonizan los efectos de la insulina, por ejemplo, en el síndrome de Cushing y en la acromegalia; estas diabetes se denominan **diabetes mellitus secundarias**.

La diabetes de tipo I es una enfermedad autoinmune específica de órgano

Como indica uno de sus sinónimos, la diabetes de tipo I suele aparecer en la infancia o adolescencia, principalmente a consecuencia de trastornos bioquímicos que producen hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Este tipo de diabetes es un fenómeno autoinmune; la mayoría de los pacientes poseen anticuerpos circulantes frente a la población de células endocrinas de los islotes pancreáticos, entre ellos anticuerpos frente a las células secretoras de insulina. Se trata, por tanto, de un ejemplo de **enfermedad autoinmune especifica de órgano** (véase pág. 103).

En la diabetes de tipo I, el páncreas presenta infiltración linfocítica y destrucción de las células secretoras de insulina de los islotes de Langerbans. Esto provoca un déficit de insulina que, a su vez, causa hiperglucemia y otras complicaciones metabólicas secundarias.

Patogenia de la diabetes mellitus de tipo I

Los pacientes con diabetes de tipo I suelen poseer HLA-DR3 o HLA-DR4, igual que otras enfermedades autoinmunes específicas de órgano. Se cree posible que una infección vírica sea la desencadenante de la destrucción autoinmune de las células secretoras de insulina; entre los virus implicados están los que causan infecciones infantiles frecuentes, como paperas, sarampión y Coxsackie B. Un posible mecanismo consistiría en la inducción por parte de los virus de pequeñas lesiones estructurales en los islotes del páncreas, con alteraciones de su antigenicidad, y que en ciertos individuos con propensión genética a padecer enfermedades autoinmunes, por ejemplo, lo que poseen HLA-DR4, se establecería una respuesta autoinmune contra las células secretoras de insulina lesionada.

La diabetes de tipo II se debe a la falta de respuesta a la insulina en los tejidos periféricos

La diabetes de tipo II es cuatro o cinco veces más frecuente que la de tipo I. A diferencia de ésta, en la que hay una ausencia total de insulina, en la diabetes de tipo II los niveles sanguíneos de insulina son inicialmente normales, e incluso pueden aumentar en las primeras fases, antes de acabar descendiendo por debajo de los normales. El defecto en el tipo II es una combinación de los efectos del déficit relativo de insulina en comparación con las necesidades con un fenómeno de **resistencia a la insulina**, debido al cual los tejidos son incapaces de responder a la insulina. Se cree que la resistencia a la insulina se debe a una alteración funcional de los receptores de ésta hormona en la superficie de las células diana, lo que impide la entrada de la glucosa en esas células.

En las células secretoras de insulina de los islotes pancreáticos se produce y segrega, junto con la insulina, una proteína llamada **amilina**. En los diabéticos de tipo II esta proteína se acumula alrededor de los islotes pancreáticos, donde forma un depósito de material amorfo de tipo amiloide (véase pág. 508). No se conoce su importancia, pero puede que interfiera con la secreción subsiguiente de insulina por los islotes.

Patogenia de la diabetes de tipo II

No se conoce la patogenia exacta de la diabetes de tipo II, aunque se han reconocido factores etiológicos como la edad, la obesidad y una predisposición genética. Si bien los diabéticos de tipo II no poseen el genotipo HLA-DR4, existe un fuerte componente genético; la concordancia en gemelos idénticos es del 90-100%. La transmisión hereditaria se considera poligénica (véase pág. 97).

Diagnóstico de la diabetes mellitus

El diagnóstico de la diabetes mellitus depende del hallazgo de hiperglucemia. Por lo general, un nivel sanguíneo venoso en ayunas <7,8 mmol/l o un nivel sanguíneo venoso al azar >11,1 mmol/l es indicativo de diabetes mellitus. En los casos con niveles sanguíneos de glucosa en ayunas o al azar en el límite de la normalidad hay que distinguir entre diabetes mellitus e **intolerancia a la glucosa**; para ello se valora la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa mediante la llamada prueba de tolerancia a la glucosa (*fig. 23.8*).

Nivel diagnóstico	Momento de toma de la muestra sanguínea	Glucosa en sangre venosa total
Diabetes mellitus	Muestra en ayunas	>6,7 mmol/l
	2 horas después de una carga de 75 g de glucosa	>10,0 mmol/l
Intolerancia a la glucosa	Muestra en ayunas	<6,7 mmol/l
	2 horas después de una carga de 75 g de glucosa	6,7-10,0 mmol/l

Fig. 23.8 Diagnóstico de la diabetes mellitus.

Actualmente la morbilidad y la mortalidad de la diabetes mellitus se deben sobre todo a sus complicaciones estructurales

Aunque antiguamente los trastornos bioquímicos de la diabetes mellitus solían causar una muerte temprana, el desarrollo del tratamiento insulínico para la diabetes de tipo I y de diversos hipoglucemiantes orales (combinados con la dieta) para la de tipo II han reducido enormemente la mortalidad por hiper o hipoglucemia, así como las complicaciones del coma cetoacidótico. No obstante, la diabetes sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad debido a una serie de complicaciones frecuentes (*fig. 23.9*). De éstas, las principales son:

- Predisposición a infecciones.
- Aumento de intensidad de la aterosclerosis y sus complicaciones.
- Vasculopatía de pequeños vasos diseminada (arteriolosclerosis).
- Nefropatía glomerular.
- Retinopatía vascular.
- Neuropatía periférica.

A consecuencia de estas complicaciones, los diabéticos de ambos tipos tienen predisposición a desarrollar cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, gangrena periférica de miembros inferiores, insuficiencia renal crónica, disminución de la agudeza visual, que puede llegar a ceguera, y neuropatía periférica.

Los diabéticos son especialmente proclives a padecer infecciones

Los pacientes con diabetes tienen tendencia a desarrollar infecciones, generalmente de naturaleza bacteriana o micótica. Los principales órganos afectados son piel, mucosas oral y genital, y tracto urinario.

En la piel, los diabéticos padecen sobre todo infecciones foliculares por estafilococos, que tienden a ser más intensas que en los no diabéticos; los furúnculos son especialmente frecuentes en los diabéticos de tipo II. Otras enfermedades cutáneas más frecuentes en diabéticos son micosis superficiales, celulitis y erisipela (véase cap. 21).

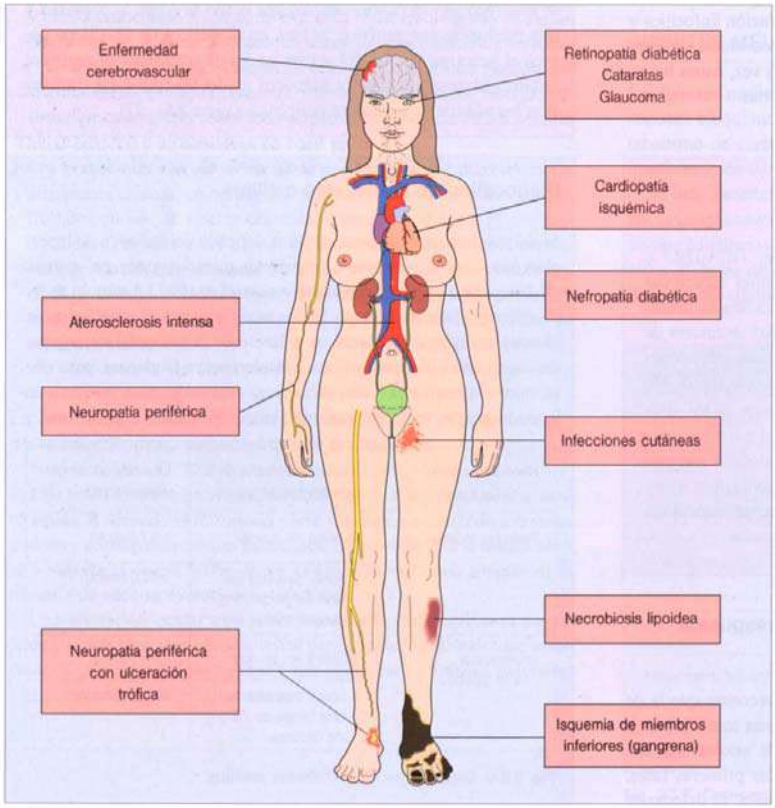


Fig. 23.9 Manifestaciones multisistémicas de la diabetes mellitus.
Las complicaciones más importantes son vasculopatía, nefropatía y afectación ocular.

Los diabéticos pueden presentar candidiasis de la mucosa oral o genital especialmente intensa.

En el riñón, además de otras alteraciones secundarias a vasculopatía de pequeños y grandes vasos, existe una predisposición especial a la **pielonefritis aguda**, asociada a menudo a infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, y a veces complicadas con **necrosis papilar** (véase pág. 335).

Los diabéticos presentan una aterosclerosis muy intensa

Aunque la aterosclerosis es muy frecuente y está muy extendida, su presencia es, en general, mucho más importante y extensa en los diabéticos que en las personas sin diabetes del mismo sexo y edad. Además, en los primeros, las lesiones ateroscleróticas alcanzan basta ramas arteriales mucho más pequeñas que en los no diabéticos. Las principales secuelas clínicas afectan a:

- El corazón, donde la aterosclerosis coronaria es más importante y extensa que en los no diabéticos, con predisposición a padecer cardiopatía isquémica.
- El cerebro, donde la aterosclerosis de las arterias carótida interna y vertebrobasilar predispone a desarrollar isquemia cerebral.
- Pies y piernas, donde la aterosclerosis intensa de la arteria iliofemoral y de otras de menor tamaño favorece el desarrollo de gangrena. La isquemia de un solo dedo o la presencia de zonas isquémicas en el talón son típicas de la gangrena diabética, debido a la afectación de arterias más pequeñas y periféricas que en el caso de la aterosclerosis generalizada no diabética.
- El riñón, donde la extensión de la aterosclerosis a las arterias renales principales y a sus ramas intrarrenales contribuye en gran medida a la isquemia crónica de las nefronas, componente importante de las múltiples lesiones renales de la diabetes (véase más adelante).

La enfermedad microvascular es una manifestación importante de la diabetes y es la responsable de muchas de sus complicaciones anatomopatológicas

En la diabetes, las pequeñas arteriolas y los capilares presentan un patrón característico de engrosamiento parietal, producido por una gran expansión de la membrana basal, denominada arteriolosclerosis hialina (véase pág. 135). Esta alteración de los pequeños vasos es diseminada y se considera responsable de las alteraciones isquémicas que producen síntomas a nivel de riñón, retina, cerebro y nervios periféricos.

En el riñón, los capilares del ovillo glomerular muestran engrosamiento marcado de la membrana basal, asociado a aumento de permeabilidad de la pared capilar. Esto permite el paso de proteínas plasmáticas al filtrado glomerular en cantidad superior a la que puede ser reabsorbida en la parte tubular de la nefrona, lo que origina **proteinuria** y **hialinización glomerular con desarrollo de insuficiencia renal crónica**.

En la retina, las alteraciones de la pared vascular producen hemorragias retinianas y proliferación vascular. En el cerebro, las lesiones de los pequeños vasos producen infartos lacunares y degeneración isquémica de la sustancia blanca. En los nervios periféricos, los cambios de la pared capilar parecen ser un factor fundamental para el desarrollo de la neuropatía periférica.

La nefropatía diabética es una causa importante de mortalidad en los diabéticos

El riñón es afectado de varias formas por la diabetes. Además de la predisposición a infecciones del tracto urinario y la tendencia a la isquemia crónica asociada a la aterosclerosis intensa, existen ciertas lesiones renales que se asocian especialmente a la diabetes, como engrosamiento de la membrana basal glomerular, glomerulosclerosis diabética (difusa y nodular), lesiones exudativas glomerulares y necrosis papilar. Todas ellas se estudian con más detalle en el capitulo 15. El resultado final es la insuficiencia renal crónica.

La diabetes es una causa importante de ceguera adquirida en los países occidentales

La diabetes puede afectar a los ojos de cinco modos principales:

1. La **retinopatía de fondo** se debe a alteraciones de los pequeños vasos de la retina, con formación de espesos exudados, hemorragias y microaneurismas; no afecta habitualmente a la agudeza visual.
2. La **retinopatía proliferativa** se debe a una extensa neoproliferación de vasos sanguíneos en la retina. Puede producirse un deterioro brusco de la visión a causa de hemorragias en el cuerpo vítreo a partir de los vasos neoformados proliferativos o como consecuencia de un desprendimiento de retina.
3. La **maculopatía** se debe a edema, exudados densos o isquemia retiniana y produce una gran disminución de la agudeza visual.
4. La **formación de cataratas** es muy frecuente en los diabéticos.
5. La incidencia de **glaucoma** aumenta en los diabéticos debido a la neovascularización del iris, **rubeosis iridis** (véase pág. 244).

AMILOIDOSIS

La amiloidosis es una entidad en la que se producen depósitos de una proteína fibrilar extracelular anormal denominada **amiloide** en numerosos tejidos. El amiloide procede de muchos péptidos precursores diferentes, que a su vez pueden ser fragmentos de proteínas de mayor tamaño; se deposita en forma de red de fibrillas rígidas y rectas de 10-15 nm de diámetro, formadas por los péptidos precursores alineados en forma de láminas con plegamiento de tipo B antiparalelo. Por tanto, es la disposición física de los péptidos constituyentes la que hace que una proteína sea amiloide, más que una secuencia peptídica específica.

El amiloide se detecta histológicamente como un material hialino de color rosa intenso. También capta ciertas tinciones especiales, de las cuales la más conocida es el rojo Congo, y con el microscopio electrónico se observa una ultraestructura fibrilar (*fig. 23.10*).

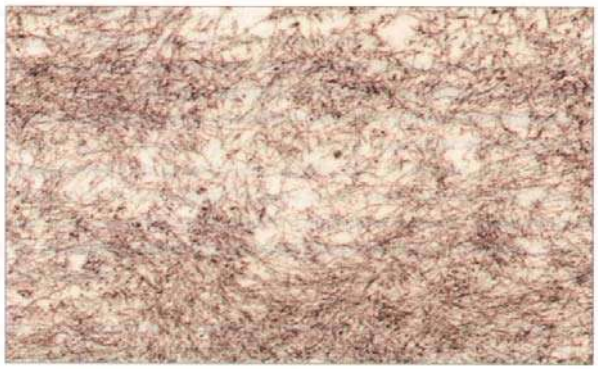


Fig. 23.10 Ultraestructura del amiloide.
El amiloide está formado por filamentos proteicos depositados extracelularmente.

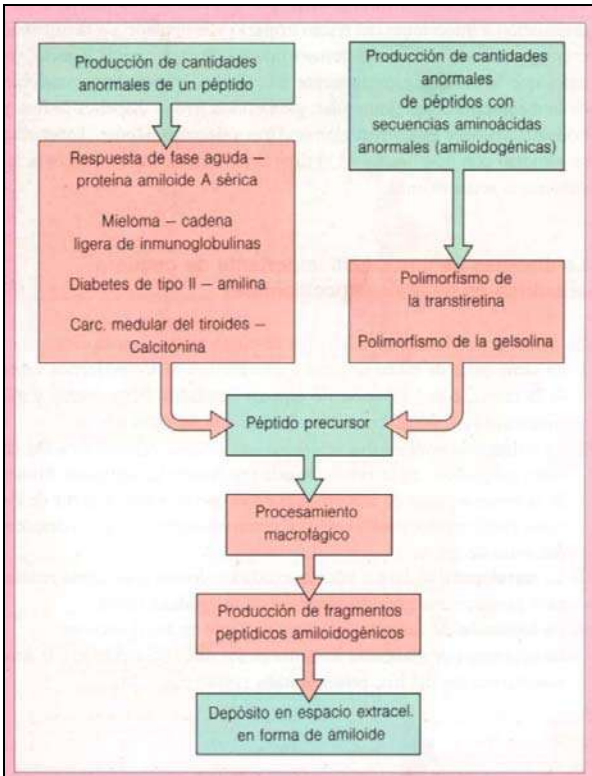


Fig. 23.11 Amiloidogénesis.

Amiloidogénesis

El amiloide se forma a través de dos vías principales (*fig. 23.11*):

1 Se produce un precursor en cantidades excesivas (se dan algunos ejemplos).
2 Los polimorfismos de proteínas normales dan origen a péptidos con tendencia a formar amiloide, denominados amiloidogénicos (se dan los dos ejemplos más frecuentes). No se conoce la naturaleza de las secuencias peptídicas necesarias para este proceso.

Se cree que las células del sistema fagocitario mononuclear son las responsables de la transformación del péptido precursor en fibrillas amiloides, a menudo con producción de fragmentos del péptido precursor principal. Además de éste, el amiloide contiene otra proteína sérica que puede favorecer la nucleación, denominada amiloide sérico P.

El amiloide puede clasificarse según la naturaleza de la proteína precursora

A pesar de que no se conoce por qué se forma el amiloide, hay asociaciones perfectamente caracterizadas entre enfermedades concretas y depósitos de amiloide. En cada caso se produce una acumulación de un péptido precursor que se transforma en una proteína amiloide.

En algunas de estas enfermedades hay una causa identificable para la acumulación de péptido precursor y el amiloide se denomina **amiloide secundario**. En otros casos se desconoce la causa y el amiloide se denomina **amiloide primario**. Además, hay varios trastornos hereditarios que se acompañan de amiloidosis; son las **amiloidosis heredofamiliares**.

El amiloide se deposita fuera de las células y puede clasificarse en localizado o sistémico

El amiloide se deposita el compartimento extracelular de los tejidos, y en las preparaciones con H-E aparece como un material uniformemente eosinófilo (teñido de rosa). Puede hacerse que destaque en los cortes histológicos mediante tinciones especiales, como el rojo Sirius y el rojo Congo. La tinción con rojo Congo se emplea a menudo con fines diagnósticos; el amiloide se tiñe de color naranja y presenta una coloración verde al observarlo a través de la luz polarizada (*fig. 23.12*).

La amiloidosis puede afectar a muchos tejidos del organismo y se deposita sobre todo en la pared de los vasos sanguíneos y en las membranas basales. La acumulación progresiva de amiloide produce disfunción celular, al impedir los procesos normales de difusión a través de los líquidos extracelulares o por compresión física de células parenquimatosas funcionales. En algunas enfermedades, la amiloidosis es un proceso sistémico que afecta simultáneamente a muchos órganos (**amiloidosis sistémica**); hay también varias enfermedades en las que el amiloide afecta sólo a un órgano o tejido (**amiloide localizado**).

La determinación de la secuencia de aminoácidos de las proteínas amiloides en diferentes estados patológicos ha permitido la clasificación bioquímica de estas sustancias (*fig. 23.13*).

El ejemplo más frecuente de depósito de amiloide es el del sistema nervioso, tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el envejecimiento normal (*fig. 19.26a*). El amiloide deriva de una proteína normal de la membrana neuronal denominada **proteína precursora del Alzheimer** (**PPA**), formada a partir de un fragmento peptídico denominado **proteína-ß** o **proteína A4**.

El amiloide asociado a proliferación anormal de células plasmáticas está formado por cadenas ligeras de inmunoglobulinas y se deposita en enfermedades como el mieloma y el plasmocitoma (véase pág. 295).

La **amiloidosis reactiva** puede asociarse a procesos inflamatorios crónicos de larga evolución. Como en cualquier trastorno inflamatorio, la respuesta de fase aguda sistémica origina una producción excesiva de amiloide A sérico (una proteína normal de fase aguda) por el hígado. Con el tiempo, y por razones desconocidas, parte de esta proteína se deposita en forma de amiloide. Algunas de las enfermedades que producen este tipo de amiloide secundario son tuberculosis, artritis reumatoide, bronquiectasias y osteomielitis crónica.

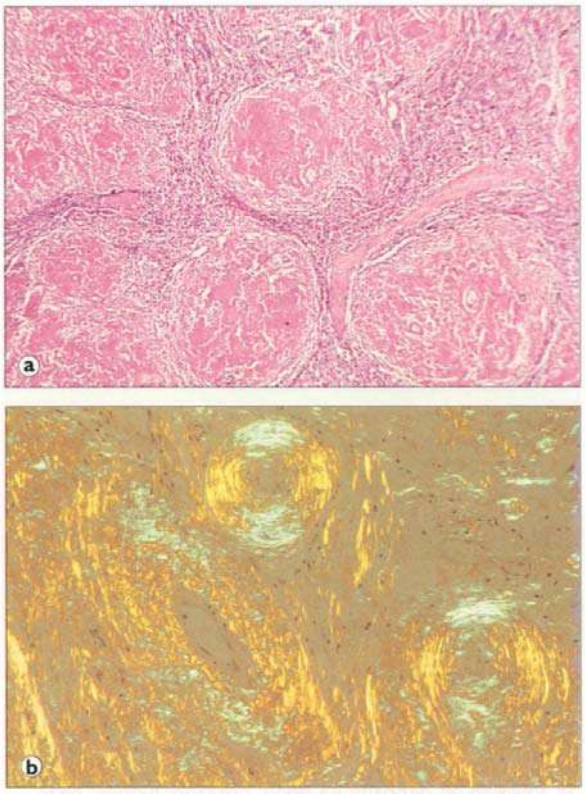


Fig. 23.12 Histología del amiloide.
(a) El amiloide aparece en forma de material teñido de rosa brillante y homogéneo. En este ejemplo, tomado del bazo, el amiloide se ha depositado en forma de masas redondeadas.
(b) Si el amiloide se tiñe con rojo Congo y se observa con luz polarizada, muestra birrefringencia de color verde manzana.

Los tumores de células endocrinas secretoras de péptidos pueden formar amiloide a partir de la hormona peptídica, por ejemplo, el amiloide derivado de la calcitonina en el carcinoma medular del tiroides. En la diabetes de tipo II, la secreción excesiva de amilina por las células ß del páncreas se asocia a su depósito en forma de **amiloide de los islotes**.

Se cree que los tipos familiares raros de amiloidosis se deben a polimorfismos génicos en proteínas normales. Se supone que las modificaciones de aminoácidos hacen a las proteínas, o a sus fragmentos peptídicos, susceptibles de formar amiloide.

Localización	Asociaciones clínicas	Proteína precursora
Amiloidosis sistémica	Tumores de células plasmáticas	Cadena ligera de inmunoglobulinas
	Inflamación crónica	Proteína amiloide A sérica
	Fiebre mediterránea familiar	Proteína amiloide A sérica
	Neuropatía familiar	Transtiretina (prealbúmina)
	Asociada a diálisis	ß$_2$-microglobulina
Amiloidosis localizada	Amiloidosis cardiaca senil	Transtiretina (prealbúmina)
	Carcinoma medular	Calcitonina
	Amiloidosis de los islotes	Amilina
	Enferm. de Alzheimer	ß proteína (proteína A4)
	Angiopatía cerebral	ß proteína (proteína A4)

Fig. 23.13 Clasificación de la amiloidosis.

El amiloide se deposita en riñón, corazón, hígado, bazo y nervios

Los riñones son los órganos cuya función es alterada con mayor frecuencia por la amiloidosis sistémica, manifestándose habitualmente por proteinuria o síndrome nefrótico (véase pág. 336).

El amiloide puede depositarse en el bazo según un patrón difuso o nodular.

En el hígado, el amiloide se deposita en el espacio que hay entre las células que revisten los sinusoides y los hepatocitos. Clínicamente, la amiloidosis hepática puede causar hepatomegalia. Sin embargo, no suele haber datos clínicos significativos de alteración funcional hepática.

El corazón puede ser afectado por el amiloide cardiaco senil, que deriva de la transtiretina (prealbúmina). La forma más grave de amiloidosis cardiaca es la que se produce en la amiloidosis sistémica, con aparición de miocardiopatía (véase pág. 149).

Diagnóstico de la amiloidosis

El diagnóstico de la amiloidosis sistémica suele confirmarse mediante biopsia tisular. El lugar más útil para la biopsia es la mucosa rectal, donde puede detectarse amiloide en los vasos submucosos en un 60-70% de los casos de amiloidosis generalizada. También puede detectarse el amiloide en biopsias renales o hepáticas.

Un método más reciente para realizar el diagnóstico consiste en la inyección de amiloide P sérico radiomarcado, que se localiza en cualquier depósito amiloide.

METABOLOPATÍAS HEREDITARIAS

Diversas enfermedades multisistémicas son causadas por defectos metabólicos hereditarios, la mayoría de ellos como rasgos recesivos. Es posible clasificarlas según las principales alteraciones causadas por el defecto metabólico (*fig. 23.14*).

En algunas enfermedades, el defecto metabólico provoca la acumulación de un producto metabólico en las células, por lo que se denominan **enfermedades de depósito**.

Disminución de la formación de un producto debido a falta de función enzimática
Citopatía mitocondrial (véase pág. 435)
Acumulación de sustrato por falta de función enzimática
Fenilcetonuria
Glucogenosis
Galactosemia
Enfermedades de depósito lisosómico
Enfermedades peroxisomales
Hemocromatosis (véase pág. 257)
Enfermedad de Wilson (véase pág. 258)
Aumento de la formación de metabolitos
Insuficiencia de 2l-esteroide hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal congénita)
Fallo del sistema de transporte de membrana
Fibrosis quística (véase pág. 193)
Enfermedades de los conductos iónicos musculares (véase pág. 437).

Fig. 23.14 Clasificación de las metabolopatias hereditarias según las consecuencias principales del defecto.

En las enfermedades de depósito se produce una acumulación de productos metabólicos anormales en las células

Las enfermedades que producen acumulación de sustratos metabólicos en las células se denominan **enfermedades de depósito**. En muchos casos, el producto metabólico se acumula en vesículas derivadas de los lisosomas (**enfermedades de depósito lisosómico**). En otros casos, el producto anormal se acumula libremente en el citoplasma.

Las enfermedades de depósito pueden subclasificarse según el tipo de sustancia que se acumula en las células:

- **Lipidosis:** defectos de las enzimas que degradan glucolípidos y causan el depósito de esfingolipidos, por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Tay-Sachs.
- **Mucopolisacaridosis:** acumulación de mucopolisacáridos (glucosaminoglicanos, como dermatansulfato y heparansulfato) en las células, por ejemplo, síndrome de Hunter, síndrome de Hunler.
- **Mucolipidosis:** defectos de tipos II-IV en los sistemas de transporte lisosómico enzimático.
- **Glucoproteinosis:** falta de la enzima que degrada glucoproteinas, por ejemplo, sialidosis, manosidosis, fucosidosis.
- **Glucogenosis:** enfermedades caracterizadas por la acumulación de glucógeno en las células (se estudian más adelante de forma detallada).

Estas enfermedades pueden afectar a:

- Sistema linforreticular (bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos), con formación de esplenomegalia y hepatomegalia.
- Sistema nervioso, donde son causa de retraso mental o deterioro progresivo del desarrollo intelectual.
- Endotelio, músculo liso, músculo esquelético.
- Hepatocitos, con formación de hepatomegalia.

El diagnóstico se basa en el reconocimiento clínico de la enfermedad, junto con la detección del producto anormal en las células o, en algunos casos, en la orina. El defecto enzimático puede demostrarse en células linfoides o cultivos de fibroblastos.

Las glucogénesis causan una acumulación anormal de glucógeno en los tejidos

Las glucogénesis son un grupo de enfermedades en las que se produce una acumulación anormal de glucógeno en los tejidos; se deben a diversas anomalías de las enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno. Hay más de 12 subtipos, la mayoría de ellos con defectos enzimáticos bien definidos (*fig. 23.15*).

El diagnóstico suele realizarse inicialmente mediante la demostración de glucógeno en muestras de biopsia tisular, seguido de la demostración de una falta de actividad enzimática apropiada. Las técnicas genéticas se emplean cada vez más para concretar el diagnóstico.

Tipo	Enzima	Síntomas
IA (Von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa	Hipoglucemia neonatal con hepatomegalia
IC	Glucosa-6- fosfato translocasa	Neutropenia e infecciones
II (Pompe)	Maltasa ácida lisosómica	Insuficiencia cardiaca neonatal con cardiomegalia y hepatomegalia
II (inicio en el adulto)	Maltasa ácida lisosómica	Miopatía proximal o miocardiopatía
III	Enzima desramificante	Hipoglucemia, hepatomegalia, cirrosis
IV	Enzima ramificante	Hepatomegalia y cirrosis
V (McArdle)	Miofosforilasa	Calambres musculares, rabdomiólisis, miopatía
VI (Her)	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia
VII	Fostofructoquinasa	Calambres musculares, miopatía

Fig. 23.15 Principales subtipos de glucogenosis.

Los defectos familiares del metabolismo de los lípidos producen hiperlipidemias y son una causa importante de ateroma

Las hiperlipidemias son una serie de enfermedades con niveles anormalmente elevados de una o más lipoproteinas en el plasma. Cuando la causa es un trastorno metabólico sistémico, se denomina **hiperlipidemia secundaria**; las causas más frecuentes son obesidad, ingesta etílica excesiva, diabetes mellitus, síndrome nefrótico e hipotiroidismo. Si la hiperlipidemia se debe a una predisposición genética a alteraciones del metabolismo lipídico se emplea el término de **hiperlipidemia primaria**. Se ha demostrado que estas hiperlipidemias primarias se deben a una gran variedad de anomalías de los genes que codifican enzimas, apolipoproteínas o receptores implicados en el metabolismo de los lípidos.

Hay varios tipos de hiperlipidemia, que pueden caracterizarse mediante la determinación del perfil de lipoproteinas en plasma. La clasificación de la OMS se basa en la propuesta por Fredrickson, y divide los casos en tipos I-V. Desgraciadamente, esto no indica la causa de la hiperlipidemia (es decir, si es primaria o secundaria). Los recientes avances en la bioquímica de estos trastornos permite establecer el diagnóstico exacto, basado en la caracterización metabólica o genética. Una de las consecuencias más importantes de ciertos tipos de hiperlipidemia (sobre todo del tipo IIa de la OMS) es el aumento de la concentración de colesterol sérico, principalmente como reflejo de las LDL séricas, lo que favorece el ateroma.

En la *figura 23.16* se muestran los principales tipos de hiperlipidemia y sus principales manifestaciones. Además de los efectos de la hiperlipidemia, niveles elevados de una lipoproteína especial, la denominada lipoproteína (a), confieren un riesgo elevado de desarrollar cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, independientemente de los niveles de colesterol/LDL.

Tipo	Herencia	Síntomas y signos	Mecanismos
Hipercolesterolemia familiar	Autosómica dominante 1:500 individuos	Aumento del colesterol plasmático Aumento de las LDL plasmáticas Arco senil y xantomas tendinosos Aumento del riesgo de ateroma	Causada por alteraciones de la síntesis, transporte, unión a receptor o internalización de LDL. Están implicados muchas mutaciones y genes diferentes.
Hiperlipidemia familiar combinada	Autosómica dominante 1:300 individuos	Aumento del colesterol plasmático Aumento de VLDL plasmáticas Aumento de LDL plasmáticas Aumento del riesgo de ateroma	Niveles anormalmente elevados de apolipoproteina B producida por el hígado, probablemente secundaria a defectos de un gen regulador
Hipertrigliceridemia familiar	Autosómica dominante 1:600 individuos	Aumento del VLDL plasmáticas Aumento del riesgo de ateroma en algunos casos	Posibles polimorfismos en algunos de los genes que codifican apo A y C. Los pacientes que tienen además un descenso de HDL desarrollan ateroma prematuro
Diabetalipoproteinemia familiar	Polimorfismo autosómico Rara	Aumento de los quilomicrones Aumento de LDL Xantomas palmares Xantomas eruptivos Aumento del riesgo de ateroma	Apolipoproteina E fenotipo E2/2
Alfalipoproteinemia familiar	Rara	Aumento del colesterol sérico Aumento de HDL Disminución del riesgo de ateroma	Aumento de HDL
Quilomicronemia familiar	Autosómica recesiva Rara	Aumento de quilomicrones Xantomas en algunos casos Pancreatitis en algunos casos	Disminución de lipoproteína lipasa endotelial Disminución de los niveles de apo C-II

Fig. 23.16 Hiperlipidemia.
Esta tabla refleja los principales tipos de hiperlipidemia y las manifestaciones más importantes de cada uno. Alrededor de 6/1.000 personas presentan predisposición autosómica dominante a desarrollar una alteración del metabolismo lipídico, lo que aumenta el riesgo de desarrollar ateroma. Además, otros presentan un aumento poligénico del riesgo. Algunos de estos casos reciben atención médica debido a la costumbre de detectar rutinariamente los niveles sanguíneos de colesterol, Otros casos se descubren por haber sufrido una complicación del ateroma a edad temprana, por ejemplo, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular.

GLOSARIO

acidófilo
Material que se tiñe con tinciones ácidas, como la eosina (véase «hematoxilina y eosina).

aspiración de médula ósea
Se inserta un trépano o aguja en la cavidad medular, habitualmente en esternón, cresta ilíaca o tibia (en lactantes), y se aspira médula hemopoyética; con ella se preparan unas extensiones, que se tiñen y examinan microscópicamente para determinar los tipos celulares presentes. Este proceso se realiza en casos de anemias intensas y de causa desconocida, que no responden al tratamiento, leucemias (tanto ya diagnosticadas como probables), síndromes mielodisplásicos y muchas otras enfermedades. Además de emplearse como diagnóstico inicial, la aspiración medular se usa para valorar la eficacia del tratamiento de leucemias y linfomas, así como para diagnosticar recidivas precoces.

autopsia
Véase «examen *post mortem*».

basófilo
Material que se tiñe con tinciones básicas, como la hematoxilina (véase «hematoxilina y eosina»).

bioquímica clínica
Las determinaciones se realizan actualmente en su mayor parte en sistemas automatizados y muchas de ellas pueden llevarse a cabo con pequeñas muestras de sangre u otros líquidos corporales. En la mayoría de los casos bastan 5 ml de sangre coagulada; entre ellos están determinaciones frecuentes, como urea y electrólitos, calcio sérico, proteínas, enzimas, ensayos hormonales y la mayoría de las determinaciones de niveles de fármacos. En ocasiones es necesario colocar la sangre en un recipiente con un anticoagulante para que no se forme un coágulo; el litio-heparina y el flúor-oxalato son los más usados. Para la mayoría de las determinaciones en líquidos corporales, como la orina, lo único necesario es una muestra no tratada de líquido fresco, aunque a veces es necesario utilizar la orina de 24 horas. Cada laboratorio tiene su propia serie de valores normales, según la técnica empleada para los cálculos; del mismo modo, algunos laboratorios tienen diferentes preferencias sobre la presentación de sus muestras. Todo estudiante y médico en prácticas debe prestar gran atención a las instrucciones de su laboratorio para no malgastar muestras, tiempo y dinero.

citogenética
Se realizan cultivos celulares y extensiones de cromosomas para su análisis. Pueden detectarse alteraciones del número de cromosomas o de su ultraestructura, que pueden ser útiles en el estudio de anomalías congénitas, retraso mental y ciertos tumores. El tejido debe ser transportado rápidamente al laboratorio en un medio de cultivo tisular especializado.

citología de cérvix
Esta rama de la citología se concentra en el análisis de las células descamadas del cérvix como medio para detectar neoplasias en ese órgano. Con esta técnica pueden detectarse también enfermedades infecciosas e inflamatorias del tracto genital femenino. Las células de la unión endocervical se raspan con una espátula especial, se extienden sobre un portaobjetos, se fijan y se envían al laboratorio. Los frotis se tratan con la técnica de Papanicolaou, que tiñe los núcleos de azul, las células superficiales de rosa y las parabasales de azul verdoso.

conservación de muestras quirúrgicas y de biopsia
Los fijadores sólo producen los efectos buscados si penetran en los tejidos. La mayoría de los fijadores penetran bastante lentamente. Pequeños fragmentos tisulares, como muestras de biopsia punción, se fijan muy deprisa y su arquitectura y citología suelen quedar bien preservadas. Sin embargo, las muestras grandes se fijan más lentamente, ya que sólo pueden hacerlo mediante difusión del fijador a partir de la superficie externa; además, las muestras grandes requieren un gran volumen de fijador. Un órgano compacto como el bazo, incluso sumergido en un gran volumen de fijador en un recipiente grande, llega al laboratorio unas horas después de su extirpación con sólo los 2-5 mm más externos fijados; el resto del tejido esplénico habrá sufrido cierto grado de autólisis, con la consiguiente distorsión arquitectónica y citológica. Por tanto, la única parte del bazo que estará bien preservada para su análisis microscópico será la cápsula esplénica y un par de milímetros del parénquima esplénico subyacente. Lo mismo ocurre en todos los órganos sólidos; esto es especialmente importante en el caso de las adenopatías, en las que el diagnóstico exacto depende de una excelente conservación de su citología y arquitectura. Hay cuatro reglas para manejar las muestras tisulares y presentarlas en el laboratorio de histopatología (véase el siguiente recuadro azul).

cortes congelados
Un corte congelado se realiza congelando una muestra de tejido fresco rápidamente en un medio especial y realizando cortes histológicos con una máquina llamada criostato (básicamente, un congelador que contiene un microtomo). El tejido se mantiene a unos -20 ^{0}C, temperatura a la cual está bastante duro para poder realizar cortes de 8 μm de espesor. Estos cortes pueden teñirse, y permiten un diagnóstico rápido, por ejemplo, mientras el paciente todavía está anestesiado. Los

cortes congelados se emplean también en algunas técnicas especiales, especialmente de histoquímica enzimática e inmunohistoquímica. Una desventaja de esta técnica es que los cortes carecen de la resolución que se puede lograr con los materiales incluidos en parafina.

Reglas para el transporte de tejidos al laboratorio

Regla 1
Si una alteración patológica es rara o es probable que requiera técnicas especiales como microscopia electrónica, telefonee al laboratorio para comprobar si la muestra debe ser fijada o enviada en fresco y, de tener que fijarse, que fijador hay que emplear. Esto es cada vez más importante, debido al empleo de técnicas de inmunohistoquímica y microscopia electrónica para diagnosticar exactamente linfomas y otros tipos de tumor. Algunos tejidos, por ejemplo, el músculo esquelético, solo puede diagnosticarse sin fijar y sin que haya transcurrido mucho tiempo de su extracción. Algunas muestra tisulares deben ser estudiadas mediante histoquímica enzimática o cortes congelados para poder diagnosticar. Si el laboratorio necesita la muestra en fresco, confíe su ***traslado inmediato*** a un a persona concreta del laboratorio. No se fie de los sistemas de transporte hospitalarios. Muchas biopsias se pierden por el grado de autólisis y deshidratación que sufren las muestras pequeñas, como las biopsias con aguja Tru-cut, si pasan largo tiempo en lugar donde se obtiene, en el bolsillo del portador o abandonadas en el laboratorio porque ningún miembro del personal de éste ha sido advertido de su llegada. Si se envía una muestra fresca hay que avisar siempre al laboratorio de que va a llegar. Todos los tejidos frescos deben manejarse como potencialmente infecciosos. Las muestras deben colocarse en recipientes herméticos etiquetados con la descripción de la muestra, el nombre y datos del paciente y los detalles clínicos que vengan al caso.

Regla 2
Si se va a fijar una muestra, hay que asegurarse de que se coloca en un recipiente lo bastante grande y con fijador suficiente (preferiblemente 4-5 veces el volumen de la muestra) para que ésta no se distorcione. Recuerde que los tejidos blandos no fijados son elásticos y pueden introducirse en un recipiente pequeño, pero en tal caso el espacio libre para la solución fijadora será tan pequeño que la muestra no se fijará del todo. Además, si se aplasta la muestra en el recipiente, al endurecerse por acción del fijador conservará la forma de aquél.

Regla 3
Si la alteración patológica se halla en el centro de la muestra extirpada, no se fijará adecuadamente a menos que quede una superficie de la lesión expuesta a la acción del fijador; por ello, es aconsejable seccionar la muestra a nivel de la lesión para que el fijador entre en contacto con la zona de interés inmediatamente después de su inmersión. Por ejemplo, un carcinoma situado en el centro de una pieza de mastectomía presentará autólisis intenso si no se secciona la muestra a través de la lesión. Otro consejo: si bien un simple corte a través de una lesión facilita su fijación, los cortes repetidos o al azar realizados por el cirujano antes de la fijación hará imposible la reconstrucción de la misma. Aunque esto no interferirá con el diagnóstico histológico, puede impedir que el anatomopatológico ofrezca comentarios válidos sobre el grado de diseminación o confirme que la extirpación de la lesión neoplásica ha sido completa. En muchos laboratorios grandes los anatomopatólogos piden que se les envíe el material fresco pocos minutos después de su obtención, para poder fijarlo adecuadamente o conservarlo mediante otras técnicas.

Las muestras tisulares pequeñas, como la biopsia por punción, estarán completamente fijadas en un par de horas y pueden incluirse en parafina el mismo día de su obtención, lo que hace posible emitir el informe histológico al día siguiente (a las 24 horas de la toma de la biopsia). Las muestras de mayor tamaño pueden tardar 12-24 horas en fijarse, incluso tomando todas las precauciones para facilitar una buena fijación. Dado que la inclusión en parafina no puede realizarse hasta que la muestra esté totalmente fijada, el informe histopatológico puede tardar 3-4 días. Este tiempo puede reducirse si la lesión principal de una muestra grande es seccionada para que actúe sobre ella el formol; el anatomopatólogo puede entonces tomar una muestra de la parte fijada de la lesión e indicar la naturaleza de esta en 24 horas, aunque el informe sobre el resto de la muestra puede que se demore 2-3 días.

Regla 4
Todos los especimenes deben ser etiquetados perfectamente con datos del paciente y la naturaleza de la muestra. También se rellenará una hoja de petición con los datos del paciente, la naturaleza de la muestra y los detalles clínicos del caso.

diagnóstico de virus

Las enfermedades víricas pueden diagnosticarse por métodos microbiológicos, histológicos e inmunológicos. No se suele emplear el examen histológico de muestras tisulares, aunque puede ser útil en el diagnóstico de enfermedades víricas de la piel (p. ej., herpes y verrugas por VPR). El diagnóstico se basa en los signos histológicos y citológicos típicos de la infección vírica en las células, o en la presencia de inclusiones víricas características. Puede emplearse el microscopio electrónico para visualizar las partículas víricas. También pueden usarse técnicas inmunocitoquímicas sobre cortes tisulares para identificar ciertos tipos de virus, como algunas cepas del virus del papiloma humano.

Con el empleo de métodos microbiológicos e. inmunológicos puede establecerse el diagnóstico vírico al comienzo de la enfermedad mediante fluorescencia de antígenos víricos en frotis de células infectadas, tras su aislamiento en cultivos celulares o a través de la detección de IgM específica del virus en suero.

La detección de anticuerpos durante el período de convalecencia permite diagnosticar

retrospectivamente la infección vírica al demostrar cambios del título de anticuerpos durante la enfermedad y la convalecencia. Para ello deben obtenerse como mínimo dos muestras de suero, una durante la enfermedad y al menos otra durante el período de convalecencia; la presencia de anticuerpos detectables en una ocasión sólo indica que el paciente ha estado expuesto al virus anteriormente. Es necesario demostrar cambios del nivel de anticuerpos para afirmar que hay o ha habido recientemente una infección.

examen citológico

En esta técnica, el diagnóstico se basa en el aspecto de células aisladas tomadas o desprendidas de una zona anormal. Se emplea sobre todo en el diagnóstico de neoplasias malignas, según los criterios citológicos que indican que una célula es neoplásica y maligna (p. ej., atipias nucleares, índice mitósico elevado, índice nucleocitoplasmático elevado). Las células pueden obtenerse de la zona anormal mediante:

- Métodos exfoliativos, en los que se raspan células de la superficie de un área anormal. Este método se limita a trastornos en los que la alteración se sitúa en una superficie epitelial accesible, por ejemplo, el cérvix uterino o la mucosa que recubre esófago, estómago o árbol traqueobronquial proximal. La muestra puede obtenerse empleando una espátula especial que raspa las células de la superficie, o con un cepillo que se pasa sobre la superficie anormal, y a cuyas cerdas se adhieren las células superficiales. Las células se transfieren después a un portaobjetos, se fijan y se tiñen con diversas tinciones que permiten observar las características del núcleo y el citoplasma.
- La aspiración es un método en el que se aspira liquido de vísceras huecas, como las cavidades peritoneal y pleural, para el examen microscópico de un contenido celular. La población celular es con frecuencia escasa, por lo que se emplean diversos métodos para obtener una muestra concentrada de células. Pueden emplearse métodos similares para examinar el líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de neoplasias malignas del cerebro y las meninges, y a veces pueden obtenerse pistas sobre la naturaleza de enfermedades inflamatorias del SNC observando el tipo de células inflamatorias presentes, por ejemplo, neutrófilos en la meningitis bacteriana, linfocitos en la meningitis tuberculosa y en la meningoencefalitis vírica. También pueden examinarse las células de líquidos expulsados, como orina o esputo, con el fin de detectar células atípicas o reactivas.
- La aspiración de células a partir de lesiones sólidas («aspiración con aguja fina») es un método importante y cómodo para diagnosticar tumores sin necesidad de maniobras quirúrgicas que impliquen biopsia excisión o biopsia incisión. Se inserta una aguja en una masa sólida (generalmente en un órgano o tejido cercano a la superficie, como la mama, el tiroides o los ganglios linfáticos superficiales) y se aplica succión de modo que algunas de las células de la masa pasen a la aguja. Luego se exprimen sobre un portaobjetos, se fijan y se tiñen para su examen microscópico. Como la mayoría de las técnicas citológicas diagnósticas, se emplea sobre todo en el diagnóstico de tumores malignos, buscando los criterios diagnósticos de malignidad.

La fijación y tinción de las preparaciones citológicas se explica en «fijación y fijadores» y «tinciones especiales».

examen *post mortem*

El estudio de la enfermedad no debe terminar con la muerte del paciente. Es preciso realizar un examen *post mortem* para confirmar o establecer las alteraciones estructurales presentes, observar los efectos o fracasos de cualquier tratamiento administrado en vida y, lo más importante, establecer la causa de la muerte y la lista de alteraciones patológicas presentes en el momento de la muerte, para su registro exacto. Se concede especial importancia a la causa de muerte registrada oficialmente cuando se analizan las estadísticas para distribuir los recursos necesarios, por lo que es fundamental que las cifras de todo el país sean exactas. Por desgracia, muchos estudios realizados en países occidentales han demostrado que el registro de la causa de muerte es con frecuencia muy poco exacto, a no ser que se realice un estudio *post mortem.* Estudios comparativos en los que se pidió a los clínicos indicar la causa de la muerte antes de autopsia y luego se pidió al anatomopatólogo que estableciera la causa de la muerte, demostraron una tasa muy elevada de inexactitudes sin un examen *post mortem* adecuado. Por tanto, la autopsia es un componente imprescindible de las auditorias clínicas, aunque tristemente no se le presta atención en la mayoría de los países, lo que origina que las cifras de incidencia de enfermedades y de causas de muerte sea muy inexacta. El clínico debe solicitar estudios *post mor*tem en todo fallecimiento que se produzca en el hospital, y los médicos de familia deben tener la posibilidad de solicitar autopsias de cualquiera de sus pacientes si la causa o el mecanismo de su muerte no están absolutamente claros.

En algunos casos, la autopsia debe realizarse por imposición legal, por ejemplo, cuando tiene importancia medicolegal, existe la posibilidad de que la muerte no fuera debida a causas naturales o pueda ser debida a un accidente o una enfermedad laboral. Existen muchos casos en los que la autopsia es obligatoria y pertenecen a la jurisdicción del Coroner en Inglaterra y País de Gales, el Medical Examiner en Estados Unidos y el Procurator Fiscal en Escocia.

examen *post mortem*
La autopsia se realiza mediante la disección de los órganos internos, que suelen extraerse a través de una única incisión longitudinal que va desde el cuello hasta la región suprapúbica a lo largo de la línea media anterior. El cerebro se examina tras levantar la calota a través de una incisión que pasa por detrás de la cabeza. En la mayoría de los casos se puede establecer un diagnóstico provisional mediante examen a simple vista de los órganos tras la disección. Posteriormente se llevan a cabo estudios histológicos y microbiológicos para establecer el diagnóstico exacto.

A menos que el caso haya sido solicitado por las autoridades medicolegales, es necesario el permiso escrito del familiar más próximo para poder realizar una autopsia. Si éste lo desea, puede hacerse una «autopsia limitada» en la que, por ejemplo, sólo se examine el corazón o el cerebro, si cree que la enfermedad está localizada en esa zona.

Tras la extirpación y disección de los órganos, éstos son repuestos en las cavidades corporales, que se levan, y se suturan las incisiones. La reconstrucción del cuerpo es una parte importante de la autopsia. Cuando se cubre al difunto con el sudario, el cuerpo no debe presentar signos visibles del estudio realizado.

fijación y fijadores
El diagnóstico histológico de los procesos patológicos se basa todavía en gran medida en el examen microscópico de un corte tisular fino (3-5 µm), incluido en parafina después de haber sido fijado. Las sustancias fijadoras de proteínas más empleadas son aldehídos, sobre todo formaldehído y glutaraldehído. El formaldehído se emplea en solución acuosa al 10% (formol), a menudo tamponada para evitar que la solución fijadora se acidifique (dado que el formaldehído se convierte espontáneamente en ácido fórmico).

¿Por que deben fijarse los tejidos? La fijación logra varios objetivos:

- En primer lugar impide que el tejido sufra autólisis (es decir, degradación debido a la liberación de enzimas tisulares al morir las células). Los tejidos autolisados pierden todas sus características estructurales y citológicas, haciendo imposible el diagnóstico microscópico exacto. La fijación inactiva las enzimas responsables de la autólisis y mata los microorganismos que pueda haber en la muestra.
- En segundo lugar, la fijación endurece los tejidos al establecer puentes cruzados entre las proteínas estructurales de las células y los componentes estromales, lo que mantiene las relaciones estructurales y citológicas en un estado muy similar al de la situación normal en vivo.
- En tercer lugar, la fijación protege los tejidos de los posibles efectos indeseados de los diversos procesos a los que han de verse sometidos durante la inclusión de la muestra en parafina u otros medios. Silos tejidos deben examinarse mediante técnicas especiales (por ejemplo, microscopio electrónico o inmunocitoquímica) puede ser necesario el uso de fijadores especiales.

hematoxilina y eosina
Es la tinción estándar empleada en los estudios histológicos. La hematoxilina tiñe los núcleos de color morado intenso; la eosina tiñe el citoplasma de rosa. Las estructuras que se tiñen con la eosina se denominan eosinófilas o, dado que la eosina es un ácido, acidófilas. Las estructuras que se tiñen con la hematoxilina se denominan basófilas, ya que se trata de una sustancia básica.

hemograma completo
Es la base de los estudios hematológicos iniciales y se realiza habitualmente con aparatos que dan en cifras los niveles de hemoglobina, el número y el tamaño (diámetro y volumen) de los glóbulos rojos, el número de leucocitos y el de plaquetas. El examen microscópico de un frotis de sangre proporciona valiosa información sobre la naturaleza de eritrocitos y leucocitos, especialmente sobre la presencia de formas anormales de cualquiera de estas células. El aspecto citológico puede ser una pista diagnóstica muy importante, pero no todas las muestras se examinan microscópicamente, dado que es muy laborioso y caro, y requiere mucho tiempo. En la mayoría de los casos, el personal de laboratorio de hematología decidirá cuándo examinar un frotis, según la información proporcionada en el volante de petición y las cifras obtenidas en el hemograma, aunque siempre lo harán si se les solícita expresamente. Para obtener el máximo de información de un estudio hematológico básico es imprescindible dar una información clínica completa en el volante de petición.

histoquímica enzimática
Es una técnica para demostrar la localización de enzimas determinadas en cortes tisulares. Se emplea sobre todo para estudiar biopsias de músculo esquelético, ya que permite diferenciar los distintos tipos de fibras. Es imprescindible que el tejido sea fresco, no fijado (véase también «corte en fresco»).

inclusiones en resma
Puede emplearse resma en vez de parafina (véase «procesamiento del tejido») para incluir las muestras tisulares; la resma permite realizar cortes mucho más finos y con mayor resolución de estructuras finas. Se emplea especialmente en el estudio histológico de los huesos, ya que permite seccionar la matriz densamente calcificada.

inmunofluorescencia

Es una técnica para teñir cortes histológicos con el fin de detectar la presencia de una proteína o un antígeno específicos en el tejido. Se aplica al corte un anticuerpo dirigido contra el antígeno y se detecta mediante una tinción fluorescente. Los cortes deben examinarse en un microscopio especial, llamado de fluorescencia. Es útil en el diagnóstico de nefropatías y enfermedades cutáneas causadas por reacciones autoinmunes o por complejos inmunológicos.

inmunohistoquímica

Es una técnica que permite detectar proteínas o antígenos en cortes tisulares. Se aplican anticuerpos frente a proteínas o antígenos específicos y se detectan mediante un reactivo coloreado. En la mayoría de los casos se genera un producto de reacción pardo al detectarse la enzima marcadora, que es la peroxidasa (por ello se denomina «reacción de la inmunoperoxidasa»). Esta técnica se emplea habitualmente en la mayoría de los laboratorios y permite identificar tipos celulares muy específicos, así como marcadores tumorales.

métodos de biopsia

Hay muchas formas de tomar muestras para estudio histológico con el fin de establecer un diagnóstico anatomopatológico exacto:

- Biopsia con excisión. Se extirpa completamente la zona anormal y se envía para su estudio microscópico; suele ser diagnóstica y curativa al mismo tiempo; p. ej., pólipo neoplásico del colon.
- La biopsia con incisión se lleva a cabo cuando es imposible o inadecuado extirpar toda la zona enferma; se obtiene una muestra de la lesión con un bisturí en cantidad suficiente para su estudio microscópico.
- La biopsia por punción se realiza tanto en lesiones superficiales como profundas; se introduce una aguja hueca en la lesión, se extrae con cuidado el pequeño cilindro de tejido que ocupa la luz de la aguja y se envía para un estudio microscópico. Esa técnica es muy usada en el estudio de hepatopatías y nefropatías. Si la lesión a biopsiar es bastante superficial, por ejemplo, un ganglio linfático inflamado en el cuello, es fácil dirigir la aguja; para lesiones más profundas puede ser necesario un control con técnicas de imagen.
- Las biopsias por trepanación suelen limitarse a la obtención de muestras de hueso, por ejemplo para el estudio de enfermedades del propio hueso, o de la médula ósea en los trastornos hematológicos. El trépano es una especie de taladro hueco que se inserta manualmente. La muestra ocupa el centro hueco del instrumento, de donde se saca tras la extracción de éste.
- La biopsia endoscópica se realiza empleando unas pinzas finas que se introducen a lo largo del tubo de un endoscopio. La lesión a biopsiar se visualiza directamente y se obtienen muestras de 1-2 mm de diámetro para su estudio histológico. Se emplea sobre todo en el tracto gastrointestinal superior e inferior y en el tracto urinario inferior.
- La biopsia estereotáxica es una técnica especial que emplea técnicas de imagen para localizar exactamente una lesión profunda con respecto a puntos de referencias superficiales o a un armazón acoplado. A continuación se puede guiar una aguja para biopsiar la zona elegida, con una precisión de 1 mm. Se emplea sobre todo para biopsiar lesiones cerebrales.

microscopio electrónico

Se emplea como complemento del análisis realizado con el microscopio fotónico. Es especialmente útil en el estudio de biopsias renales en casos de glomerulonefritis, donde puede determinarse la localización de los complejos inmunes. Se usa en el diagnóstico de tumores, donde se reconocen detalles finos de diferenciación celular. La biopsia muscular se complementa con el microscopio electrónico para el diagnóstico de varias miopatías importantes. Mediante el análisis de las características de las partículas víricas también pueden diagnosticarse enfermedades causadas por virus. Las muestras tisulares para ME deben incluirse en un fijador de glutaraldehído tamponado y especialmente preparado con ese fin. Las muestras deben tener entre 1-2 mm de espesor para que la fijación sea adecuada.

necropsia V. «examen *post mortem»*

neuropatología

El estudio de los tejidos del sistema nervioso se realiza tradicionalmente en laboratorios especializados. El examen del cerebro dura muchas semanas, ya que la fijación, el procesamiento y la tinción de cortes grandes del cerebro es un proceso mucho más prolongado que el de las pequeñas muestras tisulares.

procesamiento de los tejidos

Una vez recibidos en el laboratorio, los tejidos fijados deben ser incluidos en parafina. Un anatomopatólogo examina las muestras y toma porciones de tejido para su estudio histológico. Si la muestra es pequeña, como sucede en los casos de las biopsias por punción, se procesa toda la muestra. Si, por el contrario, se trata de grandes piezas de resección, se disecan pequeñas muestras con un bisturí. En la mayoría de los laboratorios hay máquinas automatizadas que exponen los tejidos a concentraciones crecientes de alcohol, xileno y, finalmente, parafina a 60 C. Las muestras se incluyen en moldes de parafina y se las deja endurecerse. Con un microtomo se hacen cortes de 3-5 μm de espesor, que se montan en portaobjetos de cristal y se tiñen para su estudio histológico. El proceso completo desde la toma de la biopsia hasta su corte (incluida la fijación adecuada) tiene una duración de unas 24 horas.

tinciones especiales

Algunas estructuras pueden resaltarse empleando tinciones especiales. Los métodos más frecuentes utilizados en los laboratorios de anatomopatología son los siguientes:

- Tinción de PAS (ácido periódico de Schiff). Detecta mucina y mucopolisacáridos. También detecta muchos hongos.
- Tinción de reticulina. Detecta reticulina y membranas basales.
- Tinción de metenamina-plata. Detecta membranas basales.
- Tinción tricrómica. Distingue colágeno, células y tejidos elásticos.
- Tinción de Masson-Fontana. Detecta melanina.
- Tinción de Peris. Detecta pigmentos de hierro.
- Tinción de Ziehl-Nielsen. Detecta bacilos ácido-alcohol resistentes, como *M. tuberculosis.*
- El método de Gram tiñe las bacterias.

velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE)

Ésta es una prueba que se realiza en los departamentos de hematología. Se deposita la sangre en tubos especiales y se mide la velocidad de sedimentación, expresándola en mm/h. Silos glóbulos rojos tienden a formar agregados, la velocidad de sedimentación es grande. Cuando hay proteínas de fase aguda en la sangre o las concentraciones de inmunoglobulinas, son altas, la VSE suele estar elevada.