II

5ta Edición

ROCA GODERICH

Temas de MEDICINA INTERNA



María Elena Noya Chaveco
Noel Lorenzo Moya González

Editorial Ciencias Médicas

ROCA GODERICH

Temas de
MEDICINA INTERNA

II

5ta edición

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

II

5ta Edición

ROCA GODERICH

Temas de MEDICINA INTERNA



María Elena Noya Chaveco
Noel Lorenzo Moya González

ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2017

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Roca Goderich. Temas de Medicina Interna / Colectivo de autores.— 5. ed. / rev. María E. Noya Chaveco y Noel Lorenzo Moya González.— La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2017.
3 t. il., gráf.— (Clínicos)

Desequilibrio Ácido-Base, Desequilibrio Hidroelectrolítico, Enfermedades Renales, Enfermedades del Sistema Digestivo, Enfermedades del Sistema Nervioso, Noxas

WB 115

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Revisión técnica: Dra. María E. Noya Chaveco
Edición: M. C. Tania Sánchez Ferrán, Ing. José Quesada Pantoja, M. C. Judith Mugica Ruiz y Lic. Yudexy Pacheco Pérez
Diseño interior y cubierta: DI. Lisette Hernández Regalado
Ilustraciones: DI. Lisette Hernández Regalado e Ing. José Quesada Pantoja
Emplane: Isabel Noa Riverón e Ing. José Quesada Pantoja

Primera edición, 1967
Segunda edición, 1975
Tercera edición, 1985
Cuarta edición, 2001

© María Elena Noya Chaveco
y Noel Lorenzo Moya González, 2017
© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2017

ISBN 978-959-313-110-0 (Obra completa)
ISBN 978-959-313-108-7 (Tomo II)
ISBN 978-959-313-239-8 (PDF)
ISBN 978-959-313-420-0 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado
La Habana, 10400, Cuba
Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
www.ecimed.sld.cu

Al profesor Reinaldo Roca Goderich, *in memoriam*

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

AUTORES PRINCIPALES

Dra. María Elena Noya Chaveco
Coordinadora del Libro. Responsable de las partes: El Método Clínico, Atención Médica Integral, Medicina Tradicional y Natural, Geriatría y Gerontología, Enfermedades del Sistema Circulatorio, Enfermedades del Riñón, Enfermedades del Sistema Digestivo y Enfermedades del Sistema Hemolinfopoyético.
Profesora Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Noel Lorenzo Moya González
Coordinador del Libro. Responsable de las partes: Enfermedades Microbianas y Parasitarias, Enfermedades del Sistema Nervioso y Principios de Inmunología.
Profesor Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

AUTORES

Dr. Narciso Llamos Sierra
Coordinador de la parte Genética Médica. Profesor Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Dr. Ricardo Morales Larramendi
Coordinador de la parte Intoxicaciones y Enfermedades por Agentes Físicos. Profesor Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias.

Dra. Dania Lilia Cardona Garbey
Coordinadora de la parte Enfermedades del Sistema Endocrino y Trastonos del Metabolismo. Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigadora Agregada. Máster en Promoción y Educación para la Salud. Especialista de Segundo Grado en Endocrinología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Justo Luis Filiú Ferrera
Coordinador de la parte Enfermedades del Sistema Respiratorio. Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Sergio del Valle Díaz
Coordinador también de la parte Enfermedades del Sistema Digestivo. Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Diplomado en Patología Clínica. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna y Gastroenterología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. C. Nilia Victoria Escobar Yéndez
Coordinadora de la parte Enfermedades Reumáticas. Doctora en Ciencias Pedagógicas. Profesora de Mérito. Profesora Titular y Consultante de Medicina Interna. Investigadora Titular. Máster en Economía de la Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Presidenta del Capítulo Provincial de Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Reina Genellys Fernández Camps
Coordinadora de la parte Enfermedades Microbianas y Parásitarias. Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas y en Medios Diagnósticos. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.

Dra. Lizette Espinosa Martín
Coordinadora de la parte Generalidades de los Estudios y Exploraciones Diagnósticas. Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosa y en Medios Diagnósticos. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.

Dra. Mirtha Laguna Delisle
Coordinadora de la parte Enfermedades del Sistema endocrino y Trastornos Metabólicos. Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Evelyn Anie González Pla
Coordinadora de la parte Medicina Natural y Tradicional. Profesora Auxiliar. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Especialista de Segundo Grado en Medicina Natural y Tradicional. Presidenta de la Sociedad Cubana de Medicina Bioenergética y Naturalista.

Dr. Johann Perdomo Delgado
Coordinador de la parte Medicina Natural y Tradicional. Profesor Auxiliar. Máster en Medicina Bioenergética y Natural Especialista de Segundo Grado en Medicina Natural y Tradicional. Departamento de Medicina Natural y Tradicional del Ministerio de Salud Pública

COLABORADORES

Dra. Soraida Cándida Acosta Brooks
Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Osvaldo Aguilera Pacheco
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Neurología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Carlos M. Angulo Elers
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Cardiología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Alfredo Aput Majfud
Instructor de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Dr. Enrique Aput Noya
Especialista de Primer Grado en Cirugía General. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Beatriz Benítez Cuevas
Especialista de Primer Grado en Reumatología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Dinorah Betancourt Ferrer
Profesora Auxiliar y Consultante de Anatomía Patológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica.

Dra. Jacqueline Bizet Almeida
Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Mabel Blanco Granda
Profesora Auxiliar y Consultante de Anatomía Patológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Medios Diagnósticos. Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Solange Bolaños Vaillant
Profesor Auxiliar y Consultante de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Imagenología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Ernestina del Campo Mulet
Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Neumología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Julio César Cala Cardona
Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Endocrinología.

Dra. Omaida Antonia Candebat Fernández
Profesora Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Iván Cancio Esteban
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Máster en Medicina Natural y Bioenergética en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Auditor Médico. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Tania Carbonell Amiot
Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Juan Castellanos Tardo
Profesor Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Cardiología.

Dr. Osvaldo Calisté Manzano
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Agregado.

Máster en Medicina Tradicional y Natural. Especialista de Segundo Grado en Reumatología. Vicesecretario de la Sociedad Cubana de Reumatología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Héctor Cisneros Bridón
Instructor de Medicina Interna de La Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de la Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Carmen María Cisneros Domínguez
Profesora Auxiliar de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de la Salud. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General.

Dr. Carlos Oliver Cobián Caballero
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Dra. Elizabeth Colina Ávila
Instructor de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Neurología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Eva Crespo Mengana
Profesora Auxiliar de Pediatría de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Pediatría. Especialista de Segundo Grado en Medicina Integral.

Dr. Héctor del Cueto Espinosa
Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular y Consultante de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Juan Amado Díaz Sarduy
Doctor en Ciencias Médicas. Profesor de Mérito. Profesor Titular y Consultante de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Imagenología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Humberto Díaz García
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.

Dr. Carlos Felipe Domínguez Eljaiek
Doctor en Ciencias Pedagógicas. Profesor Titular de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud.

Dra. Adelaida Domínguez Salgado
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas y en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Belkis María Ferrer Cosme
Asistente de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Juana Adela Fong Estrada
Profesora Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigadora Agregada. Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Geriatría y Gerontología. Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba.

Dr. Osiel Gámez Rodríguez
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Neurociencias. Especialista de Primer Grado en Neurología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. María Eugenia García Céspedes
Doctora en Ciencias Pedagógicas. Profesora Titular de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigadora Agregada. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud y en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas de Santiago de Cuba.

Dr. Jorge García Fresneda
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Cibelis García Rochet
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades

Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Tania García Olivero
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Inmunología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana.

Dr. Enrique Antonio García Salas
Instructor de Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Cardiología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Mercedes Gay Muguercia
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Medicina Tradicional y Natural. Máster en Medicina Tradicional y Natural. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Neydis Gilart Torres
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Francisco Gómez Álvarez
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Neurobiología del Comportamiento. Especialista de Primer Grado en Neurología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Teresa Gómez Álvarez
Profesora Auxiliar de Laboratorio Clínico de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Medios Diagnósticos y en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Laboratorio Clínico. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Omar González de la Cruz
Profesor Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Pedro O. González Corona
Profesor Auxiliar y Consultante de Laboratorio Clínico de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Laboratorio Clínico. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Orestes Rubén González Martínez
Profesor Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Dra. Isell González Calzadilla
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer grado en Hematología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Xiomara Hechavarría Masabeau
Asistente de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Procederes Diagnósticos en la Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Geldris Hernández Galano
Investigadora Agregada. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. Especialista en Hematología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Ricardo Hodelin Tablada
Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Auxiliar de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Neurocirugía. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Enrique Emilio Jiménez López
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. José Antonio Lamotte Castillo
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Agregado. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Anelis Rosalía León Columbié
Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Procederes Diagnósticos en la Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Walter Lizardo León Goire
Profesor Auxiliar y Consultante de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Arianne Llamos Paneque
Profesora Auxiliar de Genética Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigadora Agregada. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica.

Dra. Aicha Julia Llamos Paneque
Asistente de Genética Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica.

Dr. José López Castellanos
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Felipa Nerys López Veranes
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Máster en Economía de la Salud y en Medicina Tradicional y Natural. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.

Dr. José Carlos López Martín
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Cardiología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. José Ramón Malleuve Palancar
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Cardiología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. María Marchall Feliú
Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Hematología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Ana Mariol Mengana
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Alina Márquez Chacón
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Medicina Natural y Bioenergética. Especialista de Primer Grado en Alergología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Francisco Martínez Feria
Instructor de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Nelia Bertha Martínez Rans
Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Cardiología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Jorge Miranda Quintana
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.

Dra. Josefa Margarita Miranda Vázquez
Profesora Auxiliar de Medicina General Integral de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral.

Dra. Vivian Molina Hechavarría
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Psiquiátrico Gustavo Machín, Santiago de Cuba.

Dra. Miriela Moné Martínez
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Yamilda Montero Lora
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado

en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Hilda María Morandeira Padrón
Profesora Auxiliar de Medicina General Integral de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral.

Dr. José Ricardo Morasén Cuevas
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Agregado. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Especialista de Segundo Grado en Reumatología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Nancy Nápoles Smith
Profesora Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Neumología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Daysi Antonia Navarro Despaigne
Doctora en Ciencias Médicas. Profesora de Mérito. Profesora Titular y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigadora Titular. Especialista de Segundo Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (INEEM), La Habana.

Dra. Ana María Nazario Dolz
Profesora Auxiliar de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Idoris Núñez Lahera
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Neurología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Antonio Oliva Alonso
Profesor Auxiliar y consultante de Ginecoobstetricia de la Universidad de Ciencia Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de Segundo Grado en Ginecoobstetricia. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Ángel Luis Olivera Escalona
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Cardiología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Artemio Ortiz Prieto
Profesor Auxiliar de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General del Cardiocentro. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Cristina J. Pastó Pomares
Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.

Dr. Arístides Pérez Pérez
Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Auxiliar Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna y Cardiología. Director del Consejo Provincial de Sociedades Científicas de la Salud en Santiago de Cuba. Hospital Militar Dr. Joaquín Castillo Duany, Santiago de Cuba.

Dr. Luis Roberto Piña Prieto
Profesor Auxiliar de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Marjoris Piñera Martínez
Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Carolina Plasencia Azorey
Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular de Medicina General Integral de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Dra. Cecilia del Pozo Hessing
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Ventura Puente Saní
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Adolis Puig Rivas
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Delmar Ramos Arias
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Neumología.

Dr. Agustín Jorge Ravelo Viñuela
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Primer Grado en Nefrología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Iliana Revilla Isavia
Instructor de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Reumatología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Iván Sergio Reyes Salazar
Profesor Auxiliar de Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Raúl Reyes Sánchez
Instructor de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Cardiología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. María del Carmen Ricardo Cobas
Profesora Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Orestes Rodríguez Arias
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Endocrinología

Dra. Zoraida Rodríguez Bell
Instructora de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Primer Grado en Nefrología, Servicio de Nefrología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dr. Aurelio Rodríguez Fernández
Profesor Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Intoxicaciones. Máster en Urgencias en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.

Dr. Zenén Rodríguez Fernández
Profesor Auxiliar y Consultante de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Auxiliar. Máster en Informática de la Salud. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Inés María Rodríguez Hechavarría
Profesora Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Naya Rubio Rojas
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.

Dr. Darío Sánchez Massó
Profesor Auxiliar y Consultante de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado de Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Julio César Serra Rodríguez
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Agregado. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Diplomado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Teresa Isabel Simón Boada
Instructor de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias Médicas de la Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Hematología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Ana Madeline Sosa Coronado
Asistente de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Geriatría y Gerontología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.

Dra. Lidia Clara Suárez Beyríes
Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigadora Agregada. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Hematología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Faviola Suárez Palencia
Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigadora Agregada. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Osmany Enrique Tamayo Escobar
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana.

Dra. Beatriz de la Uz Ruesga
Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigadora Agregada. Máster en Urgencias Médicas de la Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Hematología. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dra. Nancy del Valle García
Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Urgencias en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Juan Guillermo del Valle Llagostera
Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Investigador Agregado. Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Filial de Ciencias Médicas Néstor López Cuba, Municipio Julio Antonio Mella.

Dra. Monserrat Vázquez Sánchez
Profesora Auxiliar de Medicina General Integral de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Facultad de Medicina No. 1 de Santiago de Cuba.

Dr. Enrique Vázquez Sarandeces
Doctor en Ciencias Pedagógicas. Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Máster en Enfermedades infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Miguel Ernesto Verdecia Rosés
Doctor en Ciencias Pedagógicas. Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Geriatría y Gerontología. Diplomado en Cuidados Intensivos. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba.

Dr. Juan Enrique Yara Sánchez
Profesor Titular de Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Angiología.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PRÓLOGO
A LA CUARTA EDICIÓN

La exigencia cada vez mayor de la medicina cubana y sus estudiantes, nos ha llevado, tras una minuciosa revisión, a la actualización y profundización de cada materia de esta cuarta edición de Temas de medicina interna, en concordancia con los avances de la ciencia y la técnica, en un país con decenas de médicos de alto nivel científico, quienes no solo atienden las necesidades de la nación, sino que esparcidos por una buena parte del mundo, solucionan o ayudan a solucionar infinitos problemas de salud que infortunadamente todavía sufren muchos países de la tierra.

Esta obra abarca conocimientos más allá de las fronteras del estudiante, y trata de satisfacer al menos en parte, las necesidades de los médicos jóvenes en general y de los residentes de Medina Interna en particular, de manera que tengan una fuente de consulta rápida y asequible, a reserva de que los residentes continúen preparándose por los tratados clásicos oficiales de la especialidad.

El lector encontrará numerosos asuntos nuevos en los tres tomos en que se presenta la obra, tales como Bioética, genética, enfermedades tromboembólica venosa, inflamación, artropatías reactivas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Además, recibieron notables incrementos temas tan importantes como insuficiencia respiratoria, hipertensión arterial, enfermedad inflamatoria del sistema digestivo, intoxicaciones, diabetes mellitus, linfomas y enfermedades cerebrovasculares, entre otros.

Durante la realización de este libro fallecieron la Dra. Bertha Serret Rodríguez, una de las principales coautoras y el Dr. Ernesto Toirac Lamarque, que se iniciaba como tal. La Dra. Serret residía en México desde hacía algún tiempo, donde laboraba como profesora en la Universidad de Querétaro, pero venía a Cuba con frecuencia y continuó participando y colaborando con nuestro quehacer científico, siempre en primera línea, y dedicó todo su entusiasmo a esta nueva edición. El Dr. Toirac colaboró en la anterior edición y ahora, en el pináculo de su carrera, asumió la tarea de coautor y cumplió su cometido de forma cabal hasta sus últimas fuerzas. Sirvan estas líneas como homenaje de recordación a tan valiosos y queridos compañeros.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los que de una forma u otra contribuyeron con esta labor (…), sin cuyo apoyo total y decidido no hubiera sido posible la realización de esta obra. Gracias a todos.

Reinaldo Roca Goderich

PREFACIO

La formación del médico general básico integral es un reto para nuestras Universidades de Ciencias Médicas, que deben satisfacer las demandas actuales de la sociedad. Este desafío, unido a los grandes avances de la ciencia y el progreso tecnológico ocurridos en este campo en los últimos tiempos, nos llevó, luego de 12 años de publicada la cuarta edición, a reeditar esta obra. Nuestro inolvidable Gran Maestro de la Medicina, Profesor de Mérito, Dr. C. Reinaldo Roca Goderich —ejemplo de maestría pedagógica, sencillez, modestia, responsabilidad, disciplina y sabiduría para todas las generaciones de estudiantes y profesionales de la salud—, nos encargó dirigir la quinta edición de su libro, que desde ahora se llamará *Roca Goderich. Temas de Medicina Interna.* Esta tarea significó para nosotros un alto honor y responsabilidad, la que realizamos con mucho amor y dedicamos a su memoria.

En esta nueva edición se actualizó y profundizó cada materia, las cuales necesita el médico para enfrentarse a las exigencias en su práctica profesional, no solo en Cuba, sino cuando le corresponda prestar sus servicios en otros países. Su contenido excede las necesidades de nuestros estudiantes, por lo que servirá también a los médicos jóvenes en general y a los residentes de Medicina Interna en particular, independientemente de que estos continúen estudiando por los tratados oficiales de la especialidad.

Hoy todos los profesores, los médicos en general y los especialistas clínicos, sobre todo los de Medicina Interna y Medicina General Integral, tenemos por delante un compromiso: restablecer todos los valores del método clínico, y que los médicos se apropien de él. Por ello iniciamos este libro con el método clínico.

Nuestros estudiantes se forman bajo el principio de que más importante que el tratamiento de la enfermedad constituida, es su prevención, y que la verdadera atención médica a una persona va mucho más allá de los cuidados que se le prodigan cuando enferma. De ahí la importancia de mantener en esta edición la sección de atención médica integral.

Se incluyen, además, otros temas nuevos en los tres tomos en que se presenta este libro: Aproximaciones útiles de la enfermedad genética para el médico clínico, Medicina natural y tradicional, Generalidades de los estudios de laboratorio e imagenología, Anciano en estado crítico, Grandes síndromes geriátricos, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Enfermedad autoinmune del hígado, Hepatitis tóxica, Síndrome antifosfolípido, Estado vegetativo y Muerte encefálica. También se ampliaron y profundizaron capítulos tan importantes como: Hipertensión arterial, Cardiopatías isquémicas, Arritmias cardiacas, Diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, Glomerulopatías secundarias y Vasculitis.

Finalmente agradecemos a todos los que de una forma u otra contribuyeron con esta labor, en particular a la Lic. Esther Mayor Guerra por el suministro de información médica. Por su apoyo total y decidido en la realización de esta obra merecen mención aparte los doctores Antonio López Gutiérrez y Silvia Reinoso Ortega, exrector y rectora de nuestra Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, así como reconocemos la ayuda de los doctores de nuestro Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora de Santiago de Cuba: Fidel González Peña, exdirector general, Guillermo Mora García, director general, Lázaro A. Rodríguez Román, vicedirector facultativo, Carmen M. Cisneros Domínguez, exvicedirectora docente e Iván Cancio Esteban, miembro del consejo de dirección que atiende el Departamento de Informática.

Dra. María Elena Noya Chaveco

Dr. Noel Lorenzo Moya González

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

CONTENIDO GENERAL

Tomo I

PARTE I
EL MÉTODO CLÍNICO. LA MEDICINA INTERNA Y LA BIOÉTICA

Capítulo 1. El método clínico, la formación del médico y la medicina interna
Capítulo 2. La bioética: un modelo para la atención médica integral
Bibliografía

PARTE II
GENÉTICA MÉDICA

Capítulo 3. Principios de genética médica
Capítulo 4. Aproximaciones útiles de la enfermedad genética para el médico clínico
Bibliografía

PARTE III
ATENCIÓN MÉDICA INTEGRAL

Capítulo 5. Conceptos generales
Capítulo 6. Lugar donde se realiza la atención médica integral
Capítulo 7. Forma de realizar la atención médica integral
Capítulo 8. Consecución de una atención médica integral
Bibliografía

PARTE IV
MEDICINA NATURAL Y TRADICIONAL

Capítulo 9. Principios de la medicina natural y tradicional
Capítulo 10. Técnicas terapéuticas de la medicina natural y tradicional
Capítulo 11. Tratamientos útiles en enfermedades clínicas
Bibliografía

PARTE V
GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS Y EXPLORACIONES DIAGNÓSTICAS

Capítulo 12. Laboratorio clínico
Capítulo 13. Imagenología
Capítulo 14. Medicina nuclear
Capítulo 15. Endoscopías
Capítulo 16. Microbiología
Capítulo 17. Anatomía patológica
Bibliografía

PARTE VI
GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA

Capítulo 18. Geriatría y gerontología. Una introducción necesaria
Capítulo 19. Arterioesclerosis
Capítulo 20. Anciano en estado crítico
Capítulo 21. Farmacoterapia en el anciano
Capítulo 22. Síndrome demencial
Capítulo 23. Grandes síndromes geriátricos
Bibliografía

PARTE VII
ENFERMEDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Capítulo 24. Recuento anatomofisiológico del sistema respiratorio
Capítulo 25. Estudios y técnicas de imágenes en las enfermedades pulmonares
Capítulo 26. Pruebas funcionales respiratorias
Capítulo 27. Insuficiencia respiratoria
Capítulo 28. Asma bronquial
Capítulo 29. Bronquiectasia
Capítulo 30. Infecciones respiratorias
Capítulo 31. Neumopatías inflamatorias agudas no tuberculosas
Capítulo 32. Absceso del pulmón
Capítulo 33. Tuberculosis pulmonar
Capítulo 34. Cáncer del pulmón
Capítulo 35. Neumotórax espontáneo
Capítulo 36. Derrame pleural
Capítulo 37. Síndrome mediastinal
Capítulo 38. Enfermedades pulmonares de origen ocupacional
Capítulo 39. Conducta a seguir ante una hemoptisis
Bibliografía

PARTE VIII
ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Capítulo 40. Recuento anatomofisiológico del sistema circulatorio
Capítulo 41. Exámenes de laboratorio, imágenes y otros procedimientos especiales del sistema circulatorio
Capítulo 42. Electrocardiografía clínica
Capítulo 43. Trastornos electrocardiográficos más frecuentes
Capítulo 44. Arritmias o disritmias cardiacas
Capítulo 45. Insuficiencia cardiaca
Capítulo 46. Hipertensión arterial
Capítulo 47. Fiebre reumática
Capítulo 48. Cardiopatías valvulares adquiridas
Capítulo 49. Cardiopatía isquémica
Capítulo 50. Miocardiopatías

eCIME PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 51. Hipertensión pulmonar. Hipertensión arterial pulmonar idiopática
Capítulo 52. Cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica (*cor pulmonale* crónico)
Capítulo 53. Enfermedad tromboembólica venosa
Capítulo 54. Embolismo pulmonar
Capítulo 55. *Shock*
Capítulo 56. Endocarditis infecciosa
Capítulo 57. Enfermedades del pericardio
Capítulo 58. Cardiopatías congénitas
Capítulo 59. Aneurismas arteriales
Bibliografía

Tomo II

PARTE IX

ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO HIDROMINERAL Y EL ACIDOBÁSICO

Capítulo 60. Equilibrio hidromineral
Capítulo 61. Alteraciones del agua y el sodio
Capítulo 62. Alteraciones del potasio
Capítulo 63. Equilibrio acidobásico
Capítulo 64. Alteraciones del equilibrio acidobásico
Capítulo 65. Nutrición artificial
Bibliografía

PARTE X

ENFERMEDADES DEL RIÑÓN

Capítulo 66. Recuento anatomofisiológico del riñón
Capítulo 67. Exámenes complementarios de laboratorio y técnicas diagnósticas de las enfermedades renales
Capítulo 68. Enfermedades glomerulares
Capítulo 69. Infecciones urinarias
Capítulo 70. Enfermedad renal crónica
Capítulo 71. Insuficiencia renal aguda
Capítulo 72. Método de depuracion extrarrenal
Capítulo 73. Diuréticos
Bibliografía

PARTE XI

ENFEMEDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO

Capítulo 74. Resumen anatomofisiológico del sistema digestivo
Capítulo 75. Exámenes complementarios de laboratorio y técnicas diagnósticas de las enfermedades del sistema digestivo
Capítulo 76. Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Capítulo 77. Cáncer de esófago
Capítulo 78. Gastritis
Capítulo 79. Úlcera péptica gastroduodenal
Capítulo 80. Cáncer gástrico
Capítulo 81. Recuento anatomofisiológico del hígado
Capítulo 82. Colestasis
Capítulo 83. Hepatitis
Capítulo 84. Enfermedad hepática por depósito de grasa
Capítulo 85. Hepatitis autoinmune
Capítulo 86. Cirrosis hepática
Capítulo 87. Cáncer del hígado
Capítulo 88. Insuficiencia hepática fulminante
Capítulo 89. Encefalopatía hepática
Capítulo 90. Colecistopatías
Capítulo 91. Pancreatitis aguda
Capítulo 92. Pancreatitis crónica
Capítulo 93. Cáncer del páncreas exocrino
Capítulo 94. Síndrome de malabsorción intestinal
Capítulo 95. Síndrome del intestino irritable
Capítulo 96. Enfermedad inflamatoria intestinal
Capítulo 97. Cáncer de colon y recto
Capítulo 98. Sangrado digestivo
Capítulo 99. Abdomen agudo
Bibliografía

PARTE XII

ENFEMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

Capítulo 100. Recuento anatomofisiológico del sistema nervioso
Capítulo 101. Cefalea
Capítulo 102. Trastornos del movimiento
Capítulo 103. Infecciones del sistema nervioso central
Capítulo 104. Enfermedades cerebrovasculares
Capítulo 105. Tumores intracraneales
Capítulo 106. Tumores espinales
Capítulo 107. Traumatismos craneoencefálicos y raquimedulares
Capítulo 108. Mielopatía transversa aguda y subaguda
Capítulo 109. Neurosífilis
Capítulo 110. Siringomielia
Capítulo 111. Enfermedades desmielinizantes
Capítulo 112. Enfermedades musculares
Capítulo 113. Enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria
Capítulo 114. Neuropatías
Capítulo 115. Epilepsia
Capítulo 116. Estado de coma
Capítulo 117. Miastenia *gravis*
Capítulo 118. Estado vegetativo persistente
Capítulo 119. Muerte encefálica
Bibliografía

PARTE XIII

INTOXICACIONES Y ENFERMEDADES POR AGENTES FÍSICOS

Capítulo 120. Intoxicaciones exógenas
Capítulo 121. Intoxicación por pesticidas (plaguicidas)

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 122. Intoxicación por sicofármacos
Capítulo 123. Intoxicación por paracetamol
Capítulo 124. Intoxicación aguda por drogas de abuso
Capítulo 125. Intoxicación por venenos de animales
Capítulo 126. Otras intoxicaciones
Capítulo 127. Síndrome de ahogamiento incompleto
Capítulo 128. Enfermedad radiactiva
Capítulo 129. Choque de *shock* eléctrico
Bibliografía

Tomo III

PARTE XIV

PRINCIPIOS DE INMUNOLOGÍA

Capítulo 130. Introducción a la inmunología
Capítulo 131. Inmunoglobulinas
Capítulo 132. Complemento
Capítulo 133. Respuesta inmune
Capítulo 134. Alergia
Capítulo 135. Alergia medicamentosa
Capítulo 136. Aspectos inmunológicos del trasplante de órganos
Bibliografía

Parte XV

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Capítulo 137. Estudio del paciente con enfermedad reumática
Capítulo 138. Inflamación
Capítulo 139. Lupus eritematoso sistémico
Capítulo 140. Artritis reumatoide
Capítulo 141. Enfermedad de Still del adulto
Capítulo 142. Esclerosis sistémica
Capítulo 143. Miopatías inflamatorias idiopáticas: dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión
Capítulo 144. Síndrome de Sjögren
Capítulo 145. Síndromes de superposición. Enfermedad mixta del tejido conectivo
Capítulo 146. Otras enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo: síndrome antifosfolípido y policondritis recidivante
Capítulo 147. Vasculitis sistémicas
Capítulo 148. Espondiloartropatías inflamatorias
Capítulo 149. Artrosis o enfermedad degenerativa articular
Capítulo 150. Artritis infecciosa. Espondilodiscitis
Capítulo 151. Artropatías por depósito de cristales
Capítulo 152. Reumatismo de partes blandas: fibromialgia
Capítulo 153. Enfermedades del metabolismo óseo: osteoporosis y enfermedad de Paget
Capítulo 154. Manifestaciones osteoarticulares asociadas a las enfermedades sistémicas
Bibliografía

Parte XVI

ENFERMEDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO Y TRASTORNOS DEL METABOLISMO

Capítulo 155. Regulación neuroendocrina
Capítulo 156. Acromegalia
Capítulo 157. Diabetes insípida
Capítulo 158. Bocio eutiroideo
Capítulo 159. Disfunción tiroidea subclínica
Capítulo 160. Tirotoxicosis e hipertiroidismo
Capítulo 161. Hipotiroidismos y tiroiditis en el adulto
Capítulo 162. Nódulo y cáncer de tiroides
Capítulo 163. Enfermedades de las paratiroides
Capítulo 164. Hipercortisolismo endógeno
Capítulo 165. Insuficiencia suprarrenal en el adulto
Capítulo 166. Diabetes mellitus
Capítulo 167. Hipoglucemia
Capítulo 168. Enfermedades de las gónadas
Capítulo 169. Obesidad
Capítulo 170. Trastornos del metabolismo de los lípidos. Las hiperlipoproteinemias
Capítulo 171. Uso terapéutico de los corticosteroides
Bibliografía

Parte XVII

ENFERMEDADES DEL SISTEMA HEMOLINFOPOYÉTICO

Capítulo 172. Recuento anatomofisiológico del sistema hemolinfopoyético
Capítulo 173. Anemias
Capítulo 174. Anemia ferropénica
Capítulo 175. Anemias megaloblásticas
Capítulo 176. Anemia aplástica
Capítulo 177. Síndrome mielodisplásico
Capítulo 178. Neutropenia
Capítulo 179. Anemia poshemorrágica aguda
Capítulo 180. Anemias hemolíticas
Capítulo 181. Anemias hemolíticas intracorpusculares
Capítulo 182. Anemias hemolíticas extracorpusculares
Capítulo 183. Anemias hemolíticas mixtas
Capítulo 184. Policitemia
Capítulo 185. Hemostasia
Capítulo 186. Estados de hipercoagulabilidad o trombofilias
Capítulo 187. Síndromes trombóticos microangiopáticos
Capítulo 188. Diátesis hemorrágicas
Capítulo 189. Coagulación intravascular diseminada
Capítulo 190. Transfusión de sangre

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 191. Leucemias
Capítulo 192. Linfomas
Capítulo 193. Hiperesplenismo
Capítulo 194. Discrasia de células plasmáticas (gammapatías monoclonales)
Capítulo 195. Terapéutica de las enfermedades malignas
Bibliografía

Parte XVIII

ENFERMEDADES MICROBIANAS Y PARASITARIAS

Capítulo 196. Respuesta del huésped a las infecciones
Capítulo 197. Síndrome febril
Capítulo 198. Infecciones asociadas con la asistencia sanitaria o infección nosocomial
Capítulo 199. Tétanos
Capítulo 200. Fiebre tifoidea
Capítulo 201. Enfermedad diarreica aguda
Capítulo 202. Brucelosis
Capítulo 203. Actinomicosis
Capítulo 204. Sepsis
Capítulo 205. Cólera
Capítulo 206. Peste bubónica
Capítulo 207. Enfermedades virales y su tratamiento
Capítulo 208. Mononucleosis infecciosa
Capítulo 209. Rabia o hidrofobia
Capítulo 210. Fiebre amarilla
Capítulo 211. Dengue
Capítulo 212. Fiebre chicungunya
Capítulo 213. Ébola
Capítulo 214. Infección-enfermedad por VIH/sida
Capítulo 215. Paludismo
Capítulo 216. Enfermedades causadas por gérmenes que no existen en Cuba
Capítulo 217. Parasistismo intestinal
Capítulo 218. Enfermedades causadas por espiroquetas
Capítulo 219. Lepra
Capítulo 220. Micosis profundas o sistémicas
Capítulo 221. Antibióticos
Bibliografía

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

CONTENIDO

PARTE IX
Alteraciones del equilibrio hidromineral y el acidobásico

CAPÍTULO 60. EQUILIBRIO HIDROMINERAL/ 3
Agua del organismo/ 3
Agua del cuerpo/ 3
Compartimientos líquidos del cuerpo/ 3
Equilibrio hídrico/ 3
Electrolitos/ 4
Presión osmótica de los líquidos del cuerpo/ 7
Movimiento del agua y los electrolitos/ 7
Regulación del agua del cuerpo/ 8
Regulación renal del sodio/ 9
Reabsorción tubular de sodio/ 10

CAPÍTULO 61. ALTERACIONES DEL AGUA Y EL SODIO/ 11
Funciones del sodio/ 11
Trastornos del agua y del sodio/ 11
Pérdida de agua (deshidratación)/ 11
Hipernatremia (hiperosmolaridad)/ 13
Hiponatremia (hiposmolaridad)/ 14
Pérdida real de sodio/ 14
Hiponatremia dilucional/ 15
Intoxicación acuosa/ 16
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/ 16
Depleción mixta de agua y sodio (hipovolemia)/ 17

CAPÍTULO 62. ALTERACIONES DEL POTASIO/ 18
Homeostasis del potasio/ 18
Funciones del potasio/ 18
Hipercaliemia/ 19
Hipocaliemia/ 21

CAPÍTULO 63. EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO/ 24
Ácido y base/ 24
Ácido fuerte y ácido débil/ 24
Constante de disociación/ 24
Ley de acción de masas/ 25
El pH del agua/ 25
Efectos de la adición de un ácido fuerte al agua y al plasma/ 25

CAPÍTULO 64. ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO/ 32
Clasificación/ 32
pH/ 32
PaCO2/ 33
Diagnósticos gasométricos/ 33
Acidosis metabólica/ 34
Alcalosis metabólica/ 37
Acidosis respiratoria/ 39
Alcalosis respiratoria/ 40
Trastornos acidobásicos mixtos/ 41

CAPÍTULO 65. NUTRICIÓN ARTIFICIAL/ 45
Evaluación nutricional y metabólica/ 45
Nutrición enteral/ 48
Nutrición parenteral/ 49
Nutrición en situaciones especiales/ 51

PARTE X
Enfermedades del riñón

CAPÍTULO 66. RECUENTO ANATOMOFISIOLÓGICO DEL RIÑÓN/ 57
Circulación intrarrenal/ 57
Nefrona/ 57
Fisiología renal/ 59
Funciones del riñón/ 60
Clasificación de las enfermedades del riñón/ 60

CAPÍTULO 67. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LAS ENFERMEDADES RENALES/ 62
Estudios en la orina/ 62
Exámenes de orina que se indican con mayor frecuencia/ 64

CAPÍTULO 68. ENFERMEDADES GLOMERULARES/ 70
Glomerulopatías de comienzo agudo/ 70
Síndrome nefrítico agudo/ 70
Glomerulonefritis aguda posestreptocócica/ 72
Glomerulonefritis aguda no estreptocócica/ 75
Glomerulonefritis rápidamente progresiva/ 75
Síndrome de Goodpasture/ 77
Glomerulopatías de comienzo insidioso/ 77
Síndrome nefrótico/ 77
Glomerulopatías primarias de comienzo insidioso/ 81
Glomerulopatía por depósitos de inmunoglobulina A (nefropatía por IgA)/ 83
Glomerulopatías secundarias de comienzo insidioso (nefropatía diabética)/ 85

CAPÍTULO 69. INFECCIONES URINARIAS/ 93
Definiciones/ 93
Clasificación/ 93

CAPÍTULO 70. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA/ 99

CAPÍTULO 71. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA/ 106

CAPÍTULO 72. MÉTODOS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL/ 111
Métodos de depuración extrarrenal/ 111
Otros métodos de depuración extrarrenal/ 114

CAPÍTULO 73. DIURÉTICOS/ 115
Consideraciones generales acerca del mecanismo

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Uso racional de la terapéutica diurética/ 115
Inhibidores de la reabsorción de sodio/ 115
Inhibidores de la anhidrasa carbónica/ 119
Diuréticos osmóticos/ 119

PARTE XI

Enfermedades del sistema digestivo

CAPÍTULO 74. RESUMEN ANATOMOFISIOLÓGICO DEL SISTEMA DIGESTIVO/ 125
Cavidad bucal/ 125
Lengua/ 125
Faringe/ 125
Glándulas salivales/ 125
Esófago/ 125
Estómago/ 126
Duodeno/ 126
Yeyunoíleon/ 127
Hígado/ 127
Vesícula biliar/ 127
Páncreas/ 128
Colon/ 128

CAPÍTULO 75. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO/ 129
Estudio de las heces fecales/ 129
Etiología/ 130
Pruebas y medios diagnósticos del tracto digestivo superior/ 130
Pruebas y medios diagnósticos del tracto digestivo inferior/ 132
Imágenes elementales del sistema digestivo/ 135
Formas radiológicas de algunas afecciones/ 135
Métodos de estudios de las enfermedades hepatobiliares y pancreáticas/ 136

CAPÍTULO 76. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO/ 143

CAPÍTULO 77. CÁNCER DE ESÓFAGO/ 146

CAPÍTULO 78. GASTRITIS/ 152
Gastritis aguda/ 152
Gastritis crónica/ 153
Otros tipos de gastritis/ 155

CAPÍTULO 79. ÚLCERA PÉPTICA GASTRODUODENAL/ 157
Conducta que debe seguirse ante una úlcera gástrica/ 163

CAPÍTULO 80. CÁNCER GÁSTRICO/ 164

CAPÍTULO 81. RECUENTO ANATOMOFISIOLÓGICO DEL HÍGADO/ 173
Situación/ 173
Aspectos generales/ 173
Anatomía intrahepática/ 173
Segmentación hepática/ 174
Funciones del hígado/ 175
Secreción de bilis y excreción de bilirrubina hacia el tubo digestivo/ 175
Hígado y proteínas/ 176
Hígado y glúcidos/ 176
Hígado y lípidos/ 176
Hígado y metabolismo hidrosalino/ 176
Hígado y vitaminas/ 176
Síntesis enzimática/ 176
Almacenamiento del hierro/ 176
Función antitóxica o desintoxicante/ 176
Regulación hormonal/ 176
Clasificación de las enfermedades hepáticas/ 176

CAPÍTULO 82. COLESTASIS/ 178

CAPÍTULO 83. HEPATITIS/ 184
Hepatitis viral aguda/ 184
Hepatitis crónicas virales/ 191
Hepatopatías tóxicas/ 196

CAPÍTULO 84. ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA/ 203

CAPÍTULO 85. HEPATITIS AUTOINMUNE/ 208
Colangitis esclerosante primaria/ 214
Cirrosis biliar primaria/ 216

CAPÍTULO 86. CIRROSIS HEPÁTICA/ 220
Cirrosis alcohólica/ 229
Cirrosis biliar secundaria/ 230

CAPÍTULO 87. CÁNCER DEL HÍGADO/ 231
Cáncer primario del hígado/ 231
Cáncer secundario del hígado/ 235

CAPÍTULO 88. INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE/ 236

CAPÍTULO 89. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA/ 243

CAPÍTULO 90. COLECISTOPATÍAS/ 249
Colecistitis/ 253

CAPÍTULO 91. PANCREATITIS AGUDA/ 258

CAPÍTULO 92. PANCREATITIS CRÓNICA/ 266

CAPÍTULO 93. CÁNCER DEL PÁNCREAS EXOCRINO/ 271

CAPÍTULO 94. SÍNDROME DE MALABSORCIÓN INTESTINAL/ 276
Esprue celiaco/ 281
Esprue tropical/ 282
Enfermedad de Whipple/ 283

CAPÍTULO 95. SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE/ 284

CAPÍTULO 96. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL/ 287
Colitis ulcerosa/ 289
Enfermedad de Crohn/ 295

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

CAPÍTULO 97. CÁNCER DE COLON Y RECTO/ 302

CAPÍTULO 98. SANGRADO DIGESTIVO/ 312

CAPÍTULO 99. ABDOMEN AGUDO/ 319
Síndrome peritoneal/ 321
Síndrome oclusivo/ 322
Síndrome hemorrágico/ 323
Síndrome mixto/ 323

PARTE XII

Enfermedades del sistema nervioso

CAPÍTULO 100. RECUENTO ANATOMOFISIOLÓGICO DEL SISTEMA NERVIOSO/ 333
Sensibilidad/ 333
Motilidad/ 335
Tono muscular/ 336
Taxia/ 336
Movimientos involuntarios/ 337

CAPÍTULO 101. CEFALEA/ 339

CAPÍTULO 102. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO/ 347
Enfermedad de Parkinson/ 347
Movimientos anormales involuntarios (discinesias)/ 352
Síndromes coreicos/ 352

CAPÍTULO 103. INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/ 354
Meningoencefalitis/ 354
Meningoencefalitis bacteriana/ 354
Meningoencefalitis tuberculosa/ 357
Meningoencefalitis aséptica o víricas/ 359
Encefalitis/ 360
Panencefalitis esclerosante subaguda/ 362
Leucoencefalopatía multifocal progresiva/ 362
Enfermedades causadas por priones/ 362
Abscesos cerebrales/ 363

CAPÍTULO 104. ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES/ 367
Enfermedad cerebrovascular asintomática/ 369
Ataque transitorio de isquemia/ 369
Ictus (***stroke***)/ 373
Trombosis cerebral/ 373
Infarto cerebral del tipo lacunar/ 378
Embolia cerebral/ 379
Infarto cerebral hemodinámico/ 380
Ictus hemorrágico o enfermedad cerebrovascular hemorrágica/ 380
Hemorragia intraparenquimatosa o cerebral/ 380
Hemorragia intraventricular/ 381
Hemorragia subaracnoidea/ 381
Hemorragia cerebromeníngea/ 382
Otras formas de enfermedad cerebrovascular/ 384
Demencia vascular o demencia multinfarto/ 384
Encefalopatía hipertensiva/ 385
Trombosis de los senos venosos/ 386
Paciente fallecido por enfermedad cerebro vascular como donante de órganos/ 388

CAPÍTULO 105. TUMORES INTRACRANEALES/ 390
Síndrome de hipertensión intracraneal/ 399

CAPÍTULO 106. TUMORES ESPINALES/ 404

CAPÍTULO 107. TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS Y RAQUIMEDULARES/ 407
Traumatismos craneoencefálicos/ 407
Traumatismos raquimedurales/ 411

CAPÍTULO 108. MIELOPATÍA TRANSVERSA AGUDA Y SUBAGUDA/ 415
Mielitis/ 415

CAPÍTULO 109. NEUROSÍFILIS/ 418

CAPÍTULO 110. SIRINGOMIELIA/ 423

CAPÍTULO 111. ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES/ 425
Esclerosis múltiple/ 425
Neuromielitis óptica (de Devic)/ 430
Mielopatía necrótica progresiva/ 430
Encefalomielitis aguda diseminada/ 430
Encefalomielitis hemorrágica necrotizante aguda (leucoencefalitis aguda hemorrágica de Hurst)/ 431

CAPÍTULO 112. ENFERMEDADES MUSCULARES/ 432
Distrofia muscular progresiva de Duchenne/ 432
Distrofia muscular progresiva de Becker/ 434
Distrofia facioescapulohumeral/ 434
Distrofia miotónica (enfermedad de Steinert)/ 434
Distrofia muscular progresiva oculofaringea/ 435
Distrofias musculares progresivas de la cintura de los miembros/ 435
Miopatías inflamatorias/ 435
Miotonía congénita/ 435
Parálisis periódica hiperpotasémica/ 435
Parálisis periódica hipopotasémica/ 435
Distrofias musculares congénitas/ 436

CAPÍTULO 113. ENFERMEDAD DEGENERATIVA DE LA VÍA MOTORA VOLUNTARIA/ 437

CAPÍTULO 114. NEUROPATÍAS/ 441
Radiculopatía/ 442
Síndrome de Guillain-Barré-Strohl/ 445
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica/ 446
Neuropatía motora multifocal/ 447
Neuropatía diabética / 447
Neuropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana/ 447
Neuropatía urémica/ 447
Neuropatía del paciente crítico/ 447
Polineuropatía carcinomatosa/ 447
Neuropatía epidémica cubana/ 448

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

CAPÍTULO 115. EPILEPSIA/ 450

CAPÍTULO 116. ESTADO DE COMA/ 462

CAPÍTULO 117. MIASTENIA *GRAVIS*/ *468*

CAPÍTULO 118. ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE/ 473

CAPÍTULO 119. MUERTE ENCEFÁLICA/ 478

PARTE XIII

Intoxicaciones y enfermedades por agentes físicos

CAPÍTULO 120. INTOXICACIONES EXÓGENAS/ 487

CAPÍTULO 121. INTOXICACIÓN POR PESTICIDAS (PLAGUICIDAS)/ 493
Insecticidas/ 493
Intoxicación por organoclorados/ 493
Intoxicación por organofosforados/ 493
Intoxicación por carbamatos/ 495
Piretrinas/ 495
Herbicidas/ 495

CAPÍTULO 122. INTOXICACIÓN POR SICOFÁRMACOS/ 497
Barbitúricos/ 497
Benzodiazepinas/ 499
Meprobamato/ 499
Antidepresivos/ 500

CAPÍTULO 123. INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL/ 501

CAPÍTULO 124. INTOXICACIÓN AGUDA POR DROGAS DE ABUSO/ 502
Opiáceos y derivados/ 502
Cocaína/ 503
Anfetaminas y drogas de diseño de tipo anfetamínico/ 504
Alucinógenos y sicométricos/ 504
Dietilamina del ácido lisérgico/ 504
Fenciclidina/ 505
Cannabis (marihuana)/ 505
Abuso de inhalantes/ 505
Alcohol etílico o etanol/ 506

CAPÍTULO 125. INTOXICACIÓN POR VENENOS DE ANIMALES/ 508
Picaduras por alacrán o escorpión/ 508
Picaduras de arañas/ 508
Picaduras por himenópteros (abejas y avispas)/ 509
Mordeduras de víboras o culebras/ 509
Ciguatera/ 510

CAPÍTULO 126. OTRAS INTOXICACIONES/ 511

Plomo/ 517
Alcohol metílico/ 518
Etilenglicol y otros glicoles/ 520

CAPÍTULO 127. SÍNDROME DE AHOGAMIENTO INCOMPLETO/ 521

CAPÍTULO 128. ENFERMEDAD RADIACTIVA/ 524

CAPÍTULO 129. CHOQUE O *SHOCK* ELÉCTRICO/ 525

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ABREVIATURAS Y SIGLAS

A

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association (por sus siglas en inglés)
ACLA	Anticuerpos anticardiolipinas circulantes
ADA	adenosín desaminasa
ADH	hormona antidiurética (por sus siglas en inglés)
ADRDA	The Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association
AGA	agudización grave de asma
AISCP	Asociación Internacional de Cáncer de Pulmón
AKT1	uno de los tres genes de la proteína kinasa B
AL	aglutinación en látex
ALI	lesión pulmonar aguda (del inglés *acute lung injury*)
ALK	receptor de la cinasa del linfoma anaplásico (por sus siglas en inglés)
AMP	adenosín monofosfato
APS	Atención Primaria de Salud
APSAC	complejo activado STK-plasminógeno anisolado
ARA II	antagonistas de los receptores de angiotensina II
ASA	ácido-acetilsalicílico
ASN	Autoridad Sanitaria Nacional
ASO	antiestreptolisina O
ASS	Análisis de la Situación de Salud
ATP III	Actual National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel
ATS	American Thoracic Society
AVD	actividades de la vida diaria

B

BAAR	bacilo ácido alcohol resistente
BEM	biopsia endomiocárdica
BGN	bacilos gramnegativos
BIPAP	presión positiva de dos niveles en la vía aérea (por sus siglas en inglés *bilevel positive airway pressure*)
BRAF	V-raf oncogén viral del sarcoma murino homólogo B1
BRD	bloqueo de rama derecha
BS	Bicarbonato estándar

C

CAAF	citología aspirativa con aguja fina
CBM	Concentración bactericida mínima
CCF	cromatografía en capa fina
CCNEG	carcinoma neuroendocrino de células grandes
CG	cromatografía de gases
CI	capacidad inspiratoria
CID	coagulación intravascular diseminada
CIE	contrainmunoelectroforesis
CIM	concentración inhibitoria mínima
CIV	comunicación interventricular
CMH	complejo mayor de histocompatibilidad
CPCNP	cáncer de pulmón de células no pequeñas
CPK	creatinfosfoquinasa
CPRE	colangiopancreatografía retrograda endoscópica
CPT	capacidad pulmonar total
CRF	capacidad de reserva funcional
CV	capacidad vital
CVF	capacidad vital forzada

D

DAVD	displasia arritmogénica del ventrículo derecho
DNE	Dirección Nacional de Estadísticas del MINSAP de Cuba
DNPE	Dirección Nacional de Epidemiología del MINSAP de Cuba
DOTS	Directly Observed Treatment Short
DSM III	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales III (siglas en inglés)
DSM IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales III (siglas en inglés)
DTS	diámetro telesistólico

E

EB	Bases en exceso (siglas en inglés)
EBS	equipo básico de salud
ECG	electrocardiograma
EE. UU.	Estados Unidos de América
EEG	electroencefalograma
EGF	factor de crecimiento epidérmico (siglas en inglés)
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico
EIA	enzimoinmunoanálisis
ELISA	enzimoinmunoanálisis (*test* de)
EMEA	Agencia Europea del Medicamento
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERO	especies reactivas del oxígeno
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (siglas en inglés)
ETE	ecografía convencional y transesofágica (siglas en inglés)
ETT	ecocardiografía transtorácica
EVOP	enfermedad venooclusiva pulmonar

F

FDA	Food and Drug Administration
FDG	fluordesoxiglucosa
FE	fracción de eyección
FESP	funciones esenciales de salud pública
Fi	fracción del gas en la atmósfera respirada
FI3C	fosfatidilinositol 3-cinasa
FiO_2	fracción de oxígeno inspirado

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

FISH hibridación *in situ* fluorescente (siglas en inglés)

FMME 25-75 % flujo medio máximo espiratorio de 25-75 %

FN flora bacteriana normal

G

GABA ácido gamma aminobutírico

GBT grupo básico de trabajo

GC gasto cardiaco

H

HAM hipertensión arterial maligna

HAPI hipertensión arterial pulmonar idiopática

HBD hidroxibutírico deshidrogenasa

HBPM heparina de bajo peso molecular

HCP hemangiomatosis capilar pulmonar

HDL lipoproteína de alta densidad *(high density lipoprotein)*

HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (siglas en inglés)

HGFR receptor del factor de crecimiento de hepatocitos

HSA hipertensión sistólica aislada

HTA hipertensión arterial

HTP hipertensión pulmonar

HVI hipertrofia ventricular izquierda

I

i.m. intramuscular

i.v. intravenoso

ICAM-1 molécula de adhesión intercelular-1

ICP irradiación craneal profiláctica

ICT istmo cavotricuspídeo

IDL *intermediate density lipoprotein*

IECA inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IFD inmunofluorescencia directa

IgA inmunoglobulina A

IgE inmunoglobulina E

IL-1 interleucina 1

IMA infarto agudo del miocardio

IMC índice de masa corporal

INR *International Normalized Ratio*

IRA infecciones respiratorias agudas

IRA insuficiencia respiratoria aguda

IRC insuficiencia respiratoria crónica

K

KRAS sarcoma de rata Kirsten

L

LCR líquido cefalorraquídeo

LDHA deshidrogenasa láctica

LDH lipoproteínas de alta densidad

LDL lipoproteínas de baja densidad *(low density lipoprotein)*

LMWH heparinas de bajo peso molecular (del inglés *low molecular weight heparins)*

Lp lipoproteínas

M

MAP2K1 MAP quinasa quinasa específica dual 1

MAPK proteínas cinasas activadas por mitógeno (siglas en inglés)

MCD miocardiopatía dilatada

MCH miocardiopatía hipertrófica

MCR miocardiopatía restrictiva

MCT medicina china tradicional

MDCK células de riñón de mono verde o de perro (por sus siglas en inglés)

MDR multidrogorresistencia

MEK1 v. MAP2K1

MF medicina familiar

MGI medicina general integral

MINSAP Ministerio de Salud Pública de Cuba

MMSE *MiniMental Status Examination*

MN medicina nuclear

MO microscopio óptico

MRIT *Multiple Risk Factor Intervention Trial*

MTC medicina tradicional china

MTHFR enzima metilentetrahidrofolato reductasa

MTN medicina tradicional y natural

N

NAC neumonía adquirida en la comunidad

NAV arteria del nódulo auriculoventricular (siglas en inglés)

NAV neumonía asociada al ventilador

NINCDS National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

NN neumonías nosocomiales

NNV neumonía nosocomial del no ventilado

NO óxido nítrico

NPS nódulo pulmonar solitario

NPY neuropéptido Y

NSA arteria del nódulo sinoauricular (siglas en inglés)

NT-pro BNP fracción N-terminal del precursor del péptido natriurético cerebral

NYHA New York Heart Association

O

OAD oblicua anterior derecha (posición o vista imagenológica)

OAI oblicua anterior izquierda (posición o vista imagenológica)

OMS Organización Mundial de la Salud

OPS Organización Panamericana de la Salud

ORL otorrinolaringología

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

P

PA	posteroanterior (posición o vista imagenológica)
$PaCO_2$	presión parcial de CO_2
PAN	péptido natriurético
PaO_2	presión parcial de oxígeno
PAPm	presión media en la arteria pulmonar
PBS	poder bactericida del suero
PCR	reacción en cadena de la polimerasa (por sus siglas en inglés)
PEAP	presión de enclavamiento en arteria pulmonar
PET	tomografía por emisión de positrones (por sus siglas en inglés)
PFGA	productos finales de la glicosilación avanzada
PGI_2	prostaciclina
PI3KCA	PIK3 proteína catalítica α
PIOPED,	grupo Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PIS	poder inhibitorio del suero
PMN	células polimorfonucleares
PNA	péptido natriurético auricular
PNB	péptido natriurético cerebral
PNC	péptido natriurético C
PNCTB	Programa Nacional de Control de la Tuberculosis
PTB	*phenacylthiazolium bromide*
PVC	presión venosa central
PVM	prolapso de la válvula mitral

R

RAM	reacciones adversas a medicamentos
RMA	resonancia magnética angiográfica
RMN	resonancia magnética nuclear
RT-PCR	prueba de la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa en tiempo real
RVP	resistencia vascular periférica
RVS	resistencia vascular sistémica

S

s.c.	subcutáneo
SCACEST	síndrome coronario agudo con elevación del ST
SCASEST	síndrome coronario agudo sin elevación del ST
SDRA	síndrome de dificultad respiratoria aguda
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
SNC	sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
SNS	sistema nervioso simpático
SPECT	tomografía por emisión de fotón único (siglas en inglés)
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
STK	estreptoquinasa
STKr	estreptoquinasa recombinante
SVA	sustitución valvular aórtica
SVCS	síndrome de la vena cava superior

T

TA	tensión arterial
TAD	tensión arterial diastólica
TAES	tratamiento acortado estrictamente supervisado
TAM	tensión arterial media
TAS	tensión arterial sistólica
Tb	tuberculosis
TC o TAC	tomografía (axial) computarizada
TFS	tromboflebitis superficiales
TGF-β1	factor transformante del crecimiento-beta1 (siglas en inglés)
TGO	transaminasa glutámico oxalacética
TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa (siglas en inglés)
TRNS	tiempo de recuperación del nódulo sinusal
TVP	trombosis venosas profundas

U

UCC	Unidad de Cuidados Coronarios
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UK	uroquinasa

V

v.o.	vía oral
VAB	valvuloplastia aórtica con balón
VATS	cirugía torácica videoasistida
VCAM-1	molécula de adhesión de células endoteliales vasculares-1
VD	ventrículo derecho
VEF1″	flujo espiratorio forzado en el 1er. segundo
VEF1″/CVF	índice de Tiffeneau o relación VEF1"/CVF
VEFG	antifactor de crecimiento endotelial
VEGF	factor de crecimiento del endotelio vascular (siglas en inglés)
VI	ventrículo izquierdo
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*)
VMNI	ventilación mecánica no invasiva
VPP	valor predictivo positivo
VSMC	células musculares lisas vasculares (siglas en inglés)
VSR	virus sincitial respiratorio

X

XDR	extremadamente resistente

-

2D	imágenes bidimensionales
3D	imágenes tridimensionales

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE IX

Alteraciones del equilibrio hidromineral y el acidobásico

60. Equilibrio hidromineral / 3
61. Alteraciones del agua y el sodio / 11
62. Alteraciones del potasio / 18
63. Equilibrio acidobásico / 24
64. Alteraciones del equilibrio acidobásico / 32
65. Nutrición artificial / 45
Bibliografía / 54

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

60

Equilibrio hidromineral

Agua del organismo

El agua es imprescindible para la vida y para que el hombre pueda sobrevivir necesita no solo procurársela, sino también mantenerla dentro de límites muy estrechos, cualesquiera que sean las fluctuaciones diarias entre sus ingresos y egresos.

Agua del cuerpo

La cantidad de agua que contiene el organismo humano fluctúa entre 45 % y 60 % del peso corporal en kilogramos, variación que depende del sexo, la edad y del contenido de grasa, pues esta última es prácticamente anhidra. Por esta razón las mujeres tienen en relación con su peso corporal menor cantidad de agua que los hombres (grasa corporal: 15 % a 20 % en hombres y 25 % a 30 % en mujeres) y los obesos poseen menor cantidad de agua que los delgados.

En el niño la proporción de agua corporal es mayor que en el adulto, aunque este aparente exceso es solo relativo, ya que su contenido de agua es insuficiente para su superficie corporal, consumo de oxígeno, metabolismo general y otras necesidades. De ahí que sean tan vulnerables a los procesos de deshidratación.

A medida que se gana en edad y se crece, la proporción de agua orgánica disminuye en relación con el peso del cuerpo. Es probable que esto tenga que ver con el aumento de la grasa corporal a medida que se envejece.

Compartimientos líquidos del cuerpo

El agua total del cuerpo está repartida en dos grandes compartimientos: el compartimiento extracelular o agua extracelular (16 % del peso corporal en adultos) y el compartimiento intracelular o agua intracelular (35 % del peso corporal en adultos). A su vez, el espacio extracelular está dividido en el plasma (4 % del peso corporal) y el líquido intersticial (12 % del peso corporal).

También la proporción de agua entre uno y otro compartimiento varía según la edad; así la extracelular es mayor en el recién nacido y el niño pequeño que la intracelular, mientras que a partir del año de edad las proporciones se invierten cada vez más (Tabla 60.1).

El agua total del cuerpo está repartida en dos grandes espacios: el extracelular y el intracelular. Sin embargo, el concepto de Edelman y Leibman, más dinámico, parece también más lógico. Estos autores consideran que el líquido extracelular tiene una porción, el líquido intersticial, que es un ultrafiltrado del plasma rápidamente intercambiable, y otra, contenida en el colágeno del tejido conectivo (tendones y cartílagos), que se intercambia con lentitud. Incluso plantean una tercera porción representada por el agua ósea inaccesible y lo que llaman el *agua transcelular*, constituida por el líquido de las cavidades serosas, el de la membrana mucosa del aparato respiratorio, el líquido cefalorraquídeo, los líquidos cavitarios del ojo y otros.

Tabla 60.1. Distribución del agua en distintos grupos cronológicos (%)

	Prematuro	A término	Al año	Adulto
Agua corporal total	83	79	72-60	58
Agua extracelular	50	44	32-27	19
Agua intracelular	33	35	34-33	39
Agua extracelular/ Agua intracelular	1,51	1,25	1,14-0,83	0,48

Equilibrio hídrico

El agua ingresa al organismo en dos formas: como tal y formando parte de los alimentos, ya que de 75 % a 80 % de los alimentos sólidos que se ingiere es agua. Además, una tercera fuente de esta depende del sustrato que se oxida metabólicamente, ya que por cada 100 g de estos elementos se forman:

– Grasas: 107 mL.
– Carbohidratos: 55 mL.
– Proteínas: 41 mL.

Esta es la llamada "agua endógena o de oxidación" (3 mL/kg/día a 5 mL/kg/día). En condiciones no fisiológicas, otras fuentes para el organismo las constituyen las soluciones parenterales, las terapéuticas dialíticas y otras.

El balance entre los ingresos y egresos se logra principalmente por la capacidad que tiene el riñón de producir orinas muy concentradas cuando el agua escasea y muy diluidas cuando hay abundancia de este líquido.

Entre los egresos líquidos hay que considerar en primer lugar la emisión diaria de orina, que es de unos 1 500 mL (1 mL/kg/h), de los cuales 500 mL son obligatorios, puesto que la cantidad mínima de agua con la que el riñón puede excretar la carga diaria de solutos (35 g) es de 15 mL por gramo de soluto, y el resto es facultativo o variable, ya que depende de la disponibilidad de agua.

Una segunda vía que debe considerarse es la perspiración insensible, en la que se pierden cada día alrededor de 900 mL

en forma de vapor de agua (12 mL/kg/día a 14 mL/kg/día) repartidos en 500 mL por la piel y 400 mL por los pulmones. Esta pérdida mínima obligatoria puede aumentar con la fiebre (cada 1 °C por encima de 37 °C que se mantenga elevado por 24 h, incrementa las pérdidas en 150 mL), la disnea (por cada cinco respiraciones por minuto que mantengan elevada la frecuencia respiratoria, se incrementan las pérdidas en 100 mL), mientras que una sudación manifiesta y continua durante 24 h supone la pérdida de 500 mL. Si esta es mucho más copiosa y moja la ropa de cama o del paciente, se puede calcular en 1 000 mL en 24 h.

La pérdida normal de agua por las heces fecales es mínima, pues no sobrepasa los 150 mL a 200 mL.

En situaciones no fisiológicas, otras vías de pérdida del agua para el organismo o de pérdidas exageradas por las vías habituales, la constituyen el vómito, la aspiración gástrica, la diarrea, los volúmenes segregados por fístulas, sondas y drenajes, así como las pérdidas hacia el llamado "tercer espacio", aquel donde el agua resulta inaccesible para su utilización fisiológica, como en los derrames pleurales, ascitis, íleo intestinal, entre otros. En las intervenciones quirúrgicas de cráneo, tórax y abdomen las pérdidas insensibles se incrementan, pues se pierden 5 mL/kg/h, 10 mL/kg/h y 15 mL/kg/h de intervención quirúrgica respectivamente, mientras que en las de otro tipo se pierde 1 mL/kg/h de trabajo quirúrgico.

Al comparar los totales de ingresos y egresos, si el total de ingresos sobrepasa el total de egresos, se dice que el balance hídrico es positivo. Si por el contrario, los egresos son superiores a los ingresos, se considera el balance negativo. Si la diferencia entre ingresos y egresos no es mayor que 10 %, se estima que el balance es neutro (Tabla 60.2). Si se suman diariamente estos resultados se obtendrá un balance acumulado, de valor en la corrección de estas alteraciones.

Electrolitos

El agua del organismo no se encuentra como agua pura, sino que en esta se encuentran disueltas una serie de sustancias, de las que unas son orgánicas como la glucosa, y otras inorgánicas como los cloruros y el bicarbonato de sodio.

Si en un recipiente que contiene una sal orgánica como la glucosa ($C_6H_{12}O_6$) se hace pasar una corriente eléctrica no ocurre ningún cambio en la solución (Fig. 60.1). Pero si la solución a través de la que se pasa la corriente eléctrica es de una sal inorgánica como el cloruro de sodio (NaCl), al disolverse en agua no permanece en forma de moléculas enteras como la glucosa, sino que cada molécula se disocia en los iones correspondientes (Cl^- y Na^+), los que están dispersos en toda la solución. Al pasar la corriente eléctrica, las partículas o iones de cloro, que tienen carga negativa, migran al polo positivo o ánodo y por esto reciben el nombre de *aniones*; mientras que las de sodio, cargadas positivamente, se dirigen al polo negativo o cátodo, por lo que se les llama *cationes* (Fig. 60.2). Este fenómeno de la migración eléctrica se conoce con el nombre de *electrólisis* y las sustancias que lo sufren (sales inorgánicas), *electrolitos.*

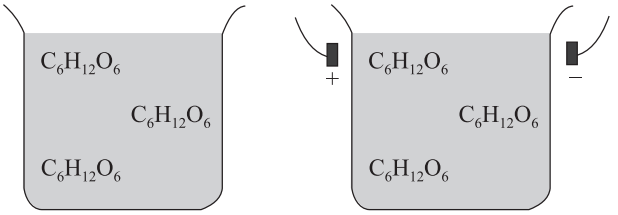


Fig. 60.1. Paso de la corriente eléctrica en una solución de glucosa. Se observa que no ocurre cambio en la solución.

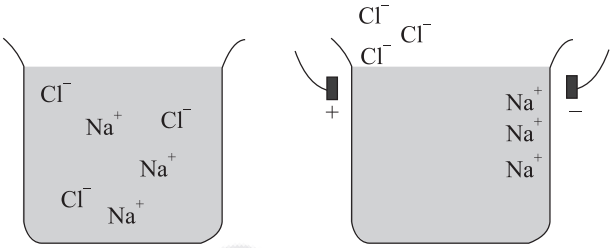


Fig. 60.2. Paso de la corriente eléctrica en una solución de NaCl. Se observa la migración de los iones de Cl y Na hacia el ánodo (polo positivo) y el cátodo (polo negativo), respectivamente.

En resumen, que en el agua del organismo están disueltas dos clases de sustancias: las electrolíticas que se disocian en sus iones correspondientes, y las no electrolíticas, que no se disocian. Interesan las primeras, pero antes de abordar su estudio deben recordarse algunos conceptos útiles.

Difusión

Es el paso de solutos desde regiones de mayor concentración a otras de menor concentración. Si en un recipiente que contiene una sal coloreada concentrada como el permanganato de potasio, se añade agua cuidadosamente para que no se mezcle con la solución y luego se deja en reposo, las partículas de permanganato se mueven hacia el agua pura hasta lograr una concentración similar en toda la solución. También las moléculas de la parte de agua pura se mueven hacia la parte de la solución de permanganato (Fig. 60.3).

Ósmosis y presión osmótica

En un recipiente que contiene agua pura y está dividido en dos partes por una membrana que es permeable al agua, las moléculas de agua de un lado pasan constantemente al otro, de manera que en equilibrio es igual el número de moléculas que se mueven en ambos sentidos (Fig. 60.4).

Si se añade más agua en un lado del recipiente esta se distribuye en ambos lados hasta alcanzar un equilibrio dinámico, en el que es igual el número de moléculas que se mueven en ambos sentidos, pero más que en el caso anterior, a causa de la mayor "presión hidrostática" (Fig. 60.5).

Tabla 60.2. Equilibrio hídrico normal del organismo

Ingresos	Obligatorios	Facultativos	Egresos	Obligatorios	Facultativos
Líquidos	600	1 000	Orina	500	1 000
Sólidos	650		Piel	500	
Agua de oxidación	300		Pulmón	400	
			Heces	150	
Subtotal	**1 550**	**1000**	**Subtotal**	**1 550**	**1 000**
Total	**2 550**		**Total**	**2 550**	

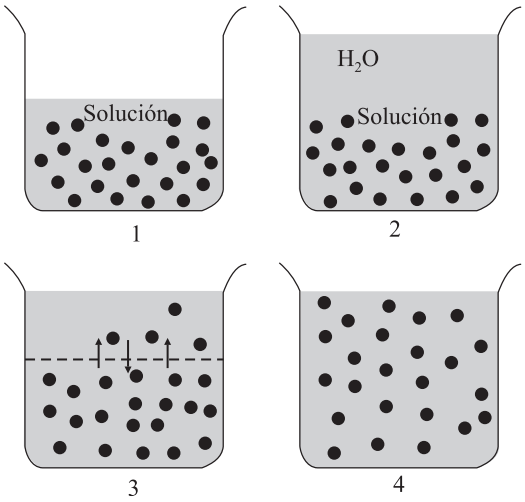


Fig. 60.3. Representación de la difusión.

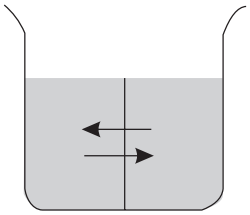


Fig. 60.4. Representación del movimiento de las moléculas de agua en un recipiente dividido en dos partes por una membrana permeable al agua.

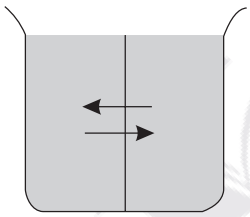


Fig. 60.5. Efecto de la adición de agua en un lado del recipiente representado en la figura 60.4. Se mantiene el equilibrio, pero con un movimiento mayor de moléculas.

Es decir, que las moléculas de agua en una "solución pura" están en constante movimiento y tienden a escaparse de esta.

Si se separan dos soluciones de diferentes concentraciones por una membrana que es permeable al agua (solvente), pero no a los solutos, esta pasa del lugar menos concentrado al más concentrado tratando de equilibrar las concentraciones. A este movimiento del solvente a través de una membrana semipermeable como respuesta a una diferencia en la concentración de solutos se le llama ósmosis y se debe a que las partículas disueltas limitan el movimiento de las moléculas de agua, por lo que disminuye la tendencia de estas a escaparse. A la fuerza de atracción ejercida por los solutos sobre el agua, que depende del número de partículas disueltas y que es independiente de las características químicas o eléctricas de esas partículas se le llama *presión osmótica*.

Ultrafiltración

Es el movimiento del solvente y de los solutos a través de una membrana semipermeable, por un efecto de un gradiente de presión hidrostática. La filtración glomerular es un ejemplo.

Transporte activo

Es el movimiento de un soluto desde regiones de menor concentración a otras de mayor concentración, o sea, el movimiento realizado en contra de un gradiente de concentración química o electroquímica. Implica un gasto de energía y es un fenómeno opuesto al de la difusión. Un ejemplo de transporte activo lo constituye la reabsorción tubular de sodio.

Medidas de los electrolitos

En medicina clínica se acostumbra a utilizar el gramo y sus submúltiplos, que son medidas de peso, para determinar las cantidades de sustancias disueltas en el plasma (aunque en algunos países esto se mantiene, otros como Cuba, han adoptado el sistema internacional de medidas). Así, cuando se dice que el nivel de glucemia es de 80 mg% u 80 mg/dL, se expresa que la cantidad de glucosa contenida en 100 mL o en 1 dL de sangre pesa 80 mg. Si se aplica este mismo sistema de medidas a la determinación de electrolitos en el plasma, los resultados son:

	En mg%		**En mg%**
Sodio (Na^+)	326	Bicarbonato (HCO_3^-)	60
Potasio (K^+)	16	Cloro (Cl^-)	362
Calcio (Ca^{2+})	10	Fosfato (HPO_4^{2-})	3,5
Magnesio (Mg^{2+})	1,5	Sulfato (SO_4^{2-})	1,5
		Proteínas	7 000
		Ácidos orgánicos	15
	353,5		**7 442**

La suma total de electrolitos que tienen carga positiva (columna de la izquierda), no guardan relación con los que tienen carga negativa (columna de la derecha). Cuando se trata de sustancias no electrolíticas esto no tiene importancia (excepto en el caso de la glucosa, por su influencia en la presión osmótica), pero en el de los electrolitos sí, pues como son elementos con carga eléctrica, hay exactamente el mismo número de partículas (electrolitos) con cargas positivas que con cargas negativas para que se mantenga la electroneutralidad del medio interno y, por lo tanto, la determinación de los electrolitos no se pueden realizar en gramos o miligramos por ciento, ya que estas unidades de medida no informan de las interrelaciones entre estos y por lo que hay que utilizar otros sistemas de medida: el *milimol* y el *miliequivalente.*

Mol y milimol

Un mol de una sustancia es igual al peso atómico de esta sustancia expresado en gramos. Así, 1 mol de sodio es igual a 23 g de sodio, porque el peso atómico de esa sustancia es 23, y 1 mol de cloro es 35,5 g de cloro porque el peso atómico de este es 35,5. Cuando se unen 1 mol de Cl con 1 mol de Na se forma NaCl (Fig 60.6).

Cada partícula de 1 mol de Na (23 g), que como demuestra la "lente" es un ion de Na^+, tiene una valencia o "enganche", y lo mismo sucede con 1 mol de Cl (35,5 g). En 1 mol de Na existe el mismo número de partículas que en 1 mol de Cl, pero este pesa más porque sus partículas son más pesadas (se ha representado este mayor peso con partículas más grandes). Cuando se une 1 mol de Na con 1 mol de Cl, cada partícula de ion de Na^+ se une a una partícula o ion de Cl^- por medio de sus valencias o "enganches" y no queda ninguna partícula sin combinar. Se forma así 1 mol de NaCl que como demuestra la "lente", tiene el mismo

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

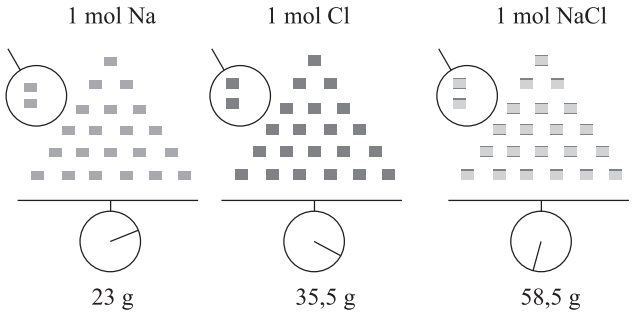


Fig. 60.6. Representación de la unión de 1 mol de Na con 1 mol de Cl. Se forma 1 mol de NaCl y no queda ninguna partícula libre.

número de partículas que cada uno de los moles por separado, solo que estas son ahora compuestas. El peso es de 58,5 g, pues se han sumado los pesos de ambos moles.

En resumen, 1 mol de cualquier elemento, independientemente de su peso, contiene siempre el mismo número de partículas, y cuando se determina una sustancia de la sangre en moles por litro, se expresa el número de partículas o iones que hay de esa sustancia en un litro de sangre. En el organismo humano los elementos por determinar se encuentran en cantidades muy pequeñas, por lo que se emplea el milimol (mmol), que es la milésima parte de 1 mol.

Si en vez de unir 1 mol de Na con 1 mol de Cl para formar 1 mol de NaCl, combinamos pesos iguales de ambas sustancias, sucede que cada partícula del mol de Cl se encuentra con su homóloga en los 35,5 g de Na, pero ahora hay un excedente de partículas de Na que no tendrán Cl para combinar y, por lo tanto, sobran. Se forman entonces 58,5 g de NaCl como en el caso anterior, y un exceso de 12,5 g de Na, y no 71 g de NaCl como hubiera podido esperarse, lo que se debe a que los electrolitos no se combinan entre sí de acuerdo con su peso, sino según el número de partículas contenidas en las cantidades que reaccionan (Fig. 60.7).

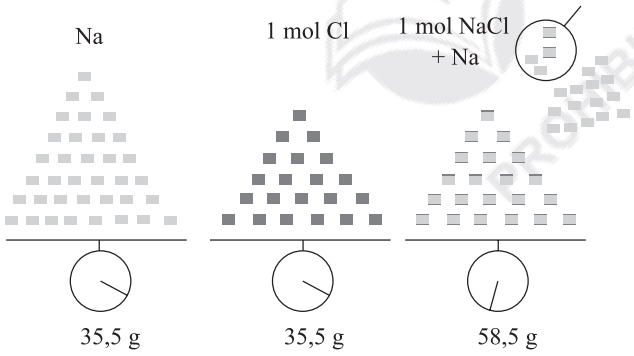


Fig. 60.7. Representación de la unión de pesos iguales de Na y Cl. Se forma 1 mol de NaCl, pero sobran partículas de Na porque no encuentran Cl para combinar.

Equivalente y miliequivalente

Si se combina 1 mol de Cl con 1 mol de Ca, ocurre que las partículas del mol de Ca igualan en número a las del mol de Cl, pero en lugar de una valencia o "enganche" poseen dos, por lo que tienen doble poder de combinación; es decir, que cada partícula de Ca necesita combinarse con dos de Cl. Es por esto que queda sin combinarse la mitad de las partículas del mol de Ca (Fig. 60.8).

Por el contrario, si se une 1 mol de Ca con dos de Cl, sucede que todas las partículas de Ca se combinan porque hay doble cantidad de partículas de Cl, y se forma 1 mol de $CaCl_2$, que contiene igual número de partículas que 1 mol de Cl o de Ca, solo que estas ahora son triples (Fig. 60.9).

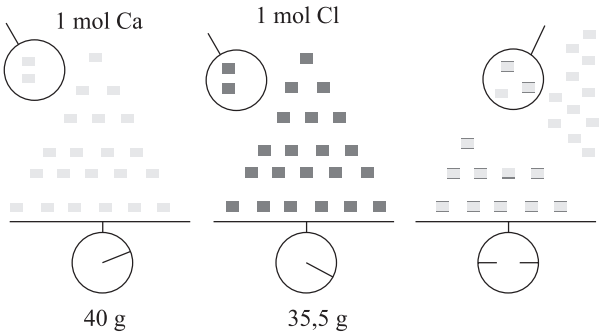


Fig. 60.8. Representación de la unión de 1 mol de Ca con 1 mol de Cl. La mitad de las partículas se queda sin combinar.

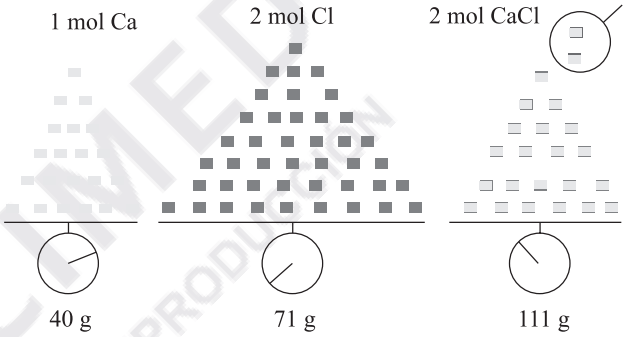


Fig. 60.9. Representación de la unión de 1 mol de Ca con 2 mol de Cl. Todas las partículas se combinan.

De todo lo expuesto anteriormente, se concluye que 1 mol de Na combina con uno de Cl, o sea, 1 mol de Na equivale (o tiene un peso equivalente) a uno de Cl, y que uno de Ca necesita a dos de Cl para combinarse, o sea, 1 mol de Ca equivale (o tiene un peso equivalente) a dos del Cl. Por lo tanto, se deduce con facilidad que 1 mol de Ca contiene dos equivalentes de Ca y que a diferencia del mol, que expresa número de partículas o iones, el equivalente es una unidad de medida que expresa el número de cargas, valencias o "enganches". Por esto, 1 mol de un ion monovalente, como el Cl^- o el Na^+, es igual a un equivalente, o lo que es lo mismo, contiene un equivalente, pues como cada ion o partícula tiene una sola valencia, hay el mismo número de iones o valencias. En cambio, 1 mol de un ion bivalente, como el Ca^{2+} y el Mg^{2+}, son igual a o contiene dos equivalentes, pues como cada ion tiene dos valencias, habrá doble número de valencias que de iones. Naturalmente, un ion de 1 mol trivalente o tetravalente contine tres o cuatro equivalentes.

Se llega a la conclusión de la definición del equivalente (Eq) como el peso atómico (pa) de una sustancia expresado en gramos y dividido por la valencia (v), por ejemplo:

Eq Ca^{2+} = pa Ca/v = 40 / 2 = 20 g

Eq Na^+ = pa Na/v = 23/1 = 23 g

Por la misma razón, en medicina clínica se emplea la milésima parte de un equivalente, o sea, el miliequivalente (mEq), que es lo mismo que un milimol por litro (1 mmol/L) en las sustancias monovalentes.

Si ahora se vuelve a determinar los electrolitos en el plasma, pero utilizando el mEq o el mmol/L como unidad de medida, se obtiene lo que se conoce como *ionograma normal del plasma*:

ELIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

	En mEq/L		En mEq/L
Sodio (Na^+)	142	Bicarbonato (HCO_3^-)	27
Potasio (K^+)	4	Cloro (Cl^-)	101
Calcio (Ca^{2+})	5	Fosfato (HPO_4^{2-})	2
Magnesio (Mg^{2+})	2	Sulfato (SO_4^{2-})	1
		Proteínas	16
		Ácidos orgánicos	6
	153		**153**

La determinación de los electrolitos en el plasma mediante mEq/L o mmol/L, arroja una cifra de cationes o iones con carga positiva exactamente igual a la de aniones o iones con carga negativa, diferente a lo que ocurre cuando se mide en mg%.

En resumen, los electrolitos combinan entre sí no ya de acuerdo con el número de partículas, sino con el número de valencias contenidas en las cantidades que reaccionan. En los resultados del ionograma normal del plasma existe la misma cifra de valencias positivas y negativas.

Método para convertir las medidas

Para convertir en miliequivalentes por litro una cantidad dada en miligramos por ciento, se aplica la fórmula:

$$mEq/L = \frac{mg\% \cdot V \cdot 10}{pa}$$

Si se quiere convertir en mg% una cantidad dada en mEq, se aplica la fórmula:

$$mg\% = \frac{mEq/L \cdot pa}{V \cdot 10}$$

El bicarbonato (la llamada *reserva alcalina*) se puede dosificar en mEq o mmol/L, que es lo habitual, o también en volúmenes por ciento de CO_2 (vol%), o sea, mililitros del gas contenidos en 100 mL de plasma. Para convertir mEq/L o mmol/L de bicarbonato en vol% de CO_2, se aplica la fórmula:

$$vol\% \text{ de } CO_2 = mEq/L \cdot 2{,}2$$

Distribución de los electrolitos en los compartimientos líquidos

En el ionograma del plasma predominan el sodio como catión y el cloro como anión. En la práctica diaria, habitualmente no se determinan todos los electrolitos del ionograma, sino solo los iones de Na^+, K^+, Cl^- y $^-HCO_3$.

Como el líquido intersticial es un ultrafiltrado del plasma, su composición electrolítica es muy semejante a la de este. Sin embargo, contiene más cloro y mucha menor cantidad de proteínas que el plasma, porque el endotelio capilar es prácticamente impermeable a las proteínas, y toda vez que estas se comportan como aniones cuando el pH de la sangre es normal, tiene que pasar en exceso otro anión al intersticio para que se mantenga la electroneutralidad.

En cuanto a la composición electrolítica del líquido intracelular hay disparidad de criterios, pues algunos autores sostienen que dadas las funciones tan disímiles de las células de los distintos órganos especializados, es muy probable que también sea variable el contenido electrolítico de estas células; otros creen, por el contrario, que la distribución electrolítica celular es uniforme. Generalmente el potasio abunda entre los cationes y los fosfatos y proteinatos entre los aniones.

Presión osmótica de los líquidos del cuerpo

La presión osmótica es la fuerza de atracción que ejercen sobre el agua los solutos disueltos en esta, y depende del número de partículas en solución. Se mide en miliosmoles por litro (mOsm/L), medida que se define como la presión osmótica que ejerce 1 mmol.

Se dice que 1 mmol de glucosa ejerce una presión osmótica de 1 mOsm porque su molécula no se disocia, pero 1 mmol de NaCl tiene una presión osmótica de 2 mOsm, porque al disolverse su molécula se separa en dos partículas, una de Na^+ y otra de Cl^-. A su vez, 1 mmol de $CaCl_2$ ejerce una presión osmótica de 3 mOsm porque su molécula se separa en tres partículas, una de Ca^{2+} y dos de Cl^-. Además 1 mmol de Na tiene una presión osmótica de 1 mOsm y 1 mmol de Ca ejerce también una presión osmótica de 1 mOsm, ya que esta presión depende del número de partículas y no de la carga eléctrica u otra propiedad química de estas.

La suma de cationes y aniones del plasma arroja una cifra total de 306 mEq/L. Si todos los elementos de esta suma fueran univalentes, se puede decir que equivale a 306 mmol/L y que la presión normal del plasma es de 306 mOsm/L. Pero resulta que de forma aproximada 7 % de la suma de estos iones depende de elementos bivalentes, como el Ca^{2+} y el Mg^{2+}, y se sabe que en el caso de los cuerpos bivalentes, 1 mmol contiene 2 mEq y, a su vez, 1 mEq contiene 0,5 mmol. Es evidente, por lo tanto, que la presión osmótica no es igual a la suma de los cationes y aniones, sino algo menor. Normalmente se le considera entre 285 mOsm/L y 290 mOsm/L.

Cuando una solución tiene una concentración osmolar similar a la del plasma, se dice que es isotónica o isosmótica porque, en clínica, tonicidad es sinónimo de osmolaridad. Toda solución con mayor concentración es hipertónica e hiperosmótica, e hipotónica e hiposmótica si su concentración es menor que la del plasma.

El Na, cuya cifra normal es de 142 mmol/L (mEq/L), contribuye exactamente con la mitad de los solutos a la fuerza total de la presión osmótica. Por lo tanto, desde ese punto de vista es el electrólito más importante en los espacios extracelulares, al igual que el potasio en el espacio intracelular. Pero el sodio pasa de manera libre del plasma al intersticio, al contrario de las proteínas, que por tratarse de grandes moléculas están confinadas al interior de los vasos. Por esta razón, el sodio, si bien es el elemento más importante en el mantenimiento de la presión osmótica de todo el espacio extracelular, no lo es en cuanto se refiere a la presión osmótica efectiva del plasma, función esta que corresponde a las proteínas plasmáticas. Por eso se le llama *presión coloidosmótica o presión oncótica*.

En el Tabla 60.3 se establece la relación mol-equivalente-osmol de algunos elementos y sustancias.

Movimiento del agua y los electrolitos

Movimiento del agua

Tanto el endotelio vascular como la membrana celular son permeables al agua, por lo que esta pasa libremente, siguiendo gradientes osmóticos, de un espacio a otro. La pérdida o ganancia de ellos en cualquiera de estos (ocurre casi siempre en el plasma, que es el espacio en contacto con el exterior) con los consiguientes cambios en la presión osmótica, provoca inmediatos movimientos del agua desde los sitios menos concentrados a los de mayor concentración, con el fin de restituir la uniformidad que normalmente tiene la presión osmótica en los diferentes espacios.

PROHIBIDA SU VENTA

Tabla 60.3. Relación de las distintas unidades de medida en algunos elementos del plasma

Elementos y sustancias	Peso atómico (pa)	Mol	Equivalente (Eq)	Osmol
Na	23	1	1	1
NaCl	58,5	1	2 (Na^+, Cl^-)	2 (Na, Cl)
Ca	40	1	2 (Ca)	1
$CaCl_2$	111	1	4 (Ca^+, $2Cl^-$)	3 (Ca, Cl, Cl)
Na_2SO_4	142	1	4 ($2Na^+$, SO_4^{2-})	3 (Na, Na, SO_4)
$C_6H_{12}O_6$	180	1	*	1

* La glucosa es una sustancia no electrolítica.

El movimiento del agua entre el plasma y el líquido intersticial se debe a las diferencias entre la presión hidrostática y la presión oncótica. En el extremo arterial del capilar, la desigualdad está a favor de la primera, y en el extremo venoso, a favor de la segunda (Fig. 60.10).

En el extremo arterial del capilar la presión hidrostática predomina sobre la presión oncótica por lo que el agua se escapa del plasma al intersticio; en la parte media del capilar, la pérdida del agua y la resistencia del vaso al flujo de sangre equilibran las presiones, y en el extremo venoso del capilar predomina la presión oncótica, lo que se debe probablemente al aumento de esta presión por la pérdida de líquido. Esto, por supuesto, hace que el líquido regrese al plasma.

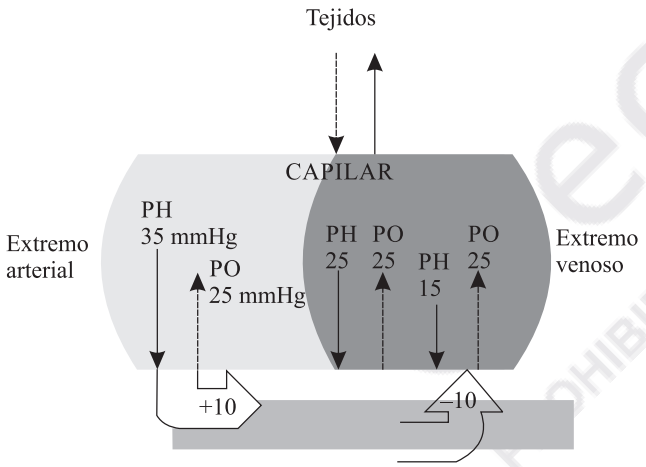


Fig. 60.10. Efectos de las presiones hidrostáticas y oncótica sobre el movimiento del agua entre el plasma y el espacio intersticial a nivel del capilar.

Movimiento de los electrolitos

Al igual que el endotelio vascular es permeable al agua, lo es prácticamente a todos los electrolitos, por los que estos pasan de forma libre del plasma al intersticio por simple filtración. Pero no sucede así con la membrana celular, que es impermeable a los electrolitos, y solo mediante un transporte activo pueden estos atravesarla. La naturaleza exacta de este transporte no se conoce bien. El interior de la célula es negativo en relación con el exterior y esta negatividad parece deberse a grandes complejos de proteínas y fosfatos en la célula, que son aniones. El potasio, cuyos cationes hidratados son más pequeños que los de sodio, es absorbido con preferencia por los complejos aniónicos intracelulares, a la vez que el sodio es removido de forma activa en la célula, por medio del mecanismo de la llamada "bomba de sodio", contra un gradiente de concentración. Esto hace que el exterior de la membrana sea positivo.

En el interior de la célula apenas hay cloro. Se piensa que como se trata de un ion con carga negativa, quizás la negatividad intracelular le impida la entrada.

Regulación del agua del cuerpo

El organismo tiene necesidad de mantener no solo un volumen determinado de agua, sino también una cantidad de solutos adecuada en esta, de manera que la presión osmótica permanezca dentro de límites estrechos. Esto se consigue mediante el mecanismo de la sed, la secreción de hormona antidiurética y de aldosterona, y la intervención de los riñones, que son los responsables de retener o eliminar agua según las necesidades. Aunque estos mecanismos funcionan en íntima relación, serán descritos por separado para facilitar su comprensión.

Mecanismo de la sed

Los centros de la sed radican en la zona ventromedial del hipotálamo. Los cambios mínimos en la presión osmótica de la sangre que los baña, los estimulan o los inhiben, según sea el caso.

Cuando falta agua, la presión osmótica aumentada en la sangre que llega a los centros de la sed, los estimula, y de estos parten impulsos hacia la corteza cerebral, donde se hace consciente la sensación de la sed. Sobreviene entonces el deseo de tomar agua.

Cuando hay un exceso de agua y, por lo tanto, una presión osmótica disminuida en la sangre que alimenta los centros de la sed, el mecanismo funciona en forma totalmente inversa.

Se ha pensado que la deshidratación intracelular que acompaña a la pérdida de agua, puede actuar como estímulo periférico de la sed, pero es muy probable que esta deshidratación celular, que también debe ocurrir en los centros de la sed, sea el verdadero estímulo. Es decir, que también en este caso el estímulo sería central y no periférico como parece.

Riñones y hormona antidiurética

El filtrado glomerular es alrededor de 100 mL/min; luego, en cada minuto la cápsula de Bowman recibe 100 mL de un líquido que es un ultrafiltrado del plasma, virtualmente carente de proteínas, isosmótico o isotónico. El recorrido y los cambios que sufren en el aparato tubular estos 100 mL de orina inicial, se explican por el mecanismo de la llamada *contracorriente* y de las acuaporinas no controladas por vasopresina.

En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe 85 % del sodio filtrado, y siguiendo el gradiente osmótico que esto crea entre el líquido tubular y la corteza renal, la misma cantidad de agua en forma pasiva. Llegan, por lo tanto, 15 mL de líquido isosmótico a la entrada del asa de Henle. Estos 15 mL isosmóticos, durante su recorrido por la rama descendente de asa de Henle,

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

que es relativamente impermeable al NaCl, pero permeable al agua, se ponen en contacto a través del epitelio tubular con una médula renal, que es cada vez más hipertónica. Por ósmosis, el agua se mueve desde el túbulo al intersticio, y como consecuencia de esto, cuando los 15 mL que habían llegado al asa de Henle llegan a la curva de esta asa, han disminuido de volumen y se han vuelto marcadamente hipertónicos.

La rama ascendente del asa de Henle, a diferencia de la descendente, es impermeable al agua. Por un mecanismo de transporte activo de cloro y resorción pasiva de sodio, ambos iones son reabsorbidos de esta rama y pasan al intersticio; es así que la médula renal adquiere su creciente hipertonicidad. Además, también por este motivo el líquido que llega al final de la rama ascendente es siempre hipotónico, independientemente de las necesidades líquidas del organismo. A partir de este momento ocurren dos situaciones distintas, según haya o no necesidad de ahorrar agua.

Cuando el organismo está carente de agua (Fig. 60.11), el aumento de la presión osmótica desencadena el mecanismo de la sed y estimula unos osmorreceptores situados en el hipotálamo (próximos a los centros de la sed), los que producen la liberación de hormona antidiurética. La hormona antidiurética permeabiliza el epitelio del túbulo contorneado distal y los tubos colectores al agua, los que normalmente no lo son, de manera que el líquido tubular hipotónico, puesto en contacto primero con una corteza renal isotónica y luego con una médula renal que es cada vez más hipertónica, por ósmosis disminuye de forma progresiva de volumen y se torna muy hipertónico. El producto final es la eliminación de orinas escasas y concentradas, con ahorro de agua y reducción de la presión osmótica del plasma.

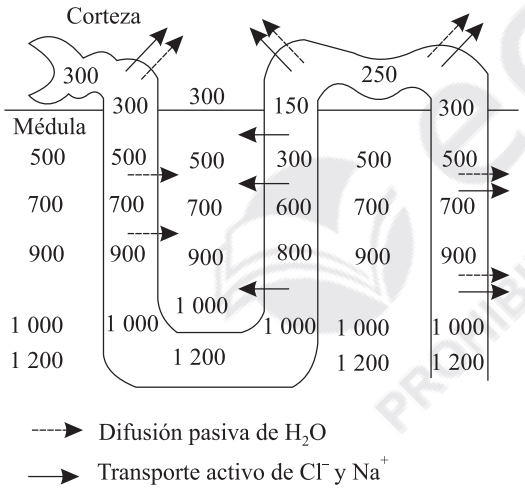


Fig. 60.11. Mecanismo de la contracorriente cuando hay carencia de agua, el que permite la eliminación de orina concentrada.

Cuando hay un exceso de agua (Fig. 60.12), por un mecanismo totalmente inverso al anterior, se inhibe la secreción de hormona antidiurética. Las paredes del túbulo contorneado proximal y los tubos colectores permanecen impermeables al agua, por lo que el líquido hipotónico que proviene de la porción ascendente del asa de Henle persiste como tal, y aún se hace más hipotónico por reabsorción de sodio que siempre ocurre en este tramo de la nefrona. El resultado final es la eliminación de agua y la emisión de orinas abundantes y diluidas, con aumento de la presión osmótica del plasma.

Riñones y aldosterona

Cuando hay una reducción del volumen sanguíneo circulante, disminuye también el flujo plasmático renal. En respuesta a esto, el aparato yuxtaglomerular libera renina, la que actúa sobre una α-2-globulina o sustrato de renina y la transforma en angiotensina I. Sobre esta sustancia, que es un decapéptido inactivo, actúa la enzima pulmonar convertidora de angiotensina y la transforma entonces en un octapéptido, que es la angiotensina II, la que tiene una gran acción vasopresora, pero que además provoca la liberación de aldosterna por la corteza suprarrenal.

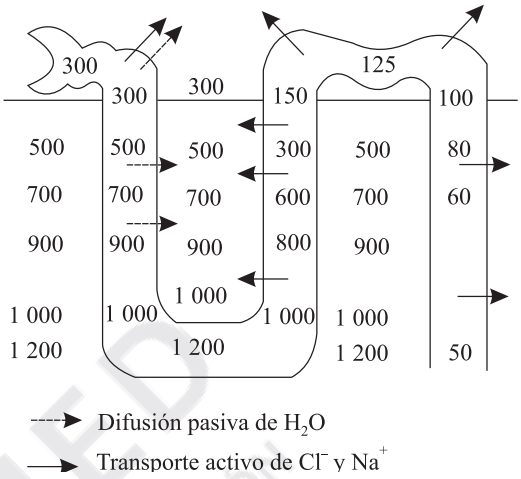


Fig. 60.12. Mecanismo de la contracorriente cuando hay exceso de agua, el que permite la eliminación de orina diluida.

La aldosterona produce reabsorción de sodio en el túbulo proximal y distal mediante un intercambio con iones de hidrógeno y potasio. Como se trata de una reabsorción de sodio con agua en forma isotónica, hay un aumento del volumen plasmático circulante y de todos los líquidos del cuerpo.

En caso de incremento del volumen sanguíneo circulante, como ocurre en la sobrehidratación, se desencadena el mecanismo contrario. La pérdida de sodio, al no reabsorberse en el túbulo distal por falta de aldosterona, arrastra agua con la consiguiente diuresis. Disminuye así el volumen plasmático circulante al igual que toda el agua del cuerpo.

Regulación renal del sodio

El catión sodio es el responsable fundamental de la osmolaridad del espacio extracelular, por lo que sus concentraciones deben mantenerse dentro de límites estrechos. La concentración de sodio en el espacio extracelular depende, en condiciones fisiológicas, del sodio ingerido en la dieta y de la excreción de este elemento por el riñón.

La regulación renal del sodio es un hecho complejo. Solo el 1 % del sodio filtrado por los glomérulos se encuentra en la orina de las personas privadas totalmente de este catión, e incluso en estos casos la reabsorción puede ser hasta de 100 %.

El 85 % de la reabsorción de sodio ocurre a nivel del túbulo contorneado proximal y del segmento delgado del asa de Henle, mientras que el resto es reabsorbido en el túbulo contorneado distal.

El sodio que aparece en la orina (Nae) es el que corresponde a la diferencia entre el sodio filtrado (Naf) y el reabsorbido (Nar), o sea:

$$Nae = Naf - Nar$$

Por lo tanto, el sodio que se elimina está en estrecha relación con las necesidades del organismo. Esto es regulado por el riñón gracias a las funciones de filtración glomerular y de reabsorción tubular.

ECIMED PROHIBIDA SU DISTRIBUCIÓN

Reabsorción tubular de sodio

La reabsorción tubular de sodio depende fundamentalmente de tres factores: la disponibilidad de sodio (cantidad de sodio que llega a la cápsula de Bowman), la acción de la aldosterona y la de factores no aldosterónicos.

Disponibilidad de sodio

La cantidad de sodio filtrado es uno de los factores que regulan la reabsorción tubular de este catión, aunque la capacidad de reabsorción de los túmulos es en definitiva la más importante. Existe una relación directa entre la cantidad de sodio reabsorbido y la de sodio filtrado. A esta relación se le ha llamado *balance glomerulotubular.* Es así que a mayor cantidad de sodio filtrado mayor cantidad de sodio reabsorbido, y a menor cantidad de sodio filtrado menor cantidad de sodio reabsorbido. Esta relación directa es válida, por supuesto, para cantidades absolutas de este catión.

Acción de la aldosterona

La aldosterona es un mineralocorticoide segregado por la capa glomerular de la glándula suprarrenal, que interviene en la reabsorción de 12 % a 14 % del sodio filtrado.

Factores no aldosterónicos

Los cambios rápidos que se suceden en la excreción de sodio no son atribuibles a las variaciones de la filtración glomerular ni de la aldosterona. De Wardener los atribuyó a lo que llamó factores no aldosterónicos. Entre estos se encuentran:

- Péptido auricular natriurético: este es un péptido constituido por 28 aminoácidos en su forma activa, segregado por la aurícula, que incrementa el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular, disminuye la reabsorción del sodio por los túbulos colectores medulares e inhibe la producción de renina y aldosterona.
- Prostaglandinas: se sintetizan en diferentes células renales y desempeñan una importante función en la regulación en la excreción del sodio y el agua, pues modulan los efectos de otras hormonas, por ejemplo, la angiotensina II estimula la secreción de prostaglandinas E_2 y angiotensina I, que incrementan los efectos vasculares y sobre el sodio de la propia angiotensina II. La inhibición de las prostaglandinas disminuye el filtrado glomerular.
- Arginina vasopresina: incrementa el filtrado glomerular, lo que refuerza la reabsorción del sodio en el túbulo contorneado proximal.
- Hormona natriurética: está constituida por un número heterogéneo de compuestos (factores similares a la digital), que bloquean la Na-K-ATPasa en estados de expansión de volumen. Su función en la homeostasis del sodio no está totalmente explicado.
- Dopamina: la excreción renal de dopamina disminuye la reabsorción del sodio en el túbulo contorneado proximal al inhibir la actividad de la Na-K-ATPasa.
- Sistema nervioso simpático: la actividad nerviosa simpática renal eferente provoca natriuresis, mientras que la depleción salina se asocia a una mayor actividad simpática. La denervación renal bloquea la conservación del sodio. La estimulación simpática directa altera la secreción de renina, la reabsorción de sodio y agua, el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular.
- Factores físicos: el incremento de la presión osmótica pericapilar y la disminución de la presión hidrostática peritubular, favorecen el movimiento del sodio y el agua de los espacios laterales intercelulares hacia los capilares. Lo contrario favorece el paso del agua hacia la luz tubular.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

61

Alteraciones del agua y el sodio

La cantidad total de sodio en el organismo es de 4 200 mmol a 5 600 mmol (aproximadamente 60 mmol/kg a 80 mmol/kg de peso corporal). El 45 % de este sodio es extracelular y solo el 7 % se encuentra dentro de las células. El 48 % restante está contenido en los huesos y la mitad de este es intercambiable con el del espacio extracelular.

Por lo general se ingieren 12 g a 15 g de sodio diariamente en forma de cloruro (el cloro sigue en el organismo, hasta cierto punto, una trayectoria similar a la del sodio), aunque para cubrir los requerimientos bastan solo unos 5 g.

Las pérdidas de sodio, que por supuesto igualan a los ingresos, se producen fundamentalmente por los riñones (90 %); el resto por las heces fecales y la piel; por esta última en forma de sudor.

El sodio es tan importante para el organismo, principalmente en el mantenimiento de la presión osmótica extracelular, que a los tres o cinco días de su supresión de la dieta desparece totalmente de la orina, es decir, que su reabsorción y ahorro son completos en esta situación.

Funciones del sodio

- El sodio es el principal catión extracelular y el electrólito básico en el mantenimiento de la presión osmótica. Tan pronto tiene lugar un déficit de ingestión o una pérdida extrarrenal de sodio, de inmediato deja de eliminarse por la orina, lo que refleja la necesidad que tiene el organismo de ahorrarlo.
- Forma parte de los jugos digestivos, especialmente de las secreciones que se producen por debajo del píloro. Por tanto, se pierde en las diarreas junto con el potasio y el bicarbonato, y en menor proporción en los vómitos, donde la pérdida fundamental es de cloro e hidrogeniones.
- Contribuye al mantenimiento del equilibrio acidobásico.
- Interviene, en conjunto con otros electrolitos, en la regulación de la excitabilidad neuromuscular, mientras que el calcio, el magnesio y los hidrogeniones la disminuyen.
- Tiene participación importante en la fisiología del riñón.

Trastornos del agua y del sodio

El agua y el sodio se encuentran relacionados de una forma tan íntima, que por regla general las alteraciones de uno repercuten sobre la del otro. Por esto es prácticamente imposible que se pierda agua sin sodio o viceversa, aunque muchas veces puede haber un franco predominio de la pérdida de un elemento sobre el otro. Otra cuestión importante radica en que son los dos elementos básicos en el mantenimiento del volumen y la osmolaridad extracelular, y dada la íntima relación entre ambos, sus alteraciones ocasionan variaciones en este volumen y esta osmolaridad, que adoptan en la práctica la forma de una hiperosmolaridad o una hiposmolaridad, o una hipovolemia, y se manifiestan a través de una hiponatremia, una hipernatremia, o una depleción mixta de agua y sodio, respectivamente. Por otra parte, algunas veces lo que existe en realidad es un exceso de agua.

Pérdida de agua (deshidratación)

Etiología

Se pierde agua en estos casos:

- Pacientes debilitados u obnubilados a los que no se les aporta el líquido suficiente.
- Diabetes insípida neurogénica o nefrogénica.
- La utilización de diuréticos osmóticos. Al emplearlos se pierde más agua que sales, lo que provoca la hiperosmolaridad.
- Por vía digestiva, por diarreas o fístulas con excesiva eliminación de agua.
- En pacientes con obstrucción intestinal o íleo, pancreatitis o peritonitis, en los que se acumulan grandes cantidades de líquido en el peritoneo o el intestino, no útiles al espacio extracelular (efecto “tercer espacio”).
- Cuando después de sudaciones profusas en que se pierde más agua que sales (el sudor es un líquido hipotónico, sodio igual que 60 mmol/L), ambos se administran en cantidades proporcionales.
- En el posoperatorio y el quemado cuando no se reponen las pérdidas insensibles de líquido.
- Cuando a los pacientes en nutrición enteral se les administran grandes solutos y no suficiente agua. El exceso de solutos en el túbulo renal provoca una poliuria osmótica.
- Coma diabético hiperosmolar no cetósico.
- Otras: insuficiencia suprarrenal, diuresis posdesobstrucción de vías urinarias, fase poliúrica de la insuficiencia renal.

Fisiopatología

La pérdida del agua provoca una hipernatremia relativa y una hipertonía del plasma, lo que provoca que por ósmosis el agua se mueva del espacio intracelular al extracelular, lo que deshidrata las células. Tanto la hipertonía del plasma como la deshidratación celular, desencadenan el mecanismo de la sed.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

La disminución del volumen plasmático circulante por la eliminación del agua, causa un aumento de la aldosterona con mayor reabsorción de sodio, que incrementa la hipertonía, y esta, a su vez, la secreción de hormona antidiurética con mayor reabsorción de agua, y se produce oliguria (Fig. 61.1).

Cuadro clínico

Los síntomas varían según el grado de deshidratación:

- Deshidratación ligera: la pérdida de agua es solamente 2 % del peso corporal. Su único síntoma es la sed.
- Deshidratación moderada: corresponde a un déficit de agua de hasta 6 % del peso corporal. A la sed se añaden la sequedad de la piel y las mucosas y escasa secreción lagrimal y salival, por lo que el paciente habla con dificultad (boca pegajosa). Hay signo del pliegue cutáneo, marcada debilidad y pérdida de peso. Puede haber taquicardia por disminución del volumen plasmático circulante, así como hipertermia por la deshidratación. La oliguria es característica y la orina tiene densidad elevada si la función renal es buena.
- Deshidratación severa: la pérdida de agua es superior al 6 % del peso corporal. A los síntomas anteriores, agravados, se añaden los del sistema nervioso. El paciente presenta trastornos mentales y está agitado, con cambios en la personalidad, a lo que siguen desorientación y delirio, estado de coma posterior y muerte por paro respiratorio.

Exámenes complementarios

- Hematócrito: está aumentado.
- Orina: tiene un peso específico elevado en ausencia de lesión renal.
- Sodio plasmático: permite clasificar la deshidratación en hipertónica (mayor que 150 mmol/L), isotónica (de 130 mmol a 150 mmol/L) o hipotónica (menor que 130 mmol/L).

Tratamiento

Los métodos para restituir la pérdida de agua son varios. A continuación se explican los más recomendables.

En caso de que se disponga de un ionograma, que en modo alguno el médico debe esperar para orientarse ante su paciente e indicar una terapéutica de urgencia, se puede aplicar esta fórmula:

ATC1 · Na1 = ATC2 · Na2

Donde:

ATC1: agua total del cuerpo normal.

Na1: natremia normal.

ATC2: agua que tiene el paciente.

Na2: natremia del paciente.

Por ejemplo: un paciente deshidratado, con 70 kg de peso corporal y 160 mmol/L de sodio plasmático de

$$ATC1 = \frac{70 \cdot 60}{100} = 42\ L$$

ATC1 (42) · Na1 (140) = ATC2 (x) · Na2 (160)

$$ATC2(x) = \frac{42 \cdot 140}{160} = 36{,}7\ L$$

Por lo tanto, 42 – 36,7 = 5,3 L de agua que ha perdido el paciente.

Cuando no se dispone de un ionograma, se pueden utilizar cualquiera de los dos métodos que se explican a continuación.

Uno de estos se basa en el grado de deshidratación. Si solo existe sed (deshidratación ligera), el paciente ha perdido el 2 % de su peso corporal. Así en el caso anterior:

$$\frac{2 \cdot 70}{100} = 1{,}4\ L$$

Cuando hay signos de deshidratación moderada, la pérdida de agua es el 6 % de su peso corporal. Por lo tanto, siguiendo con el mismo paciente:

$$\frac{6 \cdot 70}{100} = 4{,}2\ L$$

Si se trata de una deshidratación severa se calcula entre el 7 % y el 10 % de su peso corporal:

$$\frac{9 \cdot 70}{100} = 6{,}3\ L$$

El otro método muy utilizado en la práctica diaria consiste en calcular la cantidad de agua según el área de superficie corporal del paciente, también partiendo del grado de deshidratación. El área de superficie corporal se obtiene multiplicando el peso en libras del paciente por la constante 0,012. Por ejemplo, un paciente de 150 lb tiene una superficie de 150 · 0,012 = 1,8 m^2:

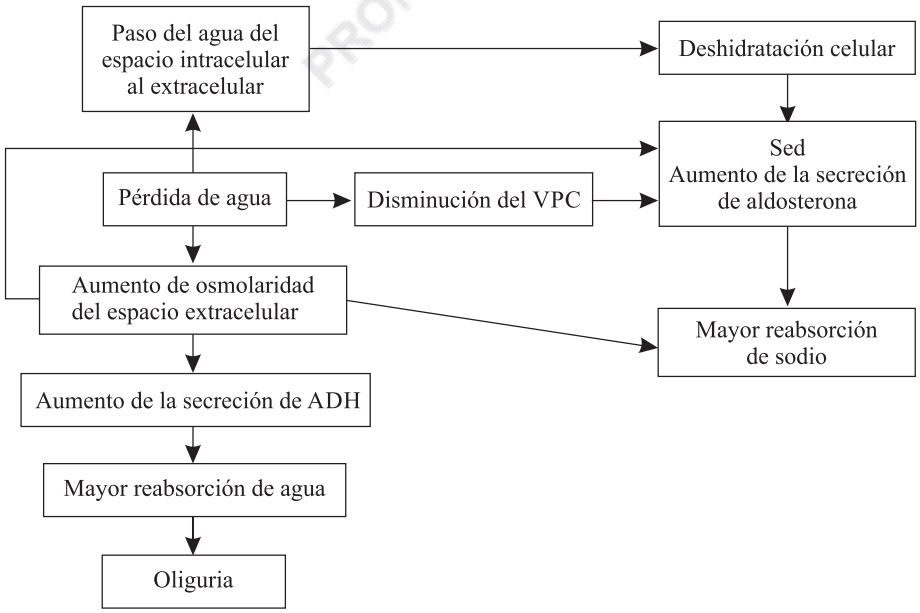


Fig. 61.1. Fisiopatología de la pérdida de agua.

PROHIBIDA LA REPRODUCCIÓN

– Deshidratación ligera: 2 000 mL/m^2.
– Deshidratación moderada: 2 400 mL/m^2.
– Deshidratación severa: 3 200 mL/m^2.

Hipernatremia (hiperosmolaridad)

La hipernatremia (sodio mayor que 150 mmol/L) es la expresión clínica del estado de hiperosmolaridad causada por la pérdida de agua o la ganancia de sodio. De estas causas solo se describe la primera, por ser la más frecuente.

Esta hipernatremia cuando es sintomática, se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad que alcanza del 40 % al 70 %, en dependencia de su magnitud y de la rapidez de su instalación.

Clasificación

Una forma de clasificar las hipernatremias es relacionándolas con el volumen líquido del organismo:

– Hipernatremia normovolémica:
  • Hipodipsia primaria o secundaria por mal funcionamiento del osmostato hipotalámico.
  • Hipernatremia esencial u osmostato reprogramado.
  • Incremento del umbral del osmostato para el mecanismo de la sed (normal: 290 mOsm/L a 295 mOsm/L) y la secreción de arginina-vasopresina (normal: mayor que 280 mOsm/L), pero con respuesta adecuada al estímulo hemodinámico.
  • Incremento de las pérdidas insensibles (fiebre e hiperventilación).
  • Diabetes insípida.
– Hipernatremia hipovolémica (deshidratación hipertónica): son las mismas que se relacionaron anteriormente en la pérdida de agua.
– Hipernatremia hipervolémica (intoxicación por sodio):
  • Administración excesiva de bicarbonato de sodio en el tratamiento de la acidosis metabólica, de solución salina al 3 % durante la reanimación o de cloruro de sodio hipertónico en la hiponatremia.
  • Excepcionalmente en la ingestión de grandes cantidades de sales de sodio.

Resulta conveniente diferenciar entre las causas *agudas* y *crónicas* de hipernatremia. Entre las primeras se encuentran la deprivación de agua, la exposición a cargas de solutos, el coma diabético hiperosmolar y el uso de diuréticos osmóticos. Entre las segundas están la dabetes insípida, el síndrome de Conn y el síndrome de Cushing con tratamiento diurético asociado.

Fisiopatología

En cualquiera de las situaciones mencionadas ocurre un aumento relativo del sodio en los líquidos orgánicos y, por lo tanto, una hipernatremia.

Cuadro clínico

Los síntomas propios de la hipernatremia son inespecíficos y dependen tanto de la propia hipertonicidad (sed intensa sin signo del pliegue cutáneo o este es suculento), como de la rapidez de su instalación. Entre estos predominan los del sistema nervioso central (hiperventilación central, estado mental alterado, náuseas, convulsiones y nistagmo), pero si las manifestaciones de deshidratación neuronal son importantes, pueden ocurrir desgarros vasculares y hemorragias intracraneales. En el caso de hipernatremia crónica el organismo evita la deshidratación neuronal severa mediante la captura de aminoácidos, polioles, metilaminas y otros *osmoles idiogénicos* no bien identificados, que migran al espacio intracelular. Entre los síntomas extracraneales se encuentran la acidosis metabólica, hiperglucemia (por resistencia periférica a la insulina) y mioclonos de los miembros.

Exámenes complementarios

– Sodio plasmático: está elevado por encima de 150 mmol/L.
– Glucemia: puede estar elevada.
– Osmolaridad plasmática: puede medirse mediante un osmómetro o calcularse mediante la fórmula de Nicholson y colaboradores:

$$\text{mOsm/L} = 2 \cdot \text{Na plasmático} + \text{glucemia (mmol/L)}$$

$$\text{mOsm/L} = 2 \cdot \text{Na plasmático} + \frac{\text{glucemia (mg\%)}}{18}$$

O mediante la de Jackson y Forman:

$$\text{mOsm/L} = 2(\text{Na} + \text{K}) + \text{glucemia (mmol/L)} + \text{Urea (mmol/L)}$$

$$\text{mOsm/L} = 2(\text{Na} + \text{K}) + \frac{\text{glucemia (mg\%)}}{18} + \frac{\text{Urea (mg\%)}}{6}$$

Límites de normalidad: 290 mOsm/L a 310 mOsm/L.

La brecha osmolar se calcula mediante:

Brecha osmolar = Osmolaridad medida – Osmolaridad calculada

Límites de normalidad: menor que 10 mOsm/L (5 mOsm/L a 8 mOsm/L).

La osmolaridad aumentada y la brecha osmolar mayor que 10 mOsm/L, permiten identificar otro soluto efectivo en el plasma como el manitol o el glicerol, u otro soluto inefectivo como el etanol, el metanol o el etilenglicol.

Si la función renal es adecuada, el sodio urinario es menor que 10 mmol/L y la osmolaridad urinaria mayor que 700 mOsm/L. Si las pérdidas son de origen renal, el sodio urinario es superior a 20 mmol/L y la osmolaridad urinaria es inapropiadamente baja.

Tratamiento

El tratamiento de la hipernatremia como tal se basa en dos aspectos fundamentales:

– Detener la pérdida de agua mediante el tratamiento de la afectación causal.
– Corregir la depleción de volumen.

Esta última se realiza mediante la vía oral cuando sea factible, o mediante la administración de agua a través de una sonda nasogástrica. En pacientes con íleo paralítico o retención gástrica, puede utilizarse por vía intravenosa solución salina fisiológica al 0,9 % (153 mmol/L de cloro y sodio), que es ligeramente hipertónica con relación al plasma, pero que puede ser hipotónica en relación con el nivel de sodio plasmático que presente el paciente. Otra alternativa es la solución salina al 0,45 % que aporta la mitad de los electrolitos y, por lo tanto, mayor cantidad de agua libre.

La corrección del déficit de agua requiere casi siempre varios días y con una rapidez de infusión que produzca una reducción de la osmolaridad no mayor que 2 mOsm/h, o de 1 mmol/L/h a 1,5 mmol/L/h en las cifras de sodio. Si la corrección se hace con una rapidez mayor que la recomendada, en los estados hiperosmolares crónicos puede provocarse un edema cerebral severo y convulsiones, a consecuencia de la retención líquida por los osmoles idiogénicos intracelulares.

El tratamiento debe tener como objetivo suprimir las manifestaciones clínicas, reducir el nivel de sodio a 148 mmol/L o lograr en 24 h una reducción no mayor que 20 mmol/L a 25 mmol/L en las cifras iniciales.

La cantidad de líquidos que debe administrarse en 24 h para alcanzar estos objetivos, se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Cantidad de líquido (L)} = \text{Peso (kg)} \cdot 0{,}6 \cdot \frac{(\text{Na medido} - 148)}{\text{Na medido}}$$

En el caso de la casi siempre iatrogénica "intoxicación por sodio", la eliminación de este catión puede acelerarse con la administración de furosemida, pero entonces debe incrementarse la administración de líquidos según la respuesta diurética.

El tratamiento dialítico está indicado en las hipernatremias que se acompañan de edema pulmonar o insuficiencia renal.

Hiponatremia (hiposmolaridad)

En clínica se acostumbra utilizar el término *hiponatremia* como sinónimo de pérdida de sodio, cuando en realidad solo expresa una disminución del sodio plasmático en relación con el volumen sanguíneo circulante, mientras que el sodio total del organismo puede estar normal, aumentado o reducido. Es decir, que una cifra disminuida del sodio en el plasma no significa siempre que este elemento se ha perdido, sino que ha variado su proporción en relación con el plasma y el líquido extracelular. Tanto en un caso como en el otro ocurre un estado de hipotonía o hiposmolaridad del plasma.

Se denomina *pseudohiponatremia* a la condición en que las cifras de sodio están disminuidas, pero la osmolaridad medida o calculada resulta normal o elevada.

Causas de seudohiponatremia

- Con osmolaridad plasmática normal:
  - Hiperlipemia.
  - Hiperproteinemia.
- Con osmolaridad plasmática aumentada:
  - Hiperglucemia.
  - Infusión de manitol o glicerol.
  - Contrastes radiográficos (diatrizoato de sodio).

La hiponatremia tiene una prevalencia estimada del 2,5 % y constituye el trastorno electrolítico más observado en la población hospitalaria.

Las situaciones que se acompañan de hiponatremia hipotónica, como expresión clínica del estado de hiposmolaridad, son varias y se pueden agrupar en:

- Hiponatremia hipotónica con sodio total bajo y volumen extracelular disminuido:
  - Pérdida real de sodio.
- Hiponatremia hipotónica con sodio total bajo y volumen extracelular casi normal:
  - Intoxicación aguda por agua.
  - Hiponatremia crónica.
- Hiponatremia hipotónica con sodio total aumentado y volumen extracelular aumentado:
  - Hiponatremia dilucional.

Pérdida real de sodio

Etiología

Por lo general hay pérdida de sodio y agua, pero la de sodio es mucho mayor que la de agua. Son causas frecuentes de eliminación de sodio:

- Vómitos y diarreas, principalmente cuando se ordenan jugos de frutas y refrescos que no contienen sodio, como medida para restituir la pérdida de líquido.
- Sudaciones profusas, particularmente cuando se ingiere mucha agua o refrescos que reponen el líquido, pero no la sal eliminada.
- Por efecto de diuréticos indicados de forma indebida o no controlados.
- Insuficiencia suprarrenal crónica por falta de mineralocorticoides.
- Algunas nefritis, particularmente la que adopta la forma llamada perdedora de sal.

Causas de pérdida real de sodio

- Pérdidas renales:
  - Exceso de diuréticos.
  - Insuficiencia suprarrenal primaria.
  - Nefritis perdedora de sal.
  - Acidosis tubular renal proximal.
- Pérdida extrarrenales:
  - Pérdidas gastrointestinales: vómitos con alcalosis metabólica y diarreas.
  - Quemaduras extensas.
  - Efecto de tercer espacio.
  - Pancreatitis, peritonitis, íleo paralítico, traumatismo muscular.

Por supuesto, la falta de ingestión también puede provocar un cuadro de depleción de sodio.

Fisiopatología

La pérdida de sodio ocasiona disminución de la presión osmótica del plasma, por lo que el agua fluye del espacio extracelular al intracelular y de este modo se equilibran las presiones. Así mismo, esta hipotonicidad del plasma inhibe la secreción de hormona antidiurética y, en consecuencia, aumenta la diuresis. Ambos mecanismos reducen el volumen plasmático circulante hasta niveles de choque en los casos graves.

Esta disminución reduce a su vez la filtración glomerular, con retención de urea. Además, estimula la secreción de aldosterona con mayor reabsorción de sodio.

Cuadro clínico

Los síntomas fundamentales son cefalea, astenia, lasitud, hipotensión postural y cuadro lipotímico. También se presentan calambres musculares y parestesias. Si el cuadro es severo, hay confusión mental. Los síntomas pueden agruparse en tres etapas, según la intensidad de la pérdida de sal:

- Pérdida moderada de sodio (20 g de déficit): el síntoma fundamental es la astenia, que en estos casos adquiere significación diagnóstica. El paciente se encuentra apático y desinteresado, está anoréxico y se queja de una cefalea pulsátil. La sed no es frecuente. Pueden presentarse calambres musculares, sobre todo si se bebe agua.
- Pérdida manifiesta de sodio (35 g de déficit): a los síntomas anteriores se añade una profunda debilidad (lasitud) que domina el cuadro, así como náuseas y vómitos. La cefalea se hace más continua e intensa. Aparecen signos de colapso vascular periférico: taquicardia con pulso débil, desvanecimiento y, sobre todo, hipotensión postural, que al igual que la astenia tiene gran importancia diagnóstica. Desaparece la turgencia de la piel (signo del pliegue cutáneo) porque el líquido intersticial pasa al espacio intracelular.
- Pérdida intensa de sodio (50 g de déficit): se presenta estupor, al que sigue un estado de coma. Hay hipotonía muscular y arreflexia osteotendinosa. Pueden aparecer manifestaciones de déficits neurológicos focales y parálisis seudobulbar. El cuadro de choque es manifiesto.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Exámenes complementarios

- Sodio plasmático: está disminuido por debajo de 130 mmol/L.
- Osmolaridad plasmática: menor de 285 mOsm/L.
- Hematócrito: normal o aumentado.
- Urea: está normal o aumentada según la intensidad del cuadro.
- Orina: hay ausencia de sodio en la orina. Si este es mayor que 20 mmol/L en la orina, el paciente está recibiendo diuréticos, hay una diuresis osmótica, una insuficiencia renal o una bicarbonaturia por alcalosis metabólica.

Tratamiento

Deben incluir el de la noxa causal y el de la hiponatremia. Para la corrección de la hiponatremia se siguen estas recomendaciones, que evitan las complicaciones:

- Los niveles de sodio no deben incrementarse más de 20 mmol/L/h a 25 mmol/L/h por encima de los valores iniciales durante las primeras 48 h del tratamiento.
- No resulta recomendable normalizar los valores de sodio en la fase inicial de la terapéutica. Se establece un valor de sodio de 130 mmol/L como el objetivo que se debe alcanzar.

La concentración plasmática de sodio está influida por varios factores, y por tal motivo, las determinaciones de la natremia no ofrecen necesariamente una información exacta acerca del balance del estado del sodio orgánico. Sin embargo, en la práctica se puede lograr un balance aproximado del sodio que hay que administrar al paciente, restando la cifra de este elemento que tiene en sangre de la cifra normal, y esto da el déficit de sodio por litro. Multiplicando este por el agua total de del cuerpo, se obtiene el déficit total de sodio.

Por ejemplo: un paciente de 70 kg de peso y 120 mmol/L de sodio plasmático:

140 (Na normal) – 120 (Na patológico) = 20 mmol/L.

$$\frac{70 \cdot 60}{100} = 42\ \text{L}$$ de agua corporal

Déficit total de Na = 20 · 42 = 840 mmol

O expresado en miligramos: 840 · 23 = 19 320 mg.

El cálculo se hace con el agua total del cuerpo y no solo con la extracelular, que es donde principalmente está contenido el sodio. Esto se debe al movimiento osmótico del agua hacia las células que provoca la hiponatremia, de manera que si se administra sodio teniendo solo en cuenta el agua extracelular, el nuevo movimiento osmótico hacia fuera de las células, vuelve a diluir el plasma.

Cuando la depleción de sodio va acompañada de pérdida abundante de agua (depleción mixta de agua y sodio), su restitución se hace con solución salina fisiológica al 0,9 %, que contiene 9 g de cloruro de sodio por litro de solución (sodio: 153 mmol/L y cloro: 153 mmol/L). Cuando se trata de una pérdida "pura" de sodio, como es el caso del paciente con una depleción de sodio que se ha tratado incorrectamente con suero glucosado, o cuando por algún motivo (insuficiencia renal aguda) no sea recomendable administrar grandes cantidades de líquido, hay que recurrir a la solución salina al 3 % (150 mL de cloruro de sodio hipertónico al 20 % en 850 mL de agua para inyección, que es igual 513 mmol de sodio en un litro).

La cantidad de solución salina al 3 % necesaria para suministrar la cantidad de sodio calculada es:

$$\text{NaCl 3 \% (mL)} = 1\,000 \cdot \frac{\text{Na calculado (mmol)}}{513}$$

Esta solución debe administrarse a un ritmo de infusión que no aumente el sodio plasmático más de 1 mmol/L/h a 1,5 mmol/L/h.

La administración intravenosa directa de cloruro de sodio hipertónico al 20 % (ámpula de 20 mL con 4 g de cloruro de sodio) cada día tiene menos indicaciones, por no decir ninguna. Su administración en la vena debe ser muy lenta, preferiblemente diluido o con la aplicación simultánea de calor en el sitio de la inyección, pues es muy irritante.

Entre las complicaciones de la corrección intempestiva de la hiponatremia, se encuentra el *síndrome de desmielinización osmótica*, también conocido como *mielinolisis cerebral pontina*. Descrito por Adams y Mancall en 1959, no es hasta 1970 que se establece su relación con la corrección de la hiponatremia. Se presenta más frecuentemente en pacientes alcohólicos y malnutridos, de tres a cinco días después de la corrección de una hiponatremia en la que los valores de sodio plasmático se normalizaron más rápido que lo anteriormente recomendado. Aparecen manifestaciones corticobulbares, corticospinales y cerebrales que llevan al mutismo y la disfasia, así como a la cuadriparesia espástica, la parálisis seudobulbar, el delirio y la muerte. A pesar de que no existe una terapéutica específica para esta, el paciente puede recuperarse, pero con una disfunción neurológica residual que a veces incluye el estado vegetativo persistente.

Hiponatremia dilucional

Para la mayoría de los autores es el tipo más frecuente de hiponatremia que se atiende en las salas de los hospitales. Se manifiesta por lo general en pacientes edematosos (cardiacos, hepáticos y renales) en fase avanzada de la enfermedad, que tienen dificultad para la eliminación de agua y presentan comúnmente un sodio total aumentado. La insuficiencia cardiaca se encuentra entre sus causas más frecuentes.

La fisiopatología de este cuadro no se conoce bien. Parece tratarse de un proceso multifactorial donde la dificultad para la eliminación del agua unida a la sobrehidratación crónica por ingestión libre de líquidos, tiene una gran importancia.

Se ha postulado también que hay una salida del potasio de las células con disminución de la presión osmótica intracelular. Esta disminución provoca la salida del agua de las células hacia el espacio extracelular con la consiguiente hemodilución. A esto se agrega la retención de líquidos por la dificultad que tiene el paciente para eliminarlos, y, además, una mayor liberación de hormona antidiurética causada por la relativa hipertonicidad del espacio extracelular en relación con el intracelular.

Independientemente de las manifestaciones propias de la enfermedad de base (insuficiencia cardiaca y cirrosis hepática), el paciente puede estar asintomático o presentar astenia marcada y síntomas de intoxicación acuosa (letargia, estado confusional, náuseas, vómitos y rara vez convulsiones). Faltan los síntomas de insuficiencia circulatoria periférica característicos de la pérdida real de sodio, aunque están presentes los de la enfermedad de base.

El sodio plasmático está disminuido, a veces marcadamente, sin que aparezcan los síntomas que cabe esperarse ante esta situación (se dice que el osmostato del cuerpo regula la presión osmótica a un nivel inferior al normal, al que el organismo se adapta). Hay ausencia de sodio en la orina.

El tratamiento consiste en disminuir la ingestión de líquidos a menos de un litro diario. Se ha recomendado el manitol como diurético osmótico y los diuréticos de asa (furosemida y bumetanida), porque aumentan el aclaramiento del agua libre. Los corticoides ayudan, como antagonistas de la hormona antidiurética, aunque sus efectos son transitorios. Si hay hipocaliemia, debe corregirse. En los casos severos, un tratamiento depurador extrarrenal puede extraer varios litros de líquido al paciente y resolver transitoriamente la situación. El tratamiento con sodio no está indicado en la hiponatremia dilucional.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Intoxicación acuosa

Se trata de un episodio hipotónico agudo grave que se desarrolla en menos de 24 h de evolución, antes de que ocurra la regulación osmolar del volumen celular. Se presenta en forma iatrógena cuando se suministra agua o soluciones glucosadas sin electrolitos en grandes cantidades, a pacientes que por algún motivo tienen dificultad con la excreción renal de agua.

Existen pocas situaciones clínicas en las que ocurre, como pueden ser la polidipsia sicógena, la insuficiencia de glucocorticoides, el hipotiroidismo, el periodo posoperatorio inmediato, en que suelen concomitar factores como el dolor, las náuseas y la administración de opiáceos, lo que provoca liberación no osmótica de hormona antidiurética, junto a la administración de soluciones hipotónicas, tal como sucede en la resección transuretral de la próstata, la ablación por láser del endometrio y la litotripsia ultrasónica, en las que se requiere de soluciones libres de electrolitos en la irrigación del campo operatorio.

Los pacientes con trastornos siquiátricos se encuentran también en riesgo de hiponatremia aguda, ya que en la neuroquímica del estado sicótico agudo se encuentra el aumento de los niveles de hormona antidiurética. Existen drogas sicotrópicas o no, que también aumentan la liberación de hormona antidiurética en determinados enfermos, o que aumentan la sensibilidad renal a esta:

- Vasopresina.
- Oxitocina.
- Ciclofosfamida.
- Clofibrate.
- Clorpropamida.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa.
- Antidepresivos tricíclicos.
- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Carbamazepina.

Algo similar sucede durante el trabajo de parto y el parto con la administración de oxitocina (que posee actividad de hormona antidiurética), y que puede ser mal indicada en soluciones glucosadas libres de electrolitos.

Los diuréticos del tipo tiazídico en ocasiones desarrollan este cuadro por el mecanismo de depleción de volumen y el estímulo de la hormona antidiurética asociado al mecanismo de la sed, y a una disfunción del segmento diluyente del asa de Henle.

La insuficiencia renal aguda, a causa de la oliguria que la acompaña, es terreno propicio para la instalación de este síndrome.

Esta afección también se observa en la administración exógena de hormona antidiurética, en la ingestión compulsiva de líquidos (agua o cerveza) y en las intoxicaciones hídricas voluntarias.

En el orden fisiopatológico, el exceso de agua disminuye la presión osmótica extracelular, por lo que fluye hacia el interior de las células, las inhibe y equilibra las presiones. El encéfalo se expande hasta los límites de su estuche óseo inextensible, lo que explica los síntomas cerebrales (encefalopatía hiponatrémica). La reducción de la presión osmótica extracelular inhibe la secreción de hormona antidiurética, pero este efecto es contrarrestado bien porque existe una secreción exagerada de esta (posoperatorio), o porque hay una imposibilidad para elaborar orina (insuficiencia renal aguda), de ahí que no ocurra la diuresis necesaria. La expansión del espacio extracelular inhibe la secreción de aldosterona, pero la pérdida de sodio que así tiene lugar no puede arrastrar el correspondiente volumen de agua por las causas antes explicadas.

El examen físico muestra una piel húmeda, con frecuencia edematosa. El paciente presenta cefalea, náusea, vómitos y estertores crepitantes en los pulmones. En los casos severos sudación marcada, lagrimeo, salivación, edema de la conjuntiva ocular e incluso, edema agudo del pulmón. La conducta anormal, que siempre predomina y puede ser el modo de comienzo del cuadro, incluye pérdida de la atención, confusión, somnolencia o gritos y delirio. A veces hay convulsiones.

El sodio plasmático está muy disminuido, tanto más cuanto mayor sea el exceso de agua y la hemodilución. Las cifras por debajo de 120 mmol/L son de mal pronóstico, aunque la gravedad del cuadro suele depender más de la agudeza de su instalación, que de la concentración de sodio en plasma.

La intoxicación hídrica constituye una emergencia médica y tiene una alta mortalidad. Hay que suprimir todo aporte líquido, y en los ancianos y cardiópatas conviene añadir furosemida por vía intravenosa a este tratamiento, para prevenir la sobrecarga de la circulación. Debe suprimirse todo medicamento que actúe como desencadenante. Los métodos de depuración extrarrenal constituyen una medida de gran utilidad, muchas veces salvadora, en la intoxicación acuosa.

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Es causa de hiponatremia muy frecuente en los pacientes hospitalizados y se observa:

- Por secreción persistente de arginina/vasopresina en ausencia de un estímulo fisiológico.
- Por una mayor sensibilidad del tubo colector a la hormona antidiurética.
- Por su producción ectópica (péptidos con actividad antidiurética).

Como consecuencia de esto la excreción de agua libre por el riñón disminuye, lo que propicia que una ingestión normal o limitada de esta dé lugar a la instalación de una progresiva hipotonicidad. El diagnóstico se sospecha ante un paciente normovolémico con una elevada concentración osmótica urinaria (mayor que 100 mOsm/L) portador de una hiponatremia hipotónica (hiponatremia con sodio mayor que 20 mmol/L en orina). Las funciones tiroidea y suprarrenal deben ser normales. Sus causas más frecuentes son:

- Causas pulmonares:
  - Neumonía.
  - Tuberculosis.
  - Aspergiliosis.
  - Asma bronquial grave.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
  - Ventilación mecánica.
- Trastornos del sistema nervioso:
  - Meningoencefalitis.
  - Absceso cerebral.
  - Traumatismo cerebral.
  - Hematoma subdural
  - Hemorragia subaracnoidea.
  - *Delirium tremens.*
  - Hidrocéfalo.
  - Síndrome de Guillain-Barré-Strohl.
  - Trombosis del seno cavernoso.
  - Esclerosis múltiple.
  - Porfiria intermitente aguda.
  - Sicosis aguda.
  - Accidente vascular encefálico.
  - Tumores.
- Tumores:
  - Carcinoma broncogénico.
  - Adenocarcinoma del páncreas y duodeno.
  - Linfoma.
  - Mesotelioma.

- Carcinoma de la vejiga.
- Carcinoma prostático.
- Timoma.

– Medicamentos (además de los que pueden provocar hiponatremia normovolémica):
  - Opiáceos.
  - Anestésicos generales.
  - Barbitúricos.
– Otros:
  - Ventilación a presión positiva.
  - Dolor.
  - Náuseas.
  - Estrés.

A diferencia de lo que sucede en la hiponatremia dilucional los edemas son raros, ya que el líquido retenido se mueve hacia el interior de las células. Es por esto que son comunes la cefalea, astenia, cansancio fácil, anorexia, náuseas, vómitos y trastornos mentales: el paciente puede parecer confuso, agitado o violento. A veces se presentan convulsiones. En el examen físico la piel conserva la turgencia normal y no hay signos de insuficiencia circulatoria periférica. En otras oportunidades el paciente está asintomático.

Además del tratamiento de la enfermedad causal, la medida más eficaz en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética es la restricción de líquidos a menos de un litro diario. Si esto no es bien tolerado, se añade la demeclociclina, que bloquea la reabsorción de agua en el túbulo colector mediada por la arginina/vasopresina. Si es necesario administrar solución salina al 3 % debe hacerse a un ritmo de infusión de 1 mL/kg/h a 2 mL/kg/h, lo que incrementa el sodio en 1 mmol/L/h o 2 mmol/L/h. Con esto es capaz de provocar una sobrecarga aguda de líquidos en el espacio vascular, se acostumbra asociarla a diuréticos de asa como la furosemida.

Depleción mixta de agua y sodio (hipovolemia)

Es el cuadro que con mayor frecuencia se presenta en la práctica y se debe a la pérdida de agua y sodio en similar proporción. Sin embargo, es común que la eliminación de agua supere a la de sodio, ya que la mayoría de las secreciones orgánicas son isotónicas o hipotónicas, y las pérdidas diarias obligatorias que continúan están formadas casi exclusivamente por agua.

Etiología

Son causas de depleción mixta los vómitos, las diarreas, las fístulas gastrointestinales, la obstrucción intestinal y la cetoacidosis diabética. En el caso de la oclusión intestinal, además de los vómitos, se pierde una gran cantidad de líquidos en la luz intestinal (efecto de “tercer espacio”).

Otras causas se encuentran en la sepsis, los quemados, en determinadas dermopatías graves, los politraumatismos, la fascitis necrotizante y la cirrosis hepática.

Fisiopatología

Por las razones antes explicadas, el agua se mueve del espacio intracelular al extracelular con deshidratación celular y reducción del volumen extracelular y del plasma circulante, lo que conduce a un gasto cardíaco disminuido y retención renal de sodio y agua, aunque puede aparecer hiponatremia por liberación no osmógena de hormona antidiurética.

Cuadro clínico

En el cuadro clínico se combinan los síntomas de la pérdida de agua y los de la depleción de sodio, aunque predominan los primeros. Es importante recordar que la hipovolemia no se hace clínicamente manifiesta mientras las reducciones no superen del 10 % al 20 % del volumen intravascular. Son notables la sed, debilidad y sequedad de la piel y mucosas. A medida que disminuye el volumen sanguíneo circulante aparecen taquicardia, hipotensión arterial y otros signos de colapso vascular periférico.

Exámenes complementarios

– Sodio plasmático: está normal o elevado, acorde con la pérdida de agua.
– Hematocrito: se eleva a causa de la hemoconcentración.
– Equilibrio acidobásico: presenta alteraciones según la causa de las pérdidas.
– Urea: puede estar elevada.

Tratamiento

Consiste en la restitución del sodio y el agua perdidos, así como de la regulación de las alteraciones pendientes del equilibrio acidobásico. La restitución del agua se calcula por cualquiera de los métodos ya explicados y se realiza con solución salina al 0,9 %, ya que hay que reponer sodio y agua en forma isotónica. También pueden utilizarse los coloides, tal como se especifica en el capítulo 55 en el epígrafe sobre *shock* hipovolémico.

Según la vía por la que se hayan producido las pérdidas (vómitos y diarreas), se suministran los electrolitos. Por ejemplo, en el caso de las diarreas, generalmente se suministra potasio. Lo mismo se puede decir del equilibrio acidobásico (ver "Capítulo 63. Equilibrio acidobásico").

62

Alteraciones del potasio

El potasio es el más importante de los cationes intracelulares (potasio, 1 mEq = 1 mmol = 39,09 mg) e ingresa en el organismo formando parte de los alimentos en una proporción muy variable. Su ingestión diaria oscila entre 50 mmol y 150 mmol.

La cantidad total de potasio en el organismo es de 3 500 mmol (aproximada-mente 50 mmol/kg de peso corporal) y de este se renueva a diario alrededor del 5 %. Su distribución:

- Células musculares: 3 000 mmol.
- Hematíes: 230 mmol.
- Hígado: 200 mmol.
- Espacio extracelular: 70 mmol.

Como se observa, de esta cantidad solo 70 mmol (2 %) se encuentran en el espacio extracelular; el resto (98 %) está dentro de las células, fundamentalmente en las musculares, que albergan la casi totalidad de este elemento. La elevada concentración intracelular de potasio depende del equilibrio iónico a nivel de la membrana celular por medio de la insulina y la estimulación β-adrenérgica, que activan la bomba de Na^+/K^+, que es un mecanismo activo que remueve de forma constante el sodio de las células y obliga al potasio a entrar en estas. Para la insulina existe un mecanismo de retroalimentación en el que la hipercaliemia aumenta la secreción de insulina y la hipocaliemia la inhibe. Esta retroalimentación no existe para la estimulación beta adrenérgica, pero el beta bloqueo aumenta el potasio sérico y el beta agonismo lo disminuye. La hormona tiroidea estimula la síntesis de la Na^+/K^+-ATPasa, lo que explica la hipopotasemia en casos de hipertiroidismo. La administración de álcali estimula la penetración de potasio a la célula. Al igual que con la insulina, existe un mecanismo de retroalimentación con la aldosterona (potenciada con la angiotensina II), pues la hipercaliemia estimula la secreción de aldosterona y la hipocaliemia la inhibe. En condiciones normales las cifras de potasio intracelular y extracelular son bastante estables, ya que tiene lugar el paso constante de este ion de la célula al espacio extracelular y viceversa.

Las pérdidas de potasio, que por supuesto igualan a los ingresos, se producen principalmente por el riñón (88 % a 92 %), ya que existe un intercambio de sodio por potasio e hidrogeniones (de estos dos últimos, se intercambia con el sodio el que se encuentre en mayores proporciones). El resto se elimina por las heces fecales (8 % a 12 %), aunque, por supuesto, estas últimas pueden aumentar en caso de diarreas. Una cantidad exigua se pierde por el sudor.

Homeostasis del potasio

Esta se logra mediante mecanismos renales y extrarrenales:

- Homeostasis renal del potasio. Está primariamente influida por:
  - La cantidad de potasio ingerido con la dieta y su nivel plasmático, pues estimulan la secreción del catión a nivel de las porciones media y distal del túbulo contorneado distal y de los túbulos colectores.
  - La cantidad de sodio, de aniones pobremente reabsorbibles y de agua transportados a las porciones secretoras de potasio en el riñón, pues al incrementarse aquéllos aumenta la secreción de este.
  - El balance acidobásico.
  - La acción de la aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y la secreción renal de potasio.
- Homeostasis extrarrenal del potasio: se logra mediante:
  - El balance acidobásico.
  - La acción de la insulina, que intensifica la entrada de potasio al interior celular, independientemente de la glucosa.
  - La acción de la aldosterona, que acrecienta la secreción enteral y sudoral de potasio.
  - La actividad simpática adrenérgica, pues los estímulos β2-adrenérgicos aumentan la entrada de potasio a las células.

Funciones del potasio

- Mantiene la osmolaridad intracelular.
- Mantiene la electroneutralidad en virtud de la gran cantidad de proteína intracelular.
- Participa en el funcionamiento adecuado de las enzimas intracelulares.
- Interviene en la conducción del impulso nervioso, tanto en los reflejos voluntarios como involuntarios. Su aumento o disminución inhibe esta conducción.
- Influye en el buen funcionamiento de los músculos esqueléticos.
- Contribuye al mantenimiento del peristaltismo intestinal.
- Posee acción anticurare.
- Influye en el buen funcionamiento del músculo cardiaco. Su aumento provoca paro cardiaco en diástole por reducción de la excitabilidad miocárdica, y su disminución, paro cardiaco en sístole, por incremento de la irritabilidad miocárdica.
- Interviene directamente en el equilibrio acidobásico y en el pH de la sangre, puesto que su disminución extracelular provoca la migración del potasio intracelular al espacio extracelular.

Esto último ocurre mediante un intercambio con los hidrogeniones, que a su vez escapan del espacio extracelular hacia el

interior de las células, lo que ocasiona una alcalosis extracelular que siempre va unida a la hipocaliemia.

Por otra parte, la alcalosis extracelular se acompaña de hipocaliemia porque en este caso los hidrogeniones migran de las células al espacio extracelular para corregir la deficiencia, y el potasio va de este hacia el interior de las células. En el primer caso la orina es neutra o ácida, mientras que en el segundo es alcalina.

Por el contrario, la acidosis por ácidos inorgánicos y en menor grado la orgánica, se acompañan de hipercaliemia, puesto que los hidrogeniones migran hacia el interior de las células mediante un intercambio con el potasio intracelular; a continuación se exponen los mecanismos antes expresados:

Espacio extracelular	Espacio intracelular	Luz tubular (orina)	pH
Acidosis	$\rightarrow H^+$	$\rightarrow H^+$	↓
(exceso de H^+)	$\leftarrow K^+$	$\leftarrow Na^+$	
Alcalosis	$\leftarrow H^+$	$\leftarrow Na^+$	↑
(déficit de H^+)	$\rightarrow K^+$	$\rightarrow K^+$	
Hipocaliemia	$\leftarrow K^+$	$\leftarrow Na^+$	↓
(déficit de K^+)	$\rightarrow H^+$	$\rightarrow H^+$	

La concentración del potasio extracelular puede estar normal o elevada en presencia de una depleción potásica si esta se acompaña de una reducción del volumen extracelular como, por ejemplo, en la cetoacidosis diabética o en otras deshidrataciones. Por el contrario, en el caso de una sobrehidratación, el potasio sérico está disminuido, aun cuando sus cantidades se encuentren elevadas. Todo esto confirma que la medición del potasio sérico tiene un valor relativo en los procesos patológicos.

Una depleción del potasio corporal total de 200 mmol a 400 mmol reduce su concentración sérica en 1 mmol/L, mientras que el exceso de 100 mmol a 200 mmol la incrementa en 1 mmol/L.

Hipercaliemia

Se define como un valor plasmático de potasio superior a 5,5 mmol/L, se clasifica como moderada la hipercaliemia de 5,5 mmol/L a 6,0 mmol/L; grave, la hipercaliemia entre 6,1 mmol/L y 7,0 mmol/L, y muy grave, la superior a 7,0 mmol/L. Un informe de laboratorio con un valor aislado que supera el límite en ausencia de factores de riesgo o de manifestaciones clínicas, debe hacernos repetir el examen complementario y descartar las causas de *seudohipercaliemia*).

Causas de hipercaliemia

1. Seudohipercaliemia:
   a) Muestra de sangre hemolizada (20 % de los casos de potasio elevado).
   b) Leucocitosis severa: mayor que $50 \cdot 10^9$/L a $100 \cdot 10^9$/L (50 000/mm^3 a 100 000/mm^3).
   c) Trombocitosis: mayor que $1\,000 \cdot 10^9$/L (1 000 000/mm^3).
   d) Trastornos genéticos poco frecuentes (seudohiperpotasemia familiar).
2. Disminución de la eliminación de la carga de potasio:
   a) Filtrado glomerular disminuido (5 mL/min a 10 mL/min).
   b) Insuficiencia renal aguda y crónica.
3. Disminución de la actividad de mineralocorticoides: hipoaldosteronismo:
   a) Con bajos niveles de renina (hipoaldosteronismo hiporreninémico):
      – Nefritis intersticial.
      – Uropatía obstructiva.
      – Lupus eritematoso sistémico.
      – Amiloidosis.
      – Drogas antinflamatorias no esteroideas.
   b) Con altos niveles de renina (hipoaldosteronismo hiperreninémico):
      – Insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison).
      – Heparina, bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina.
4. Resistencia orgánica final a aldosterona (aldosterona normal o elevada):
   a) Anemia de células falciforme (sicklemia).
   b) Lupus eritematoso sistémico.
   c) Uropatía obstructiva.
   d) Trasplante.
   e) Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona).
5. Bloqueo de los canales de sodio:
   a) Diuréticos ahorradores de potasio (amiloride y triamterene).
   b) Litio y trimetoprim (bloquea reabsorción de sodio).
   c) Pentamidina, antiinflamatorios no esteroideos y ciclosporina (bloquea reabsorción de sodio).
6. Incremento de los aportes de potasio:
   a) Suplementos de potasio.
   b) Sustitutos de la sal dietética.
   c) Transfusiones masivas de sangre.
   d) Quemaduras extensas.
7. Desvío transcelular del potasio:
   a) Deficiencia de insulina.
   b) Rabdomiólisis/catabolismo hístico aumentado.
   c) Ejercicio intenso.
   d) Acidosis.
   e) Necrosis celular (hemólisis aguda, transfusión de sangre hemolizada, quimioterapia de la leucosis, gangrena).
   f) Parálisis periódica hipercaliémica.
   g) Drogas:
      – Uso de betabloqueadores.
      – Toxicidad por digital.
      – Succinilcolina.

Etiología

Los factores responsables de la hipercaliemia son:

– Excreción renal disminuida: es la causa más frecuente, con cifras de diuresis superiores a 600 mL/24 h y en ausencia de otras causas de aumento del potasio, el riñón puede mantener cifras de caliemia normales.
– Salida del potasio intracelular: la salida exagerada del potasio de la célula se observa en la evolución de los procesos donde existe gran catabolia celular (sepsis), en la anoxia, la acidosis y en las grandes destrucciones de tejidos (quemaduras y aplastamientos).
– Carga excesiva de potasio: cuando el ingreso de potasio al organismo supera sus posibilidades de excreción. Es una causa rara de la enfermedad.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la hipercaliemia son escasas a menos que sea severa. Por lo general comienza por debilidad muscular y trastornos en la conducción cardiaca, por lo que su diagnóstico depende más de su determinación sérica (ionograma) y del electrocardiograma. La debilidad muscular habitualmente comienza por los miembros inferiores y se extiende luego a los superiores. Algunos pacientes refieren disnea, por debilidad de los músculos respiratorios. Si la hipercaliemia es severa puede presentarse una parálisis flácida, aunque en las de instalación rápida se han notificado manifestaciones musculares tetánicas. La parálisis no ocurre de forma habitual en los músculos inervados por los pares craneales.

El signo eléctrico más precoz de la hipercaliemia es la aparición de ondas T altas, estrechas y simétricas en las derivaciones precordiales, a lo que le sigue el acortamiento del intervalo QT (Fig. 62.1). Más tarde surge una prolongación del QRS y del intervalo PR, disminuyen de amplitud las ondas P y R, se profundiza la onda S y se deprime el segmento ST. Finalmente, la onda P se reduce hasta desaparecer, se presenta un ritmo de la unión con arritmia total, y el complejo QRS se deforma hasta quedar sustituido por una onda sinusoidal continua, que anuncia el paro cardiaco por fibrilación ventricular.

Algunos dividen los signos electrocardiográficos de la hipercalemia en: mínimos, cuando los valores entre 5,5 mmol/L a 6,5 mmol/L provocan alteraciones menores; moderados, 6,6 mmol/L a 8,0 mmol/L con presencia de ondas T picudas al electrocardiograma, y severos, superiores a 8,0 mmol/L o con cualquier grado de ensanchamiento del complejo QRS, bloqueo aurículoventricular o disritmia ventricular.

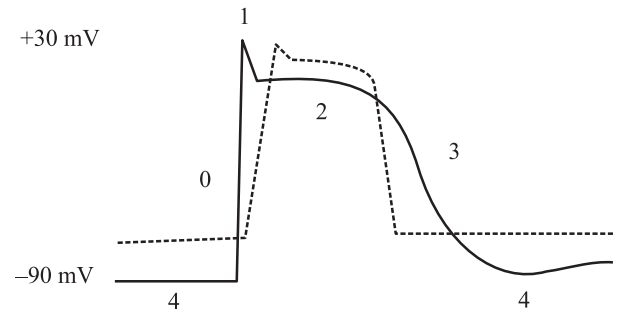


Fig. 62.1. Potencial de acción normal (línea sólida) y en hipercaliemia (línea interrumpida). Las fases del potencial de acción están numeradas en el potencial de acción normal. Se nota la disminución del potencial de acción y de su fase cero en la hipercalemia. Las fases 2 y 3 del potencial tienen mayor pendiente en la hipercalemia que en el potencial normal.

Estos cambios eléctricos no resultan solo del aumento del potasio, sino también de la interacción de los iones de sodio, calcio, magnesio e hidrógeno, ya que los dos primeros actúan como antagonistas del potasio y los dos últimos, como favorecedores de su acción. La precocidad en la aparición de estos cambios electrocardiográficos depende de cada persona, pero se observan raras veces con un potasio menor de 6 mmol/L, y frecuentemente cuando el nivel de potasio es mayor de 8 mmol/L (Fig. 62.2).

Tratamiento

El tratamiento de la hipercaliemia comprende varias medidas que buscan incrementar su entrada a la célula o aumentar su excreción por vía renal o extrarrenal (Tabla 62.1). Muchos recomiendan comenzarlo si existen alteraciones electrocardiográficas o si se encuentra en niveles superiores a 6,5 mmol/L. Por supuesto, los focos de necrosis, sepsis, condiciones de anoxia, entre otros, así como otras causas de hipercaliemia que pueden estar presentes, deben ser eliminadas al mismo tiempo que se aplica el tratamiento específico, que se puede sistematizar de esta forma:

- Suprimir el potasio y evitar su ingestión: la falta de sodio en la dieta, las sales potásicas de la penicilina y el potasio de la nutrición parenteral, no deben ser olvidados.
- Antagonizar la cardiotoxicidad del potasio: cloruro de calcio al 10 % (1 ámpula) o gluconato de calcio al 10 %, intravenoso lento, 20 mL de la solución cada 2 h o 4 h; actúan de inmediato y sus efectos duran de 20 min a 30 min. Se prefiere el gluconato para evitar la necrosis de la piel por extravasación del cloruro. Puede precipitar una arritmia grave si el paciente se encuentra en intoxicación digitálica, o una asistolia si se administra rápidamente. El cloruro de calcio debe administrarse siempre diluido ya que triplica el calcio aportado por el gluconato y debe evitarse su toxicidad.
- Introducir el potasio en la célula:
  - Bicarbonato de sodio: 100 mmol a 300 mmol por vía intravenosa en un periodo de 15 min a 2 h, logran disminuir las cifras séricas de potasio y la acidosis que la acompaña. Sus efectos comienzan a los 20 min de su administración. Se utiliza si existe una acidemia severa u otra causa para su uso, como la sobredosis de barbitúricos o antidepresivos tricíclicos. Algunos cuestionan su empleo por la hipertonicidad que puede provocar.
  - Cloruro de sodio hipertónico: se puede utilizar como bolo intravenoso, pero aplicando las medidas recomendadas en el tema de hiponatremia. También es capaz de causar hipertonicidad.



Fig. 62.2. Electrocardiograma que demuestra algunos cambios por hipercalemia. Las ondas T simétricas, picudas, de base estrecha, el QRS de duración prolongada y un intervalo PR prolongado en relación con otro anterior.

- Insulina simple (10 U): disuelta en un ámpula de dextrosa al 50 % para evitar la hipoglucemia, intravenosa, en bolo. La dextrosa al 30 % (500 mL) con 1 U o 2 U de insulina simple añadidas por cada 10 g de glucosa (15 U a 30 U), constituye una alternativa.
- Salbutamol o slbuterol en aerosol (10 mg) o intravenosa (0,5 mg): por su acción β2 estimulante, facilita la entrada rápida del potasio al interior de la célula. Deben vigilarse las taquiarritmias o la angina por su empleo.

– Aumentar la excreción de potasio:
  - Furosemida u otro diurético de asa: resultan útiles si se logra obtener diuresis.
  - Resinas de intercambio catiónico oral o rectal: intercambian potasio por sodio, aluminio, calcio, entre otros, a razón de 1 mmol de potasio por gramo de la sal. Vía oral: 15 mg a 20 mg de kayexalate, 10 mL de sorbitol y 50 mL a 80 mL de agua. Administrar cada 2 h hasta un máximo de cinco dosis.
  - Enemas: 45 g a 60 g de kayexalate en 100 mL de dextrosa al 5 % o sorbitol al 10 %, para retener durante 30 min, cada 4 h a 6 h. No utilizar en pacientes en el posoperatorio, particularmente en inmunosuprimidos por trasplante renal, porque es causa de perforación intestinal.
  - Tratamiento dialítico: la diálisis peritoneal constituye un tratamiento efectivo en la remoción del potasio, aunque la hemodiálisis es más eficiente.
– Evitar la recurrencia de la hipercaliemia buscando el trastorno subyacente y eliminar cualquier factor que la predisponga.

Hipocaliemia

Se define como la concentración sérica de potasio menor de 3,5 mmol/L; se clasifica como moderada la hipocaliemia de 3,5 mmol/L a 3,1 mmol/L; importante, la hipocaliemia de 3,0 a 2,5 y grave, la inferior a 2,5 mmol/L. La concentración de potasio puede disminuir, independientemente de que sus cifras corporales sean normales, estén aumentadas o reducidas.

Cuando el potasio total corporal está normal o aumentado y existe una hipocaliemia, esta se debe a una dilución del espacio extracelular (hipocaliemia dilucional) o a la penetración de este catión en las células; pero cuando las cifras están disminuidas, existe una pérdida de este elemento, y es el caso al que se hace referencia.

Causas de hipocaliemia

– Déficit de ingestión:
  - Inanición o anorexia nerviosa.
  - Dietas de "té y tostadas".
  - Alcoholismo.
  - Geofagia.
– Pérdidas gastrointestinales:
  - Diarreas o el abuso de laxantes.
  - Pérdida de jugo gástrico (vómitos y aspiración nasogástrica continua).
  - Fístulas (biliar, pancreática, yeyunal, ileal y gastrocólica).
  - Adenoma velloso.
  - Tumor de células insulares no secretor de insulina.
  - Resinas de intercambio catiónico.
– Pérdidas renales:
  - Administración de diuréticos y diuresis osmótica (manitol y cetoacidosis diabética).
  - Drogas (salbutamol, anfotericin B, carbenicilina, ticarcilina y cisplatino).
  - Alcalosis metabólica (poca disponibilidad de hidrogeniones para el intercambio catiónico).
  - Síndromes por aumento de corticoides (Cushing y Conn, tratamiento esteroideo).
  - Enfermedades renales primarias (síndrome de Fanconi, pielonefritis crónica, acidosis renal tubular).
  - Acidosis tubular renal y síndrome de Batter.
– Otras:
  - Hipersecreción de insulina. Aumenta la entrada de potasio a la célula (nutrición parenteral).
  - Leucemia y tratamiento de la anemia megaloblástica por la incorporación del potasio a las nuevas células que irrumpen a la sangre.
  - Parálisis periódica hipocaliémica o tirotóxica.
  - Hipomagnesemia.

Cuadro clínico

La hipocaliemia provoca alteraciones en los músculos lisos y esqueléticos, la conducción cardiaca y la función renal:

– Cardiaco:
  - Disrritmias.
  - Trastornos de la conducción.
  - Aumento de la probabilidad de arritmias por digital.

Tabla 62.1. Tratamiento de la hipercaliemia

Medicamento	Dosis y vía	Comienzo	Duración
Estabilizadores de membrana			
Gluconato de calcio	10 mL de solución al 10 %. Puede repetirse una vez en 5-10 min	1-3 min	20-60 min
Desvío intracelular del potasio			
Insulina simple y glucosa	10 U intravenosa con 50 mL de solución de dextrosa al 50% (considere continuar con infusión de dextrosa al 10 %, 50 mL/h) o 10 U en 500 mL de dextrosa al 10 % en 1 h	10-20 min	2-4 h
Salbutamol (nebulizado)	10-20 mg en 4 mL de solución salina al 0,9 % nebulizado en 20 min	20-30 min	2-4 h
Bicarbonato de sodio	50-100 mEq intravenosa en 5 min	< 30 min	1-2 h
Eliminación del potasio			
Kayexalato	30 g por vía oral, 50 g por vía rectal	≈ 2 h (vía oral) ≈ 1 h (vía rectal)	-
Furosemida	20-40 mg intravenosa	30-60 min	-
Hemodiálisis	-	min	-

– Músculo esquelético:
  • Debilidad.
  • Parálisis.
  • Rabdomiólisis.
  • Fasciculación y tetania.
– Gastrointestinal:
  • Íleo paralítico.
– Renal:
  • Diabetes insípida nefrogénica.
  • Alcalosis metabólica.

Desde el punto de vista neuromuscular, las manifestaciones más llamativas son la parálisis flácida de los músculos esqueléticos y la falta de tono de la musculatura lisa. Esto se traduce por debilidad, parálisis e insuficiencia respiratoria, así como por la disminución de la motilidad intestinal, que puede llegar al íleo paralítico.

También puede ocurrir insulinorresistencia y reducción de la liberación de insulina, que se expresan como una intolerancia a la glucosa.

En el sistema cardiovascular aumenta la sensibilidad a los digitálicos, facilita la aparición de arritmias graves y en el 50 % de los casos tienen lugar manifestaciones electrocardiográficas:
– Aumento de la amplitud de la onda P.
– Intervalo PR prolongado.
– Intervalo QT prolongado aparentemente.
– Reducción de la amplitud de la onda T.
– Inversión de la onda T.
– Depresión del segmento ST.
– Presencia de ondas U.

A nivel renal es característico un estado poliúrico por pérdida de la capacidad concentradora de orina, que en los primeros momentos no tiene traducción histológica, o sea, que las alteraciones renales iniciales de la pérdida de potasio son de carácter funcional. Posteriormente, al mantenerse el cuadro, aparecen lesiones de vacuolización del citoplasma de las células tubulares proximales, que permiten sustentar el diagnóstico de nefropatía caliopénica. También se altera la reabsorción del magnesio.

La pérdida de potasio provoca una alcalosis metabólica por redistribución de los hidrogeniones hacia las células, para ocupar el lugar del potasio, en virtud de la electroneutralidad de los compartimientos.

Diagnóstico etiológico de la hipocaliemia

Existe un enfoque diagnóstico de la etiología de la hipocaliemia (Tabla 62.2).

Tratamiento

El tratamiento de la hipocaliemia comprende no solo la reposición de las pérdidas, sino también la eliminación de la causa que le dio origen. Se ha calculado que en un adulto promedio la disminución de 0,3 mmol/L de potasio sérico se corresponde con una pérdida de 100 mmol de las reservas totales del organismo, por lo que la hipocaliemia casi siempre indica una gran pérdida de estas reservas.

El potasio administrado se distribuye rápidamente en el espacio extracelular, lo que hace que entren en acción los mecanismos homeostáticos que protegen contra la hipercaliemia. Si se administra el potasio muy de prisa, esto supera la capacidad de los mecanismos homeostáticos y ocurre una hipercaliemia. Es por esto que, siempre que sea posible, la restitución del potasio se hace por la vía oral y durante varios días, de preferencia con una sal que contenga 2 g por cucharada de 15 mL (13,3 g de cloruro de potasio en 100 mL del solvente), de la que se administran 6 g al día. Debe considerarse el uso de diuréticos ahorradores de potasio si con estas medidas no se resuelve el problema (Tabla 62.3).

El tratamiento de urgencia de la hipocaliemia está en función del tipo de paciente:

Tabla 62.2. Enfoque diagnóstico de la etiología de la hipocaliemia

Alteraciones de laboratorio	Etiología
Hipocaliemia y equilibrio acidobásico normal con potasio urinario/ creatinina urinaria menor que 2	Desvío transcelular (por ejemplo, parálisis tirotóxica periódica y parálisis periódica familiar)
Hipocaliemia, acidosis metabólica con brecha aniónica normal y sodio urinario más potasio urinario menos cloro urinario mayor o igual que –10	Pérdida gastrointestinal de potasio (por ejemplo, diarrea u otro fluido intestinal rico en bicarbonato)
Hipocaliemia, acidosis metabólica con brecha aniónica normal y sodio urinario más potasio urinario menos cloro urinario menor o igual que –10 con potasio urinario/creatinina urinaria mayor que 2	Pérdida de potasio mediada por riñón debido a acidosis tubular renal, acidosis tubular renal inducida por drogas o diversión ureteral
Hipocaliemia, alcalosis metabólica y cloro urinario menor que 20 mmol/L	Pérdida gastrointestinal de potasio por vómitos o aspiración nasogástrica Diuréticos (cloro urinario medida después de resuelto el efecto diurético)
Hipocaliemia, alcalosis metabólica y cloro urinario mayor que 20 mmol/L	Diuréticos (cloro urinario medida durante el efecto diurético) Efecto mineralocorticoide aumentado

Tabla 62.3. Tratamiento de la hipocaliemia

Fórmula	Dosis y vía	Indicación
Cloruro de potasio oral (fórmulas múltiples)	20-80 mmol/día en dosis divididas	No corrección de urgencia o mantenimiento
Líquido oral de potasio	40-60 mmol/dosis: el potasio sérico debe seguirse para determinar su intervalo	De rápido aumento en pacientes que requieren una urgente pero no una corrección emergente
Cloruro de potasio intravenoso	20-40 mmol/h: el cloruro de potasio debe reevaluarse a los 60 mmol recibidos	Los pacientes con síntomas severos (por ejemplo, manifestaciones musculares o al electrocardiograma), o es menor que 2 mmol/L, o son incapaces de tolerar dosis orales

– No diabético:
  • Función renal normal: 0,6 mmol/kg/h de cloruro de potasio por vía intravenosa.
  • Insuficiencia renal: 0,3 mmol/kg/h de cloruro de potasio por vía intravenosa.
– Diabético:
  • Función renal normal: 0,2 mmol/kg/h de cloruro de potasio por vía intravenosa.
  • Insuficiencia renal: 0,1 mmol/kg/h de cloruro de potasio por vía intravenosa.

Se debe usar este protocolo de tratamiento:

– Añadir el potasio calculado a una solución salina al 0,9 %.
– Administrarlo en 1 h o 2 h.
– Monitorizar el electrocardiograma.
– Al administrar 60 mmol de potasio o finalizar la infusión, chequear nuevamente el valor plasmático de potasio.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

63

Equilibrio acidobásico

Antes de emprender el estudio del equilibrio acidobásico y sus alteraciones, es necesario precisar algunos conceptos que son fundamentales para su comprensión.

Ácido y base

Un *ácido* es una sustancia que puede donar iones hidrógeno (H^+), como el ácido clorhídrico (HCl), que al disolverse se disocia en Cl^- e H^+.

Una *base* es una sustancia que puede aceptar iones hidrógeno, como el amoniaco (NH_3), que al captar un H^+ se transforma en el radical amonio (NH_4). Son también bases las sustancias que pueden liberar radicales hidroxilos (OH^-) como el hidróxido de sodio (NaOH), ya que estos captan los H^+ y forman agua (H_2O).

La vieja terminología clínica que considera a los cationes como bases y a los aniones como ácidos no tiene razón de ser, pues solo es producto de un accidente histórico y no se ajusta a la verdad.

Ácido fuerte y ácido débil

Cuando un ácido se disuelve en un líquido, inmediatamente se disocia en sus iones constituyentes, aunque la intensidad de esta disociación varía de un ácido a otro.

Si a un recipiente que contiene agua se le añade una cantidad de HCl este se ioniza casi totalmente, y en la solución se encuentra mucho más en forma de iones hidrógeno y cloro que de ácido o moléculas enteras. O sea, que el HCl en solución libera una gran cantidad de H^+ y acidifica intensamente el medio, por eso se dice que es un ácido fuerte (Fig. 63.1).

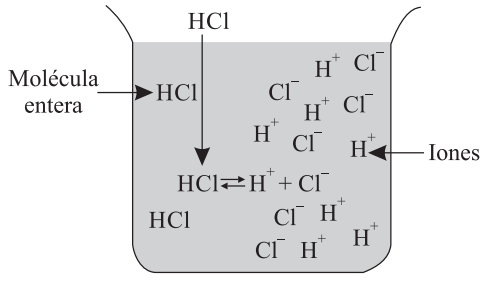


Fig. 63.1. Solución de HCl en agua. El ácido se disocia casi totalmente en sus constituyentes.

En cambio, si se disuelve otro tipo de ácido como el carbónico (H_2CO_3), este se ioniza débilmente; es decir, permanece casi todo en la solución en forma de ácido o moléculas enteras (H_2CO_3) y muy poco en forma de iones bicarbonato (HCO_3^-) e hidrógeno (H^+). En resumen, el H_2CO_3 en solución libera pocos H^+, por esto solo acidifica el medio de manera débil y se le cataloga como un ácido débil (Fig. 63.2).

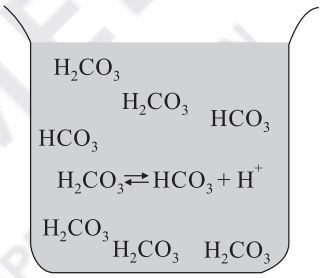


Fig. 63.2. Solución de H_2CO_3 en agua. El ácido se disocia parcialmente en sus constituyentes.

Constante de disociación

Cuando un ácido se ioniza, sus elementos constituyentes tienden de nuevo a unirse, como si una fuerza los separara y otra tratara de reunirlos. Por esto, la reacción química de un ácido cualquiera (HA) se expresa siempre con flechas en ambos sentidos:

$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$

Cuando se trata de un ácido fuerte como el HCl, la velocidad con que sus elementos constituyentes se disocian es superior a la velocidad con que se vuelven a reunir, por lo que en un momento dado de la reacción existirán mucho más moléculas del ácido disociadas que enteras. Lo contrario ocurre en el caso de un ácido débil como el H_2CO_3.

A medida que un ácido se va ionizando, disminuye la velocidad de separación de sus iones. Igualmente, en tanto que los iones se reúnen de nuevo para reconstituir el ácido, la velocidad es menor. Llega un momento en que las velocidades se igualan y se establece un equilibrio entre la cantidad de ácido entero y ácido ionizado. En este momento existe una proporción entre el ácido entero y el ionizado, que es siempre una cantidad propia y constante para cada sustancia llamada *constante de disociación*, expresada por la letra K, seguida por la fórmula química del elemento en cuestión en forma de subíndice, e igual al producto de los iones disociados partido por el ácido entero:

$$K_{HA} = \frac{H \cdot A}{HA}$$

Así, K_{H2CO3} significa constante de disociación del ácido carbónico.

Ley de acción de masas

Esta ley establece que la velocidad con que se realiza una reacción química es proporcional a la masa activa o concentración de las sustancias que reaccionan. La concentración de una sustancia se representa por medio de corchetes [ ]. Por esto, si en la reacción en equilibrio:

$[HCl] \leftrightarrow [H^+] + [Cl^-]$

se añade una nueva cantidad de HCl la reacción se desplaza hacia la derecha:

HCl añadido
↓
$[HCl] \rightarrow [H^+] + [Cl^-]$

hasta encontrar un nuevo equilibrio en que hay una mayor cantidad de HCl entero y también de H^+ y Cl^-, aunque guardando la misma proporción entre ácido entero y disociado que al inicio.

Si lo que se añade es H^+, la reacción se desplaza hacia la izquierda:

H^+ añadido
↓
$[HCl] \leftarrow [H^+] + [Cl^-]$

también hasta encontrar un nuevo equilibrio como en el caso anterior.

Si en vez de añadir nuevos iones hidrógeno, estos se sustraen, entonces la reacción se desplaza hacia la derecha:

$[HCl] \rightarrow [H^+]$ sustraído $+ [Cl^-]$
↓

hasta encontrar un nuevo equilibrio.

Es decir, que cuando se añade un elemento la reacción se desplaza hacia el lado opuesto, pero cuando se sustrae, entonces el desplazamiento de la reacción es hacia el mismo lado de la sustracción.

El pH del agua

El agua contiene la misma cantidad de H^+ que de OH^- por lo que es neutra. Además, la mayor parte de sus moléculas se encuentran enteras y a la temperatura ambiente solo están disociadas 0,0000001 Eq/L (Fig. 63.3).

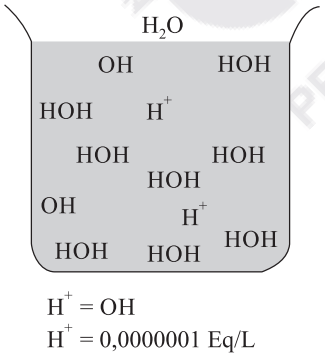


Fig. 63.3. Representación química del agua contenida en un recipiente.

La concentración de H^+ libres o disociados es la que determina la acidez de una solución, por lo que para expresar la acidez del agua hay que decir que tiene una concentración de H^+ libres de 0,0000001 Eq/L, y lo mismo se aplica a cualquier otro líquido. Dado que bastan cantidades ínfimas de H^+ libres para acidificar una solución, el grado de acidez de cualquier líquido tiene que ser expresado siempre en cifras decimales muy largas, para evitar esto, Sorensen introdujo en 1909 el símbolo pH.

El pH es el logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones. Como el logaritmo de un número dado es el exponente al que hay que elevar un número base (10) para obtener dicho número dado, y en este caso el número dado 0,0000001 es igual a 10^{-7}. El logaritmo de 0,0000001 es –7. Puesto que el símbolo pH expresa un logaritmo negativo o invertido, el pH del agua es 7.

Al ser neutra el agua, todo líquido que contenga una mayor concentración de hidrogeniones que esta, es un ácido y tiene un pH inferior a 7. Las bases tienen una menor concentración de H^+ que el agua y un pH superior a 7.

Efectos de la adición de un ácido fuerte al agua y al plasma

Si a un recipiente que contiene 100 mol de agua se le "conecta" un potenciómetro (equipo que determina el pH), este marcara un pH 7 que representa una concentración de H^+ libres de 0,000 000 1 Eq/L (Fig. 63.4).

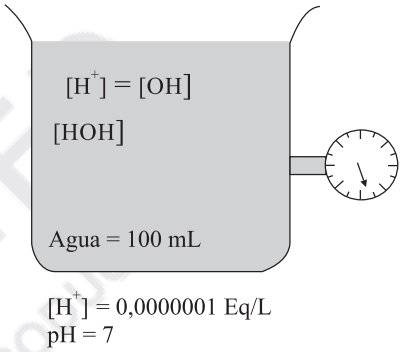


Fig. 63.4. Concentración hidrogeniónica del agua.

Si al recipiente que contiene agua se le añade HCl, este se ioniza intensamente por ser un ácido fuerte, y al sumarse una gran cantidad de H^+ libres al agua, aumenta la concentración inicial de estos de 0,0000001 Eq/L a 0,01 Eq/L y disminuye el pH desde 7 hasta 2. En resumen, el líquido se acidifica intensa y bruscamente (Fig. 63.5).

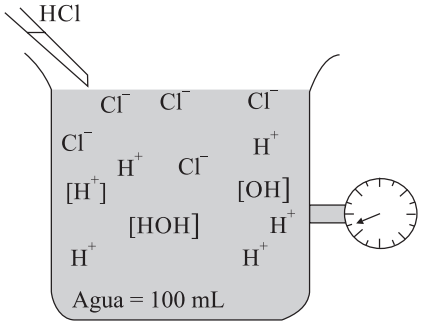


Fig. 63.5. Efectos de la adición de HCl al agua, ácido fuerte que se disocia casi totalmente. El pH disminuye intensamente de 7 a 2.

Si se repite el experimento, pero utilizando plasma en lugar de agua en una campana cerrada (para que no se escape el CO_2 disuelto) a la que se conectan un manómetro y un potenciómetro, este marca 7,4, que es el pH normal del plasma, y aquel 3 vol% de CO_2 (Fig. 63.6), que es la cantidad de este gas disuelto en 100 mL de plasma (CO_2 en plasma venoso 1,35 mEq/L o 3 vol%).

Si se añade la misma cantidad de HCl que en el ejemplo de la figura 63.5, el manómetro, que marcaba 3 vol% de CO_2, ahora registra 63, y el potenciómetro, que en el caso del agua había marcado un descenso del pH desde 7 hasta 2, ahora solo indica una disminución de 7,4 a 7,1 (Fig. 63.7).

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

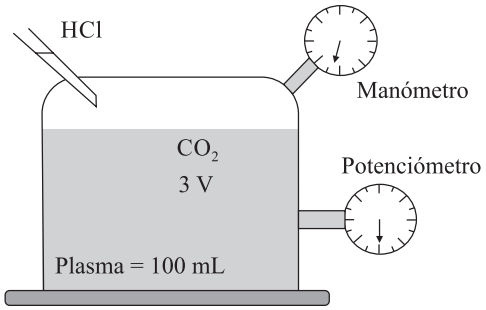


Fig. 63.6. Plasma recogido en una campana. El pH (7,4) y el CO_2 (3 vol%) son normales.

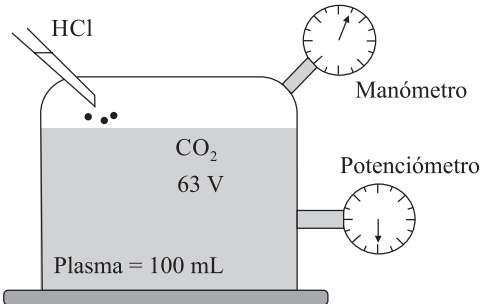


Fig. 63.7. Efectos de la adición de HCl al plasma. El pH también desciende, pero solo de 7,4 a 7,1 y el CO_2 aumenta de 3 a 63 vol%.

El HCl, al ser añadido al plasma, reacciona con el bicarbonato de sodio ($NaCO_3H$) que normalmente este contiene, con este resultado:

$$HCl + NaCO_3H \rightarrow NaCl + H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$$

En esta reacción, cada miliequivalente de $NaCO_3H$ origina igual cantidad de H_2CO_3 y cada miliequivalente de H_2CO_3 que se forma, se transforma en la misma cantidad de CO_2.

Puesto que la cifra normal de $NaCO_3H$ en el plasma es de 27 mEq/L o 60 vol% la cantidad de CO_2 que se produce en esta reacción es de 60 vol% que añadidos a los 3 vol% iniciales, constituyen los 63 V que ahora registra el manómetro.

Por otra parte, el HCl, ácido muy fuerte que libera una gran cantidad de H^+, se ha transformado en H_2CO_3, que es un ácido débil que se ioniza poco y que, por lo tanto, no puede acidificar mucho el medio, de ahí el escaso descenso del pH de 7,4 a solo 7,1.

En conclusión, en el plasma existe un mecanismo de defensa que impide que la adición de un ácido fuerte provoque cambios bruscos y sustanciales en el pH. Lo mismo puede decirse de la adición de una base fuerte. Este mecanismo de defensa, en parte representado en el ejemplo anterior, es complejo y forman parte estos elementos:

1. Buffers, tampones o amortiguadores.
   a) *Buffer* bicarbonato:
      – Sistema bicarbonato-ácido carbónico.
   b) *Buffer* no bicarbonato:
      – Sistema de los fosfatos.
      – Sistema de la hemoglobina.
      – Sistema de las proteínas.
2. Difusión celular.
3. Sistema respiratorio.
4. Riñones.

Buffers, tampones o amortiguadores

Se les llama así a las sustancias químicas cuya presencia en una solución impide que la adición de un ácido o una base provoquen cambios bruscos en el pH de esta. Un tampón puede ser una mezcla de un ácido débil con su sal alcalina o una base débil con su sal ácida. En el organismo humano los tampones de importancia fisiológica son siempre mezcla de un ácido débil con su sal alcalina, como es el caso del ácido carbónico y el bicarbonato de sodio.

Buffer bicarbonato

Sistema bicarbonato-ácido carbónico

El pH de la sangre

El producto final del metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono es CO_2, que los tejidos difunden constantemente a la sangre, donde se hidrata y se transforma en H_2CO_3. De la misma manera se producen ácidos fuertes, como H_2SO_4 y H_3PO_4, que provienen del catabolismo proteico, y ácido láctico y cuerpos cetónicos por oxidación incompleta de los carbohidratos y grasas, respectivamente, todos los que representan la fuente fundamental de la carga hidrogeniónica diaria. Es decir, que el metabolismo normal de una persona es una fuente perenne de sustancias ácidas, de las que el organismo tiene que disponer o, de lo contrario, vivir en constante acidosis (Fig. 63.8).

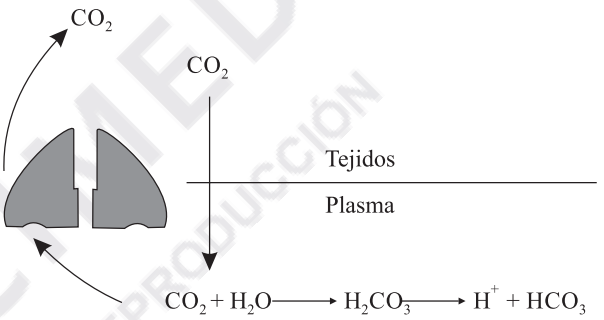


Fig. 63.8. Producción constante de CO_2 por los tejidos y formación de H_2CO_3 que da lugar a H^+, que se acumularían en el organismo de no ser eliminados por los riñones.

El CO_2, que fluye constantemente de los tejidos al plasma, se combina en este con H_2O y se forma H_2CO_3. Este, a su vez, se ioniza en H^+ y HCO_3^-. Además, el CO_2 disuelto en el plasma, en contacto directo con el aire alveolar, se elimina a través de los pulmones con la respiración. Esta reacción es reversible en condiciones normales, y la cantidad de H_2CO_3 está en equilibrio con el CO_2 disuelto y también con sus elementos ionizados, H^+ y HCO_3^-. Además, el CO_2 disuelto se encuentra en equilibrio con el CO_2 del aire alveolar.

Pero como se ha presupuesto que la persona no tiene riñones, el flujo constante de CO_2 desde los tejidos hace, en el ejemplo, en virtud de la ley de acción de masas que la reacción se desvíe hacia la derecha, por lo que habría cada vez más H_2CO_3 y, por lo tanto, más H^+ libres en el plasma, que junto con los H^+ provenientes del metabolismo proteico provocarían una acidosis perenne. Los riñones impiden que esto ocurra, por lo que se deduce fácilmente la función que estos órganos desempeñan en la regulación del equilibrio acidobásico.

La producción diaria de H^+ está constituida sobre todo por ácidos fuertes como el H_2SO_4, el H_3PO_4, el ácido láctico y los cuerpos cetónicos, es amortiguada en el plasma por el HCO_3^- allí existente (esto se representa en la figura con la flecha en ángulo recto), y posteriormente eliminada por los riñones. En esta operación, el riñón resintetiza el HCO_3^- que se perdió en la amortiguación de la carga diaria de H^+, y lo incorpora a la sangre en forma de $NaCO_3H$ (Fig. 63.9).

El $NaCO_3H$ es una sal fuerte que se ioniza casi completamente en HCO_3^- y Na^+ y que está en equilibrio con sus elementos disociados.

ESMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

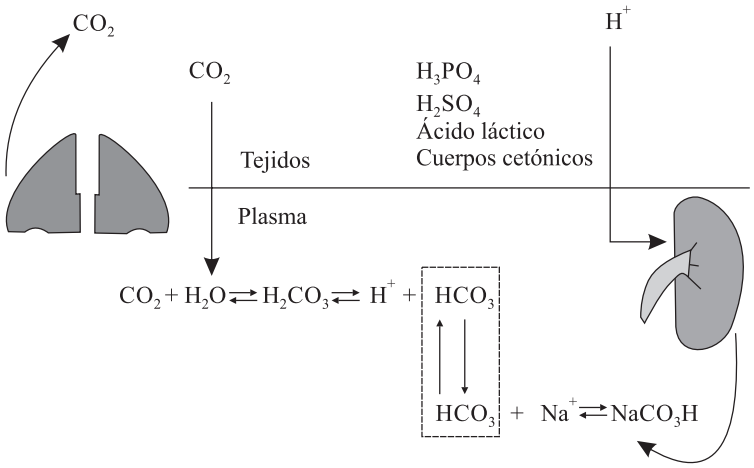


Fig. 63.9. Formación de $NaCO_3H$ por los riñones, que amortigua la producción ácida diaria e impide la acumulación del H^+ en el organismo.

La producción renal de $NaCO_3H$ introduce en el plasma nuevos HCO_3^- (encerrados en el rectángulo de líneas interrumpidas junto con los HCO_3^- que provienen de la ionización del H_2CO_3); es decir, que se ha creado lo que se conoce como *ion común*, pues efectivamente, el HCO_3^- es común tanto al H_2CO_3 como al $NaCO_3H$. El organismo es capaz de identificar el HCO_3^-, pero no su origen; por lo tanto, la adición renal de estos nuevos HCO_3^- y la ley de acción de masas hacen que la reacción, que en ausencia de riñones se desplazaba hacia la derecha, liberaba muchos H^+ y acidificaba el medio, se desplace ahora hacia la izquierda, y disminuya así, como es lógico, el número de H^+ libres.

En condiciones de normalidad, esta compleja reacción, en la que intervienen el H_2CO_3 y el $NaCO_3H$ está en equilibrio, y de esta fundamentalmente depende el estado acidobásico normal y el pH de la sangre. Como el H_2CO_3 es el ácido que con mayor abundancia se produce en el organismo, es lógico que el pH de los líquidos orgánicos esté directamente relacionado con este y con el $NaCO_3H$ (sal derivada de este ácido). Se observa la ya conocida reacción:

$$H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Cuando esta reacción está en equilibrio, existe una proporción fija y constante entre el ácido entero y sus elementos ionizados, llamada $K_{H_2CO_3}$ o constante de disociación del ácido carbónico y que, por lo tanto, la reacción anterior puede ser expresada de este modo:

$$K_{H_2CO_3} = \frac{H^+ \cdot HCO_3^-}{H_2CO_3}$$

o para simplificar y expresar los factores en forma de sus concentraciones:

$$K = \frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

y despejando $[H^+]$, que como significa concentración de hidrogeniones, se tiene que:

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

a lo cual se le llama *ecuación de Henderson*. Sustituyendo en la ecuación anterior por los números recíprocos, se tiene que:

$$\frac{1}{[H^+]} = \frac{1}{K} \cdot \frac{1}{\frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}}$$

y de acuerdo con la regla

$$\frac{1}{[H^+]} = \frac{1}{K} \cdot \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Se utiliza ahora el logaritmo de cada elemento, recordando que:

$\log (a \cdot b) = \log a + \log b$

$$\log \frac{1}{[H^+]} = \log \frac{1}{K} \cdot \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

por definición, pH es el logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones, o también, el logaritmo del número recíproco de la concentración de hidrogeniones, por lo que:

$$\log \frac{1}{[H^+]} = pH$$

y por el mismo motivo,

$$\log \frac{1}{K} = pK$$

Sustituyendo en la ecuación, resulta que:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

a lo que se llama *ecuación de Henderson-Hasselbalch*.

Debe recordarse que el $NaCO_3H$ se ioniza casi totalmente en HCO_3^- y Na^+, y que el H_2CO_3 solo lo hace débilmente en HCO_3^- e H^+. O sea, que casi todo el HCO_3^- del plasma proviene del $NaCO_3H$, por lo que se puede considerar que en forma aproximada, el HCO_3^- del plasma es igual al $NaCO_3H$. Así, si en la fórmula anterior:

$$pH = pK + \log \frac{[NaCO_3H]}{[H_2CO_3]}$$

se sustituyen por los valores normales en sangre venosa:

$pK = 6,1$

$NaCO_3H = 27$ mEq/L

$H_2CO_3 = 1,35$ mEq/L

Se tiene que:

$$pH = 6,1 + \log \frac{27}{1,35}$$

$$\log \frac{27}{1,35} = \log 20 = 1,3$$

Luego:

$pH = 6,1 + 1,3 = 7,4$

En conclusión, el pH de la sangre depende de una constante K y de la relación entre el bicarbonato y el ácido carbónico, relación o proporción que como se acaba de demostrar es de 20:1. Es K una cifra constante, se puede inferir que el pH

depende directamente de la relación bicarbonato-ácido carbónico, o sea, del tampón o amortiguador bicarbonato-ácido carbónico. Se representa el funcionamiento de este tampón cuando ocurre una sobrecarga de ácidos (Fig. 63.10).

El ácido fuerte (HA), que hubiera liberado una gran cantidad de H^+ es neutralizado por el sistema tampón, puesto que los nuevos H^+ forman un ion común con los del sistema, de manera que la reacción se desplaza hacia la izquierda, con lo cual se consume $NaCO_3H$ y se produce mayor cantidad de H_2CO_3 (ácido débil), que rápidamente se desdobla en H_2O y CO_2, y este último se elimina por los pulmones. Es decir, que el organismo ha cambiado un ácido fuerte (HA) por uno débil (H_2CO_3) a expensas del bicarbonato, como se simplifica en esta reacción:

$HA + NaCO_3H \; NaA$ (sal neutra) $+ H_2CO_3 \; H_2O + CO_2$

En caso de que ocurra una entrada exagerada de bases (HOB) en el organismo, la reacción que tiene lugar es:

$OHB + H_2CO_3 \; CO_3HB$ (bicarbonato) $+ H_2O$

Por medio de la reacción se cambia una base fuerte (HOB), que hubiera alcalinizado al medio intensamente, por bicarbonato, que es uno de los constituyentes del sistema.

Buffer no bicarbonato

Sistema de los fosfatos

Este sistema opera fundamentalmente en los riñones, por lo que se deja su explicación para cuando se aborde la intervención renal en la regulación del ion hidrógeno. Se adelanta que su ácido débil lo constituye el radical $H_2PO_4^-$ y su base, el radical HPO_4^{2-}.

Sistema de la hemoglobina

La hemoglobina y la oxihemoglobina representan el 75 % de los de pH no bicarbonato de la sangre, y el 35 % del efecto *buffer* total del organismo. Al sistema bicarbonato-ácido carbónico corresponde el 53 % de esta acción *buffer* total.

La oxihemoglobina (HbO_2^-) cede O_2 a los tejidos y estos a su vez difunden CO_2 al plasma, donde se hidrata y se forma H_2CO_3. Este ácido penetra en el hematíe, donde la enzima anhidrasa carbónica lo desdobla en HCO_3^- e H^+. El H^+ se une a la hemoglobina reducida (Hb^-) para constituir una forma ácida de esta (HHb) mientras que el HCO_3^- pasa al plasma (por esto la cifra de bicarbonato plasmático venoso es ligeramente mayor que la arterial) intercambiándose con Cl^-. En esto radica la acción tampón de la hemoglobina. La HHb llega al pulmón, donde pierde su H^+, gana O_2 y se transforma en HbO^-_2, que es como de nuevo llega a los tejidos para repetir el ciclo (Fig. 63.11). Esto último puede hacer pensar que el pulmón elimina iones hidrógeno, pero tal cosa no ocurre. El H^+ liberado por la HHb dentro del eritrocito reacciona con el HCO_3^- y forma H_2CO_3, el que se disocia en H_2O y CO_2. Este último pasa al plasma y se elimina por los pulmones (Fig. 63.12).

Sistema de las proteínas

Las proteínas son sustancias anfóteras, es decir, que se ionizan según las circunstancias; en unos casos liberan H^+ y en otros radicales OH^+, que son captadores de hidrogeniones. Cuando hay una invasión ácida, se ionizan como álcalis y liberan OH^+, y cuando la sobrecarga es de bases, se ionizan como ácidos y liberan H^+. Constituyen el 7 % del poder amortiguador total de la sangre y no son realmente buffers, pues a diferencia de estos, no se consumen al reaccionar, sino solo cambian de forma.

Desde el punto de vista práctico, es más útil considerar a los buffers no bicarbonato en conjunto y representarlos por esta reacción siguiente:

$HBuf \leftrightarrow H^+ + Buf^-$

Donde:

HBuf= ácidos débiles ($H_2PO_4^-$, HHB, $Prot^-$)

Buf = bases (HPO_4^{2-}, Hb^-, $Prot^-$) de los pares amortiguadores o tampones

Reacción de interacción

Para lograr la mejor comprensión de los dos sistemas buffers (bicarbonato y no bicarbonato), se explicaron como elementos que funcionan paralela e independientemente, pero en realidad esto no puede esperarse que ocurra en el medio interno, y de la misma manera que el H_2CO_3 se interrelaciona y está en equilibrio con el HCO_3^-, que es la base del sistema bicarbonato-ácido carbónico, reacciona también con los Buf^-, o sea, con las bases del sistema *buffer* no bicarbonato. A su vez, el HCO_3^- resintetizado por los riñones se incorpora y equilibra con el sistema bicarbonato-ácido carbónico, pero además reacciona con los HBuf, que representan al ácido débil en el sistema de los buffers no bicarbonato.

De lo anteriormente explicado resulta esta reacción:

$H_2CO_3 + Buf^- \leftrightarrow HBuf + HCO_3^-$

que se conoce como *reacción de interacción* porque de izquierda a derecha representa la interacción del ácido débil del sistema bicarbonato y la base del no bicarbonato, mientras que de derecha a izquierda expresa la reacción entre la base del sistema bicarbonato y el ácido débil del no bicarbonato.

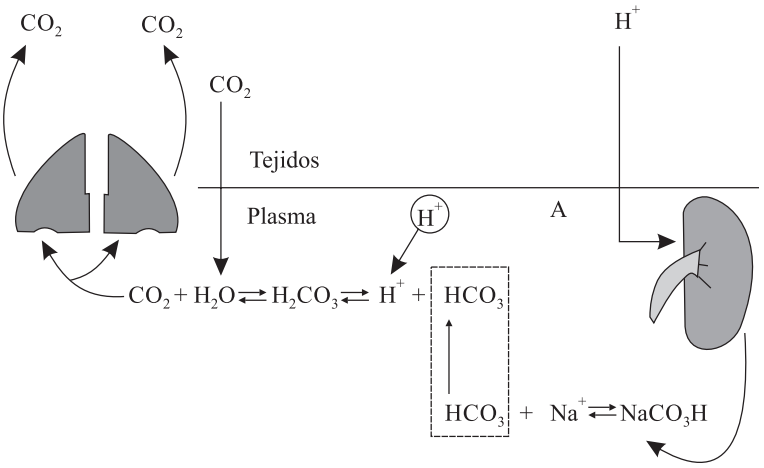


Fig. 63.10. Funcionamiento del sistema amortiguador bicarbonato-ácido carbónico ante una sobrecarga de H^+. La reacción se desvía a la izquierda, con gran producción de CO_2 y consumo de HCO_3^-.

La reacción de interacción tiene importancia cuando la sobrecarga o la pérdida de ácidos o bases en el organismo es de los propios elementos del sistema bicarbonato-ácido carbónico, es decir, cuando hay un exceso o un déficit de H_2CO_3 o de $NaCO_3H$.

Base *buffer*

Se le llama base *buffer* a la suma de todas las bases que hay en un litro de sangre total; es decir:

HCO_3^- + Buf^- (HPO_4^{2-}, Hb^-, $Prot^-$)

Su cifra normal guarda relación directa con la de hemoglobina, toda vez que esta es el *buffer* no bicarbonato más abundante de esta manera:

Hemoglobina (%)	*Buffer* (mEq/L)
8	45
13	47
15	48
20	50

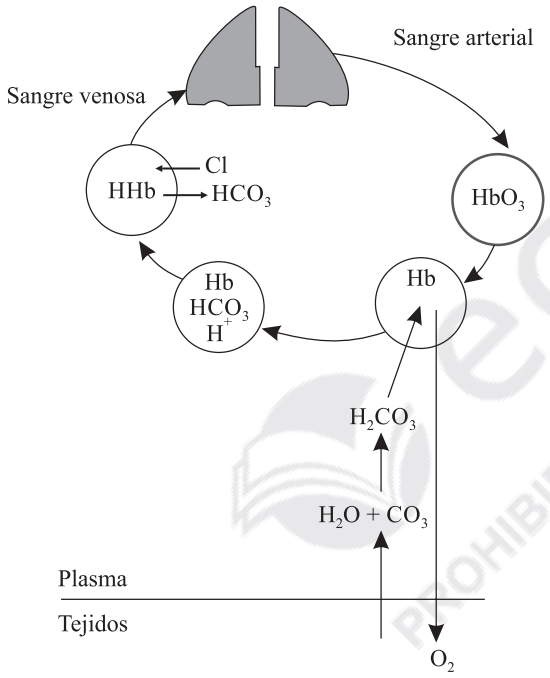


Fig. 63.11. Representación esquemática del sistema amortiguador de la hemoglobina. El ácido débil de este sistema lo constituye la HHb y la base conjugada la Hb.

Exceso de bases

Se le llama exceso de bases o base exceso a los cambios que experimenta la base *buffer* en sus valores normales. Se obtiene restando la cifra de base *buffer* normal de la base *buffer* del paciente, es decir:

Exceso de bases = Base *buffer* del paciente – Base *buffer* normal

Cuando la base *buffer* que tenga el paciente sea menor que las cifras normales, el resultado es un exceso de bases negativo, y viceversa, cuando la base *buffer* del paciente sea superior a la normal, el exceso de bases es positivo. Así, si un paciente tiene una ganancia de 10 mEq/L de H^+ y, por lo tanto, se consumen 10 mEq/L de bases en el tamponamiento del ácido, la base *buffer* del paciente es de 48 – 10 = 38 mEq/L; o sea, que su situación es:

- Base *buffer* del paciente: 38 mEq/L.
- Base *buffer* normal: 48 mEq/L.
- Exceso de bases del paciente: –10 mEq/L.

Pero si se ocurre una ganancia de 10 mEq/L de OH^+ y, por lo tanto, un aumento de 10 mEq/L de bases, la base *buffer* del paciente es de 48 + 10 = 58 mEq/L; es decir, que su situación es:

- Base *buffer* del paciente: 58 mEq/L.
- Base *buffer* normal: 48 mEq/L.
- Exceso de bases del paciente: +10 mEq/L.

Aunque en el primer caso se produce en realidad un déficit de bases de 10 mEq/L, y en el segundo un exceso de bases de 10 mEq/L, se acostumbra expresar estas situaciones en términos de "exceso positivo" o "exceso negativo", anteponiendo a los resultados el signo correspondiente (+ o –), según sea el caso. Este concepto del exceso de bases y los resultados de su determinación en los pacientes es de suma utilidad en la interpretación de las alteraciones del equilibrio acidobásico.

Difusión celular

Toda sobrecarga ácida se acompaña de un tamponamiento de los hidrogeniones en el espacio extracelular. Pero además de este mecanismo de defensa, existe otro llamado *difusión celular*, que consiste en un intercambio iónico entre los espacios intracelular y extracelular, mediante el que los H^+ en exceso en este último pasan activamente al interior de las células, al mismo tiempo que un ion con la misma carga, generalmente sodio o potasio, sale de estas. La proporción habitual de Na^+ y K^+ en este intercambio es de dos partes del primero por una del segundo. Aunque en menor grado, también los H^+ penetran en las células acompañados de iones con carga contraria, como el Cl^-.

Al mecanismo de la difusión celular, que se puede considerar como un "tamponamiento biológico", es probable le siga, dentro

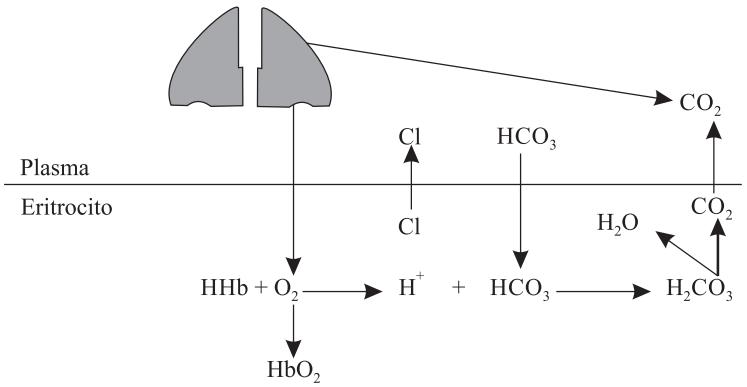


Fig. 63.12. Representación de la vía de eliminación del H^+ que queda libre en el interior del eritrocito al oxigenarse la HHb.

de las células, un verdadero tamponamiento químico. A diferencia de los sistemas amortiguadores de pH, que actúan de manera instántanea, este tarda entre 2 h y 4 h en provocar sus efectos, mediante los que el medio interno dispone de aproximadamente la mitad de los H^+ en exceso. La difusión celular tiene dos posibilidades de intercambio (Fig. 63.13).

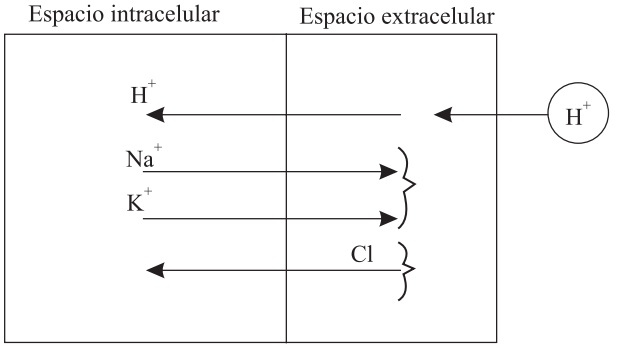


Fig. 63.13. Representación de la difusión celular. Los H^+ penetran en las células intercambiándose por Na^+ y K^+; también lo hacen acompañados de Cl^-.

Sistema respiratorio

Un exceso de H^+ en el plasma ocasiona una desviación de la reacción hacia la izquierda con formación de abundante CO_2, y como es de suponer, a mayor producción de CO_2, mayor eliminación de este por la respiración independientemente del nivel de ventilación (Fig. 63.10). Pero no es en este hecho donde verdaderamente radica la función compensadora del sistema respiratorio en los estados de acidosis, sino en la estimulación que sobre el centro respiratorio realiza, tanto el aumento del CO_2 como la disminución del pH. Esta estimulación provoca una hiperventilación, con la consiguiente eliminación de grandes cantidades de CO_2, ya que por cada molécula de CO_2 que es eliminada el plasma amortigua un H^+.

El mecanismo respiratorio compensador de la acidosis aparece rápidamente, en cuestión de minutos, aunque nunca llega a compensar completamente el cuadro. Esto se debe a que el CO_2 elevado estimula la respiración, con lo que se elimina aquel, a la vez que disminuye la concentración de H^+. Este acercamiento a la normalidad acidobásica elimina los factores que de forma inicial provocaron la hiperventilación, con lo que esta disminuye y de nuevo vuelve a acumularse el CO_2 y a descender el pH. Naturalmente, se alcanza un equilibrio en el cual el pH está siempre por debajo de lo normal.

Parece que en los estados de alcalosis, la situación compensadora por un mecanismo contrario al que se acaba de describir, si bien existe, no tiene la magnitud ni la misma efectividad que en la acidosis.

Riñones

Al igual que el sistema respiratorio, la participación de los riñones en la defensa del medio interno contra una sobrecarga ácida es de tipo compensadora. Sin embargo, esta compensación renal que está íntimamente ligada a la reabsorción del bicarbonato, es mucho más efectiva que la respiratoria, aunque necesita alrededor de cinco días para ejercer al máximo su efecto.

Se sabe que un adulto promedio produce en sus procesos metabólicos alrededor de 70 mEq de H^+ diarios, cuya fuente es fundamentalmente el catabolismo proteico y la oxidación metabólica incompleta de los hidratos de carbono y las grasas. Estos hidrogeniones o protones son amortiguados por el sistema *buffer* de los líquidos orgánicos y no modifican el pH de estos en virtud precisamente de este tamponamiento.

Una vez llegados los H^+ al riñón, este los elimina utilizando diferentes mecanismos, los que son patrimonio del aparato tubular y actúan de forma fundamental en el túbulo contorneado proximal y en el sistema distal colector. Estos mecanismos son esencialmente dos:

- Secreción: es el mecanismo por medio del que el riñón elimina un H^+ y forma un HCO_3^- en el túbulo contorneado proximal. Equivale a la reabsorción del bicarbonato.
- Excreción de H^+: puede ser de dos tipos: excreción libre y excreción en forma de acidez titulable y de ion amonio, lo que ocurre en el túbulo contorneado distal.

Reabsorción del bicarbonato

En un adulto promedio diariamente se filtran y se reabsorben alrededor de 5 000 mEq de HCO_3^-. La reabsorción de HCO_3^- se realiza en virtud de un intercambio iónico, con gasto energético, del que depende la reabsorción activa del catión Na^+. La reabsorción activa de Na^+ crea un gradiente electroquímico (con negatividad en la luz tubular) y para mantener la electroneutralidad debe salir un H^+ de la célula al túbulo, o de lo contrario, reabsorberse un anión difusible: por ejemplo el Cl^-.

El HCO_3^- es un anión para el cual la membrana celular es impermeable. El H^+ intracelular que surge de la hidratación del CO_2 en presencia de la anhidrasa carbónica, se desplaza hacia la luz tubular intercambiándose con Na^+, el que es reabsorbido. En la luz tubular el H^+ se combina con el HCO_3^- filtrado para formar HCO_3, que se disocia en CO_2 y H_2O en virtud de la acción de la anhidrasa carbónica, presente en la región luminal en los ribetes en cepillo de los túbulos (Fig. 63.14).

El HCO_3^- que queda libre en la reacción intracelular con la presencia de anhidrasa carbónica, se desplaza hacia el espacio intersticial y los capilares. Por último, en la reacción que ocurre en la luz tubular, el CO_2 formado difunde hacia la célula y garantiza de esta forma una concentración celular suficiente de este gas para continuar el ahorro de bases.

Como puede observarse, el HCO_3^- que llega a la sangre peritubular no es el mismo que se filtró, aunque el resultado sea igual. Estudios con isótopos radiactivos han demostrado esto.

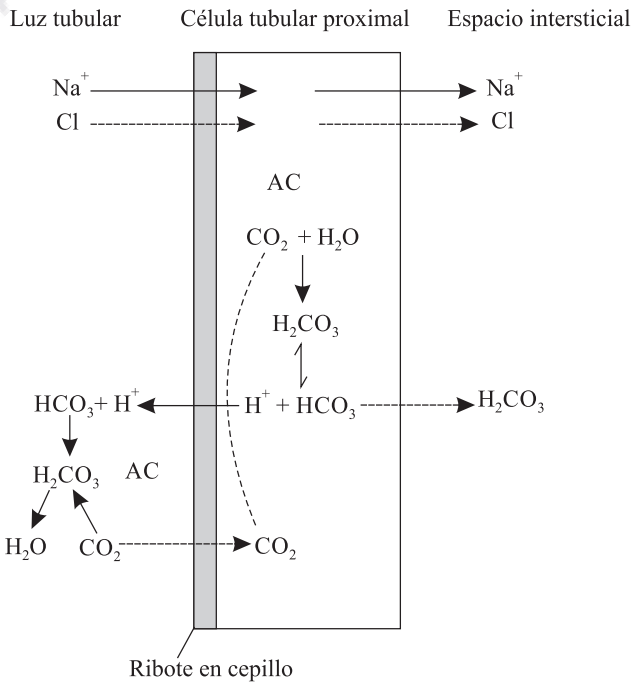


Fig. 63.14. Representación de la reabsorción del HCO^-_3, en el túbulo renal.

Excreción libre de hidrogeniones

La cantidad ínfima de H^+ libres que aparece en la orina es responsable del pH en esta. Si el riñón solamente puede valerse de este mecanismo para eliminar los iones hidrógeno, el organismo estaría en balance positivo de estos, y desarrollaría una acidosis progresiva, hasta llegar a la muerte. El pH mínimo de la orina es de 4,5; cifras inferiores ocasionarían la destrucción de las células tubulares.

Acidez titulable o acidificación de tampones

Mediante este mecanismo el riñón elimina también el exceso de ácidos del organismo, y tiene lugar en el túbulo contorneado distal y en el tubo colector.

El transporte de H^+ para la acidificación de tampones se realiza en intercambio con el Na^+ de la luz tubular, donde el H^+ reacciona con el fosfato disódico (Na_2PO_4H), que se transforma en fosfato monosódico ($NaPO_4H_2$). Esta reacción da lugar a la liberación de Na^+ que pasa a la célula y de esta, a través del espacio intersticial, a la sangre (Fig. 63.15).

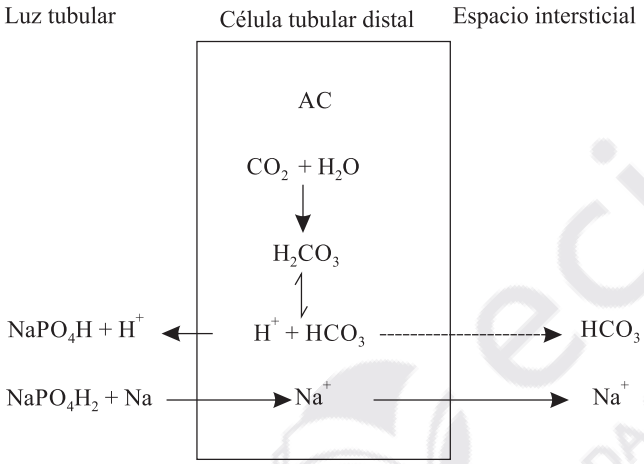


Fig. 63.15. Mecanismo de la acidez titulable. El H^+ eliminado se combina con el Na_2PO_4H y lo transforma en $NaPO_4H_2$ con lo que se ahorra un Na^+.

Excreción de amonio

El cuarto mecanismo mediante el cual el riñón elimina el exceso de ácidos (H^+) es la excreción del ion amonio (NH_4^+).

El amoniaco (NH_3) se forma a partir del nitrógeno amídico y tal vez del nitrógeno amínico de los aminoácidos (comprobado en el perro). Es un gas soluble en los lípidos y difunde a través de la membrana celular. Una vez producido en las células tubulares, difunde hacia el líquido ácido de la luz tubular y se encuentra con el hidrogenión que salió de la célula tubular distal por el mecanismo de intercambio catiónico, favorecido por la aldosterona en competencia con el potasio. Se convierte entonces en NH_4^+ (Fig. 63.16), poco difusible, que queda fijado en el líquido tubular y posteriormente eliminado por la orina.

En condiciones fisiológicas, la cantidad de amonio excretada por el riñón es inversamente proporcional al pH urinario.

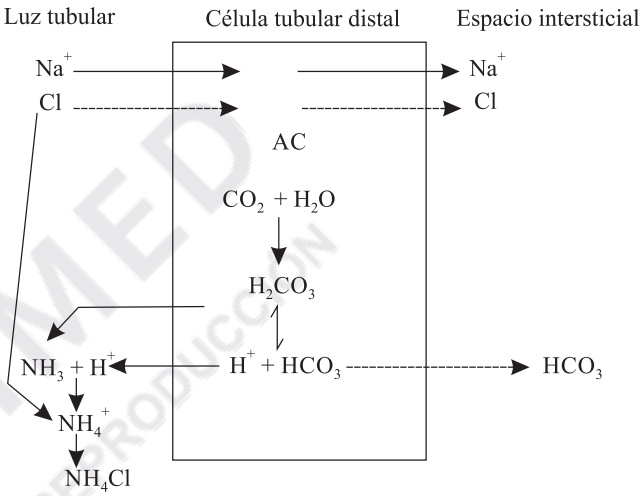


Fig. 63.16. Producción de NH_3 y eliminación de NH_4Cl.

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

64

Alteraciones del equilibrio acidobásico

Clasificación

Las alteraciones del equilibrio acidobásico se han clasificado de diversas maneras, y los datos correspondientes a la clínica y el laboratorio se han esquematizado en múltiples formas gráficas.

Existe un acuerdo general de que estos trastornos clínicos deben dividirse en dos grandes categorías patógenas: *alteraciones respiratorias*, que se relacionan con anomalías del sistema respiratorio en la eliminación del bióxido de carbono (CO_2) por los pulmones, y *alteraciones metabólicas*, que se relacionan con anomalías del sistema metabólico en la producción, ingestión y excreción de los iones de hidrógeno (H^+).

Las alteraciones de uno de estos sistemas (respiratorio o metabólico) suelen desencadenar una respuesta compensadora en el otro, la que tiende a mitigar la desviación de la tasa de H^+ en los líquidos extracelulares. Atendiendo a esto último se pueden clasificar las alteraciones clínicas del equilibrio acidobásico en *primarias* y *secundarias* o *compensadoras.* Por ejemplo, un paciente con una diabetes mellitas descompensada con gran producción de H^+ a partir de su metabolismo alterado, desencadena un mecanismo de compensación respiratoria, con polipnea y aumento de la eliminación de CO_2. En este caso, la gran producción de hidrogeniones representa el disturbio primario; la polipnea con eliminación de CO_2, el mecanismo compensador o disturbio secundario.

Cuando hay más de un trastorno acidobásico primario en un mismo paciente, la anomalía se clasifica como *mixta*, mientras que si existe una sola alteración primaria se denomina *simple.* La base más racional para decidir si un disturbio es simple o mixto, es el número de factores causales presentes en ese momento y el estado del factor compensador.

Aceptando el punto de vista de que un disturbio simple tiene solo un factor etiológico primario, se pueden reconocer cuatro disturbios simples del equilibrio acidobásico: dos alteraciones respiratorias (acidosis y alcalosis respiratorias) y dos alteraciones metabólicas (acidosis y alcalosis metabólicas).

La *acidosis* es el estado patológico que tiende a provocar disminución del pH de la sangre, lo que ocurre si no aparecen cambios secundarios o compensadores. Cuando la tendencia al descenso del pH de la sangre se debe a la ganancia primaria de un ácido fuerte o a la pérdida primaria de una base del líquido extracelular, se está en presencia de una *acidosis metabólica*. Si por el contrario, la tendencia a la disminución del pH de la sangre se debe a una reducción primaria de la ventilación alveolar en relación con la producción de CO_2, se está ante una *acidosis respiratoria*.

La *alcalosis* es el estado patológico que tiende a producir una elevación del pH de la sangre, lo que ocurre si no aparecen cambios secundarios o compensadores. Si la tendencia al incremento del pH de la sangre se debe a la ganancia primaria de una base o a la pérdida de un ácido del líquido extracelular, se está en presencia de una *alcalosis metabólica.* Cuando se debe a un aumento primario de la ventilación alveolar en relación con la producción de CO_2, entonces existe una *alcalosis respiratoria*.

El estudio de las alteraciones del equilibrio acidobásico en la actualidad, se basa fundamentalmente en el análisis de la hemogasometría arterial y del ionograma, por lo que se realiza una revisión somera del "lenguaje de laboratorio" que se utiliza en relación con estos trastornos.

Es necesario enfatizar que la hemogasometría venosa no resulta de utilidad en el análisis del estado acidobásico del paciente, por lo que no debe emplearse con ese fin (Tabla 64.1).

Tabla 64.1. Valores hemogasométricos normales

Mediciones	Unidades	Arterial	Venoso
pH		7,35-7,45	7,28-7,35
PCO_2	mmHg	35-45	45-53
TCO_2	mmol/L	22-29	24-31
Bicarbonato estándar	mmol/L	21-25	21-25
Exceso de bases	mmol/L	± 2,5	± 2,5
PO_2	mmHg	95-100	28-40
SaO_2	%	97-100	62-84

pH

Se define como el logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones [H^+], pero se debe conceptuarlo como la concentración de H^+ que existe en una solución. Sus valores normales oscilan entre 7,35 y 7,45; se conceptúa como acidosis todo valor inferior a 7,35 y como alcalosis, los superiores a 7,45.

Resulta importante conocer los llamados *límites extremos de pH*, pues son los valores incompatibles con la vida; que se encuentran en cifras inferiores a 6,80 y superiores a 7,80. La excepción a esta regla está dada por la acidosis de la cetoacidosis diabética.

También se conocen los *límites permisibles de pH*, que son los valores mayores o iguales que 7,30 a 7,50, en los que casi nunca se necesita de su corrección en caso de constituir trastornos agudos (Tabla 64.2).

Tabla 64.2. Valores hemogasométricos "permisibles"

Mediciones	Unidades	Arterial	Venoso
pH		7,30-7,50	7,25-7,40
PCO_2	mmHg	30-50	40-60
TCO_2	mmol/L	22-29	24-31
Bicarbonato estándar	mmol/L	21-27	21-27
Exceso de bases	mmol/L	± 5	± 5
PO_2	mmHg	70-100	29-40
SaO_2	%	90-100	35-60

$PaCO_2$

La presión parcial (P) es la presión que ejerce un gas que forma parte de una mezcla de gases; por lo que la $PaCO_2$ es la presión parcial arterial que ejerce el bióxido de carbono (a: para las mediciones arteriales y v: para las mediciones venosas). El CO_2 se produce en el ámbito celular como resultado del metabolismo de los principios inmediatos en el ciclo de Krebs. Este gas pasa de la célula a la sangre por difusión simple y es transportado en esta en tres formas: disuelto en el plasma (30 %), unido a la hemoglobina (5 %) y en forma de bicarbonato (HCO_3^-) (65 %).

La cantidad de CO_2 que se une a la hemoglobina resulta ínfima (compuestos carbamílicos de la hemoglobina), por lo que en la hemogasometría habitual no se informa. El que se disuelve en el plasma es expresado como $PaCO_2$ y el que se transforma en bicarbonato lo realiza mediante la reacción de hidratación del CO_2, catalizada por la enzima anhidrasa carbónica (AC):

$$CO_2 + H_2O \xleftrightarrow{AC} H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

La suma de estas tres formas de transporte del CO_2 es lo que los gasómetros informan como TCO_2.

Los valores normales de la $PaCO_2$ alcanzan de 35 mmHg a 45 mmHg (Torr). Al elevarse sus valores por encima de 45 mmHg se produce acidosis porque aumenta la formación de H_2CO_3, mientras que si disminuyen por debajo de 35 mmHg se produce alcalosis al disminuir la formación de este ácido. Como el paso del CO_2 de la sangre al alveolo ocurre también por difusión simple, la $PaCO_2$ se toma como expresión de la ventilación alveolar.

Bases buffers

Las bases buffers del organismo se pueden clasificar de esta manera:

- Bicarbonato (53 %).
- No bicarbonato (47 %):
  - Sistema de la hemoglobina (35 %).
  - Sistema de las proteínas (7 %).
  - Sistema de los fosfatos (5 %).

Esto explica por qué el sistema *buffer* bicarbonato es el más importante, por lo que la hemogasometría lo informa como *bicarbonato estándar*, con valores normales entre 21 mmol/L y 25 mmol/L (mEq/L). Existen evidencias clínicas de que aunque el sistema bicarbonato es el más importante de los sistemas buffers, las alteraciones del sistema no bicarbonato repercuten en las personas (tendencia a la acidosis de anémicos y desnutridos), por lo que Poul Astrup midió las bases buffers reales de la sangre y las comparó con las que normalmente debían estar presentes (bases buffers normales). Al producto de la diferencia entre bases buffers normales y bases buffers reales le llamó *exceso de bases*. Su valor normal debe ser cero, con un margen de variación de ± 2,5 mmol/L (mEq/L).

Exceso de bases = Bases buffers normales – Bases buffers reales

Obviamente, un exceso de bases positivo señala un aumento de las bases buffers del organismo y, por tanto, sugiere la existencia de una alcalosis, mientras que un exceso de bases negativo sugiere la de una acidosis.

Oxigenación

En la atmósfera existe un 21 % de oxígeno y la PO_2 atmosférica es de alrededor de 150 mmHg. A nivel alveolar esta desciende y alcanza valores de 104 mmHg. El oxígeno pasa entonces a la sangre y se transporta en dos formas: disuelto en el plasma (PaO_2 = 3 %) y unido a la hemoglobina (SaO_2 = 97 %).

Cuando se respira aire atmosférico, los valores normales de la PaO_2 se encuentran entre 95 mmHg y 100 mmHg; para considerar que existe hipoxemia, sus valores deben encontrarse por debajo de 80 mmHg, ya que por encima de esta cifra no se provocan alteraciones fisiológicas por falta de oxígeno.

Resulta importante recordar que el pulmón envejece igual que el resto del organismo, lo que altera la difusión de los gases. En pacientes entre 60 y 90 años de edad que respiren aire atmosférico, la PaO_2 "aceptable" puede calcularse mediante esta fórmula:

PaO_2 = 140 – edad (años)

Por ejemplo, un paciente de 75 años tendrá una PaO_2 "aceptable" de 65 mmHg (140 – 75 = 65), y no por este valor necesita de la terapéutica con oxígeno. En mayores de 90 años la PaO_2 normal se considera que es 50 mmHg, y a cualquier edad una PaO_2 menor de 40 mmHg se considera una hipoxemia grave.

Debe recordarse que cuando se analiza el *oxígeno que utiliza la célula*, se evalúa con la PaO_2 y que al recibir el paciente tratamiento por medio de la oxigenación hiperbárica, lo que se hace es incrementar la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma y, por lo tanto, elevando la PaO_2.

Saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina (SaO_2)

Un gramo de hemoglobina es capaz de transportar entre 1,34 vol% y 1,39 vol% de oxígeno, por lo que una persona normal con 15 g% de hemoglobina posee alrededor de 20 vol% de oxígeno por cada 100 mL de sangre (15 · 1,39 = 20,85). La saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina no es más que la cantidad de hemoglobina que se encuentra en realidad combinada con el oxígeno, comparada con la que idealmente debiera de estar. Los porcentajes son números relativos y no absolutos, por lo que un paciente con 5 g% de hemoglobina saturados al 100 % solo tiene 6,95 vol% de oxígeno en la sangre (cantidad insuficiente de reserva de oxígeno para la célula), y un paciente con 15 g% de hemoglobina saturados al 80 % posee 16 vol% de oxígeno en la sangre (cantidad suficiente de reserva de oxígeno para la célula). Es por esto que cuando se analice la SaO_2, se deben analizar también las cifras de hemoglobina y hematócrito para llegar a conclusiones correctas. Sus valores normales son de 97 % a 100 %.

Diagnósticos gasométricos

En toda hemogasometría arterial se deben realizar tres diagnósticos: estado del equilibrio acidobásico, grado de compensación y estado del factor compensador.

Estado del equilibrio acidobásico

Para ello se procede al análisis de los elementos pH, $PaCO_2$ (elemento respiratorio del estado del equilibrio acidobásico), bicarbonato estándar y exceso de bases (elementos metabólicos del estado del equilibrio acidobásico), y se determinan por sus

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

valores las alteraciones que presentan. Posteriormente se busca el elemento cuya alteración coincida con la del pH, de esta forma:
- pH: 7,25, acidosis (pH menor de 7,35).
- $PaCO_2$: 25 mmHg, alcalosis ($PaCO_2$ menor de 35 mmHg).
- Exceso de bases: –15 mmol/L, acidosis (exceso de bases negativo).

El trastorno coincidente con la acidosis del pH es el del exceso de bases, por lo que se concluye este análisis como una acidosis metabólica. En realidad, lo que se está afirmando es que el trastorno primario es de índole metabólica y que este ha provocado la acidosis que demuestra el pH. Si por el contrario se encuentra:
- pH: 7,25, acidosis (pH menor de 7,35).
- $PaCO_2$: 55 mmHg, acidosis ($PaCO_2$ mayor que 45 mmHg).
- Exceso de bases: –15 mmol/L, acidosis (exceso de bases negativo).

Se observa que tanto el factor respiratorio como el metabólico coinciden con el del pH, por lo que se clasifica como una acidosis respiratoria y metabólica, doble o mixta.

Diagnóstico del grado de compensación

Se le llama *compensación* al proceso fisiológico que ocurre como respuesta a un trastorno primario del estado del equilibrio acidobásico, cuyo fin es retornar el pH de la sangre a la normalidad. Tiene varias características, como:
- Es un proceso secundario puesto en marcha por la anormalidad primaria.
- Es mediado por uno o varios órganos específicos, principalmente los riñones o los pulmones.
- Afecta al componente del estado del equilibrio acidobásico no primariamente alterado por la anormalidad inicial.

Así, cuando el trastorno primario es de tipo respiratorio, la compensación es metabólica, y viceversa, cuando la anormalidad primaria es metabólica, la compensación es de tipo respiratoria.

Los grados de compensación se han definido de esta forma:
- Descompensado: cuando ningún efecto compensador está presente. Se reconoce porque el factor compensador se mantiene en valores normales.
- Parcialmente compensada: cuando existe algún efecto compensador, pero el pH no ha retornado a lo normal.
- Completamente compensado: cuando el efecto compensador está presente y el pH ha retornado a la normalidad.

En este ejemplo:
- pH: 7,25, acidosis.
- $PaCO_2$: 35 mmHg, normal.
- Exceso de bases: –10 mmol/L, acidosis.

El primer diagnóstico es el de una acidosis metabólica, ya que las alteraciones del pH y el exceso de bases resultan coincidentes. El factor compensador es la $PaCO_2$ porque no fue utilizado para el primer diagnóstico, y se observa que no está funcionando, pues se encuentra en los límites normales y se concluye como una acidosis metabólica descompensada:
- pH: 7,30, acidosis.
- $PaCO_2$: 30 mmHg, alcalosis.
- Exceso de bases: –10 mmol/L, acidosis.

En este otro ejemplo el primer diagnóstico es el de acidosis metabólica, pero al analizar el factor compensador ($PaCO_2$) se observa que está funcionando (menor que 35 mmHg) pero el pH no es normal; se concluye como acidosis metabólica parcialmente compensada:
- pH: 7,35, normal.
- $PaCO_2$: 25 mmHg, alcalosis.
- Exceso de bases: –10 mmol/L, acidosis.

En este ejemplo se observa que el pH es normal (cercano a la acidosis) y que existen alteraciones contrapuestas en los elementos respiratorio y metabólico. Se concluye como acidosis metabólica completamente compensada. Si por el contrario se obtiene el siguiente resultado:
- pH: 7,45, normal.
- $PaCO_2$: 25 mmHg, alcalosis.
- Exceso de bases: –10 mmol/L, acidosis.

Se concluye como alcalosis respiratoria completamente compensada (pH más cercano a la alcalosis).

Hay que recordar que:
- Los trastornos mixtos *siempre* están descompensados.
- El desequilibrio acidobásico *agudo* necesita del tratamiento, independientemente del grado de compensación, pues el mecanismo compensador se agota.
- La hemogasometría es un medio auxiliar de diagnóstico, por lo que su interpretación debe apoyarse en los resultados del examen clínico y no solo en "las cifras".

El tercer diagnóstico o estado del factor compensador, es analizado cuando se traten los aspectos propios de cada alteración.

Acidosis metabólica

Es un estado caracterizado por la ganancia de un ácido fuerte o la pérdida de una base.

Fisiopatología

El metabolismo intermediario del adulto produce 1 mmol/kg/día a 1,5 mmol/kg/día del protón H^+, en forma de sulfatos, fosfatos y diversos ácidos orgánicos, que deben eliminarse por transporte iónico transmembrana, a través del metabolismo o fundamentalmente por la vía renal. Los sistemas amortiguadores de pH del organismo se encargan de minimizar los cambios que puede provocar en el pH esta carga ácida en el organismo. Cualquier alteración que cause:
- Hiperproducción de ácido (cetosis y acidosis láctica).
- Pérdida de las reservas *buffer* (diarrea y acidosis tubular renal).
- Excreción pobre de ácido (insuficiencia renal).

Trae como consecuencia un balance positivo de protones (H^+), lo que desencadena una acidosis metabólica.

El aumento del H^+ provoca el del H_2CO_3 y del CO_2 por ley de acción de masas, y el incremento de este último estimula al centro respiratorio, con lo que aparece una polipnea o hiperpnea que disminuye el CO_2 por hiperventilación (mecanismo compensador).

$$\uparrow CO_2 + H_2O \leftarrow \uparrow H_2CO_3 \leftarrow HCO_3^- + \uparrow H^+$$

Esta hipocapnia tiende a llevar el pH hacia lo normal, pero sin llegar a ese nivel en los trastornos agudos.

El patrón hemogasométrico contempla:
- pH: disminuido (menor que 7,35).
- $PaCO_2$: disminuida (menor que 35 mmHg).
- Bicarbonato estándar: disminuido (menor que 22 mmol/L).
- Exceso de bases: negativo.

Mientras que el electrolítico muestra:
- Na: disminuido.
- Cl: normal o aumentado.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– K: aumentado si el ácido añadido es inorgánico. Normal o disminuido si el ácido añadido es orgánico.

El diagnóstico del estado del factor compensador ($PaCO_2$) se realiza mediante la fórmula:

$PaCO_2 = 1{,}5\ (HCO_3^-) + 8 \pm 2$

Si un paciente presenta cifras de bicarbonato estándar de 10 mmol/L, la $PaCO_2$ debe encontrarse entre 21 mmHg y 25 mmHg [$1{,}5 \cdot (10) + 8 = 23 \pm 2$] para afirmar que existe una función normal del factor compensador. Si los valores hemogasométricos son inferiores a 21 mmHg significa que el componente respiratorio del estado del equilibrio acidobásico ha eliminado más CO_2 del que debía, lo que equivale a decir que tiene una alcalosis respiratoria sobreañadida y se debe precisar su causa.

Si los valores son superiores a 25 mmHg, significa que el componente respiratorio del estado del equilibrio acidobásico ha eliminado menos CO_2 del que debía, lo que equivale a decir que tiene una acidosis respiratoria sobreañadida.

El límite de disminución de compensación de la $PaCO_2$ es de hasta 25 mmHg (Torr), aunque esta debe ser menor de 18 mmHg si el pH es menor que 7,10, y menor de 15 mmHg si el pH es menor que 7.

Para el análisis gasométrico "*bed side*" (junto al lecho), se debe recordar que el añadir 15 a las cifras de bicarbonato, reproduce los dos últimos dígitos del pH y el límite superior de los valores de la $PaCO_2$. Así, en un paciente con bicarbonato en 10 mmol/L, los valores de pH deben ser de 7,25 (10 + 15 = 25) y la $PaCO_2$ de 25 mmHg.

Efectos de la acidosis

Además de la polipnea o hiperpnea (respiraciones profundas) que ocurren en el aparato respiratorio, aumenta la resistencia vascular pulmonar y disminuye la función de los macrófagos pulmonares.

La acidosis provoca liberación de adrenalina, lo que puede ser causa de vasoconstricción e hipertensión arterial, pero cuando sus valores son inferiores a 7,20 (bicarbonato menor que 8 mmol/L), actúa como depresor de la contractilidad cardiaca, bloquea el tono del músculo liso vascular y la respuesta a las catecolaminas, además de facilitar la aparición de arritmias ventriculares al disminuir el umbral para su presentación.

A nivel digestivo el vómito es un síntoma común aunque de mecanismo desconocido, disminuyen el flujo sanguíneo mesentérico y la secreción de amilasa pancreática, así como de insulina y la unión de esta a sus receptores (efecto antinsulínico). También disminuyen las reservas de glucógeno hepático al aumentar la glucólisis y la lipólisis.

La leucocitosis se debe a la movilización del *pool* marginal de leucocitos, mientras que se deprimen la función granulocítica y la respuesta inmune. La hipercaliemia se hace presente en las acidosis inorgánicas y en las orgánicas que se acompañan de deshidratación, insulinopenia o insuficiencia renal. La hipercalciuria es común en la acidosis metabólica crónica.

La acidosis desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha, lo que facilita la adquisición del oxígeno por los tejidos, y disminuye la captación de glucosa celular al inducir resistencia insulínica y deprimir la glucólisis anaerobia por bloqueo de la actividad de la 6-fosfofructoquinasa. También incrementa la captación de lactato y cetoácidos por el hígado.

Está demostrado que la acidosis metabólica disminuye la entrada de calcio a la célula, lo que bloquea la formación de radicales libres del oxígeno y la liberación de citoquinas proinflamatorias por los leucocitos y el endotelio vascular; que disminuyen la necrosis celular en las zonas marginales de la lesión por reperfusión (efecto *protector* de la acidosis metabólica).

Los efectos de la acidosis severa son:

– Cardiovascular:
  - Disminuye la contractilidad miocárdica.
  - Provoca dilatación arteriolar, venoconstricción y centralización del volumen sanguíneo.
  - Aumenta la resistencia vascular pulmonar (hipertensión pulmonar).
  - Reduce el gasto cardiaco, la presión arterial, el flujo hepático y renal.
  - Favorece las arritmias por reentrada y reduce el umbral de fibrilación ventricular.
  - Atenúa la respuesta cardiovascular a las catecolaminas.
– Respiratorio:
  - Hiperventilación.
  - Disminuye la fuerza contráctil de los músculos respiratorios y favorece la fatiga muscular.
  - Disnea.
– Metabólico:
  - Aumenta las necesidades metabólicas.
  - Provoca resistencia a la insulina.
  - Inhibe la glucólisis anaeróbica.
  - Disminuye la síntesis del ATP.
  - Hipercaliemia.
  - Incrementa el catabolismo proteico.
– Cerebral:
  - Inhibe el metabolismo y la regulación del volumen celular cerebral.
  - Obnubilación y coma.

Diagnóstico y clasificación

En todo paciente portador de una acidosis metabólica, debe calcularse la brecha aniónica (aniones restantes o aniones *gap*) mediante las fórmulas:

$\text{Brecha aniónica} = Na^+ - (Cl^- + HC_3O^-)$
Normal: 12 ± 4 mmol/L

$\text{Brecha aniónica} = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$
Normal: 16 ± 4 mmol/L

Si la brecha aniónica es normal, significa que se ha ocurrido pérdida de bicarbonato o ganancia de un ácido cuyo anión acompañante es el cloro (acidosis metabólica hiperclorémica). Si está aumentada la brecha aniónica, significa que se ha ocurrido la ganancia de un ácido cuyo anión acompañante no es el cloro (acidosis metabólica normoclorémica) (Fig. 64.1) Por lo tanto, el cálculo de la brecha aniónica permite clasificar las acidosis metabólicas en:

– Brecha aniónica aumentada:
  - Insuficiencia renal.
  - Cetoacidosis: diabética, ayuno y alcohólica.
  - Tóxica: alcohol metílico, salicilatos, paraldehído, formaldehído (formol), tolueno, isoniazida en dosis altas, terapia excesiva con sales orgánicas (ringer lactato), carbenicilina, ampicilina y antirretrovirales del virus de inmunodeficiencia humana.
  - Acidosis láctica: hipoxia hística, fármacos ydefectos metabólicos.
– Brecha aniónica normal:
  - Acidosis hopocaliémica.
  - Diarrea, fístulas (biliar, pancreática, intestinal) e íleo paralítico.
  - Acidosis tubular renal.
  - Desviaciones ureterales.
  - Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y mafenide).
  - Acidosis poshipocápnica.
  - Acidosis normo o hipercaliémica.
  - Insuficiencia renal incipiente.

- Intoxicación por azufre o hiperfosfatemia.
- Tratamiento con HCl, NH_4Cl, hidrocloruro de arginina o lisina.
- Hipoaldosteronismo.
- Nutrición parenteral.

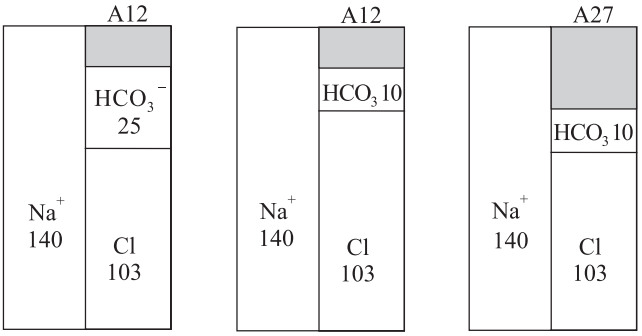


Fig. 64.1. Composición plasmática en diversos tipos de acidosis.
1. Normal. 2. Acidosis con brecha aniónica normal. 3. Acidosis con brecha aniónica aumentada.

La brecha aniónica está muy influenciada por los valores de la serina por lo que puede corregirse de esta manera:

Brecha aniónica corregida = Brecha aniónica observada + 0,25 (serina normal – serina real g/L)

Si el pH es inferior a 7,30 el valor normal de la brecha aniónica se estima por:

– Valor normal de la brecha aniónica = 2 (serina g/L) + 0,5 (fosfato mg/L)
– Valor normal de la brecha aniónica = 0,2 (serina g/L) + 1,5 (fosfato mg/L)

Tratamiento

Como actualmente es que se reconocen los efectos protectores de la acidosis metabólica, la tendencia mundial es la de evitar el uso de alcalinizantes en el paciente, excepto cuando esté presente una hipercaliemia que amenace la vida o se desee incrementar la eliminación de un tóxico (metanol y etilenglicol). No existe en la actualidad ninguna evidencia científica que justifique el uso del bicarbonato de sodio en la acidosis metabólica. Si la inestabilidad cardiaca o hemodinámica obliga a esto, debe utilizarse en pequeñas cantidades (1 mmol/kg), mediante infusiones que pueden durar desde minutos hasta pocas horas y con el objetivo general de lograr que el pH sea superior a 7,10. En esta enfermedad se debe tratar básicamente la causa que la originó, teniendo en cuenta las condicionales clínicas, los resultados hemogasométricos y su etiología.

El bicarbonato de sodio (ámpulas de 20 mL al 4 % y 8 % con 9,5 mEq y 19 mEq, respectivamente) es el más recomendable, pues otros como el lactato, el citrato o el acetato de sodio dependen de su oxidación a bicarbonato. Los miliequivalentes que se debe administrar se calculan mediante la fórmula de Astrup y Mellemgard:

mEq = Exceso de bases · Peso (kg) · 0,3

Del total calculado se acostumbra administrar 1/2 o 4/9 por vía intravenosa lento, preferiblemente mediante una infusión, con el objetivo de llevar el pH a valores superiores 7,00 (nunca superior a 7,30). Si el pH se encuentra por debajo de 7,00 se emplea el total de la dosis calculada.

En ambos casos debe realizarse una nueva hemogasometría a los 30 min después de terminada la infusión medicamentosa, para evaluar los resultados de la terapéutica.

Otros métodos para el cálculo de la administración de HCO_3^- son:

mEq = (35 – reserva alcalina) · peso (kg) · 0,6

mEq = (bicarbonato estándar ideal – bicarbonato estándar del paciente) · peso (kg) · 0,5

Algunos elementos a considerar en la terapéutica son:

– Debe evitarse la llamada *overshoot* alcalosis, que no es más que la aparición de una alcalosis metabólica abrupta luego de administrar alcalinizantes, debida a una terapéutica excesiva o a una hiperventilación persistente. Generalmente es mal tolerada por los pacientes.
– En pacientes con acidosis láctica la administración de bicarbonato puede aumentarla o perpetuarla, por lo que su uso solo está indicado si el pH es menor de 7,20 o la reserva alcalina es menor de 8 mmol/L a la dosis de 1 mmol/kg a 2 mmol/kg en infusión. En esta, la diálisis peritoneal sustituyendo el lactato por bicarbonato (30 mmol/L) puede depurar el lactato. Se ha ensayado también con buenos resultados el dicloroacetato, que estimula la piruvatoquinasa y acelera la oxidación del piruvato a acetil-CoA.
– Simultáneamente a la corrección de la acidosis, se puede utilizar un agente oxidante en infusión como es el azul de metileno (ámpulas de 20 mL con 200 mg), a la dosis de 1 mg/kg a 7 mg/kg de peso; sin pasar de 300 mg en 24 h para no causar metahemoglobinemia, que agrava la acidosis láctica.
– Su tratamiento descansa básicamente en mejorar la oxigenación hística (suministro de oxígeno, ventilación pulmonar, administrar volumen, reducción de la poscarga y uso de inotrópicos). Se debe recordadr que la administración de adrenérgicos debe ser mínima, pues estimula la movilización de glucosa y la producción de lactato.
– La administración de bicarbonato a pacientes hipocaliémicos puede agravar la hipocaliemia, por lo que se hace necesaria su corrección.
– En insuficientes renales y cardiópatas puede provocarse hipernatremia con sobrecarga hídrica y falla ventricular, por lo que puede necesitarse del tratamiento dialítico (con soluciones hipertónicas en el caso de la diálisis peritoneal), que alivien esta sobrecarga.
– La administración de bicarbonato desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. Esto agrava la hipoxia hística, por lo que en hipoxémicos y en toda acidosis grave (pH menor que 7,20) debe administrarse oxígeno previo al uso de bicarbonato.
– La acidosis del alcoholismo se resuelve con dextrosa y solución salina, por lo que solo se administra bicarbonato si el pH es menor de 7,10.
– En la cetoacidosis diabética se administra bicarbonato si el pH es menor que 7,00 o la reserva alcalina es menor de 9 mmol/L, a razón de 1 mEq/kg de peso hasta alcanzar valores de pH superiores a 7,00 o 14,00 de reserva alcalina. Si luego de la administración del bicarbonato el paciente mantiene un pH inferior a 7,00 las dosis subsiguientes se calculan a razón de 0,5 mEq/kg de peso hasta alcanzar el objetivo de pH en 7,00.
– En hipocalcémicos (insuficiencia renal crónica y pancreatitis), el bicarbonato disminuye el calcio iónico, por lo que debe administrarse previamente calcio (cloruro/gluconato) para evitar las manifestaciones de tetania.
– El lactato de sodio se presenta en ámpulas de 20 mL con 83,5 mEq. Para ser efectivo necesita de una buena función hepática y que no existan hipoperfusión o hipoxia. Carece de ventajas sobre el bicarbonato.
– El THAM (0,3 N Trometamina) carece de sodio en su constitución, pero no ha demostrado mayor efectividad que el bicarbonato y puede provocar efectos indeseables tales como hipercaliemia, hipoglucemia, depresión respiratoria, lesiones locales por su extravasación y necrosis hepática, esta última en neonatos.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– En las acidosis hiperclorémicas casi siempre existe cierto grado de deshidratación, que debe ser corregida evitando la administración no controlada de Cl^-, pues puede perpetuar la hipercloremia y la acidosis.
– La insuficiencia renal acidótica con K^+ mayor que 7 mmol/L puede necesitar de tratamiento dialítico previo o concomitante con la administración de bicarbonato para evitar el aumento perjudicial del K^+.
– La administración de bicarbonato puede eliminar la vasoconstricción adrenérgica de la acidosis con paso de ácidos a la circulación sistémica que disminuyen aún más el pH, y que sorprende al recibir el estudio gasométrico evolutivo con un grado mayor de acidosis (*wash out acidosis*). Esto se resuelve administrando más bicarbonato.
– El bicarbonato no atraviesa la barrera hematoencefálica y es por esto que al ser administrado ocurre la llamada "acidosis paradójica del líquido cefalorraquídeo". Muchos han señalado esto para condicionar la no utilización de bicarbonato en determinadas situaciones, pero en la actualidad, se considera más una curiosidad bioquímica que un hecho clínico de interés.

Alcalosis metabólica

Constituye un proceso caracterizado por la ganancia de una base fuerte, la pérdida de un ácido fuerte, o la ganancia exógena de bicarbonato por los líquidos extracelulares.

Fisiopatología

El bicarbonato es producido en el organismo en cantidades apreciables solamente por el riñón y el estómago, mediante la reacción de hidratación del CO_2, que es catalizada por la anhidrasa carbónica. La resorción del H^+ mantiene un balance fisiológico con el bicarbonato, pero si el H^+ se elimina del organismo, como sucede en caso de aumento de la excreción renal de ácidos, el resultado final es el aumento del bicarbonato en la sangre.

Otro mecanismo de producción de esta hiperbicarbonatemia es por medio de la administración, al paciente hipovolémico, de aniones poco reabsorbibles, como las penicilinas (especialmente la carbenicilina y la ampicillina) o de alcalinos exógenos (bicarbonato, antiácidos ycitratos de las hemotransfusiones).

La alcalosis metabólica también puede ser producida por retención renal de bicarbonato como se observa en:
– Hipovolémicos, en los que el organismo reabsorbe Na^+ y bicarbonato.
– Aldosteronismo, se retiene Na^+ y bicarbonato excretando H^+ y K^+.
– Aumento de mineralocorticoides, calcio o déficit de hormona paratiroidea, que aumentan la reabsorción tubular de bicarbonato.

Los mecanismos de perpetuación de la alcalosis metabólica se producen casi siempre por:
– Disminución del volumen plasmático arterial efectivo.
– Hipocaliemia.
– Hipercalcemia.
– Hipoparatiroidismo.
– Secreción renal tubular distal de H^+.

La evolución de la alcalosis metabólica puede dividirse en tres etapas: génesis, mantenimiento y corrección. La génesis se puede ocurrir por pérdida de protones del líquido extracelular hacia el medio externo o hacia el interior de las células o por medio de la ganancia de bases externas o internas almacenadas en la apatita ósea. El trastorno se establece cuando el incremento del bicarbonato plasmático excede la capacidad del túbulo renal de reabsorberlo; lo que puede producir una bicarbonaturia transitoria (pH urinario mayor que 6,2) acompañada de pérdida de sodio, hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio crónico y cesa la bicarbonaturia. En este momento la orina está relativamente ácida (aciduria paradójica) y la alcalosis se encuentra en fase de mantenimiento.

El aumento del bicarbonato provoca aumento del H_2CO_3 y del CO_2 por ley de acción de masas, lo que constituye la compensación respiratoria:

$$\uparrow CO_2 + H_2O \leftarrow \uparrow H_2CO_3 \leftarrow \uparrow HCO_3^- + H^+$$

El patrón gasométrico contempla:
– pH: aumentado.
– $PaCO_2$: aumentada.
– Bcarbonato estándar: aumentado.
– Exceso de bases: positivo.

Mientras que el electrolítico muestra:
– Na: normal o aumentado.
– Cl: disminuido.
– K: disminuido.

El cálculo de la brecha aniónica resulta normal o se encuentra poco ampliada. Puede asociarse una hipomagnesemia.

El análisis del factor compensador ($PaCO_2$) se realiza mediante cualquiera de estas fórmulas:

$$PaCO_2 = 0{,}9\ (HCO_3^-) + 9 \pm 2$$
$$PaCO_2 = 0{,}73\ (HCO_3^-) + 20 \pm 2$$

Si un paciente presenta cifras de bicarbonato estándar de 40 mmol/L, la $PaCO_2$ debe encontrarse entre 43 mmHg y 47 mmHg [$0{,}9 \cdot (40) + 9 = 45 \pm 2$], para afirmar que existe una función normal del factor compensador. Si los valores hemogasométricos son inferiores a 43 mmHg significa que el componente respiratorio del estado del equilibrio acidobásico ha retenido menos CO_2 del que debía, lo que equivale a decir que tiene una alcalosis respiratoria sobreañadida.

Si los valores son superiores a 47 mmHg significa que el componente respiratorio del estado del equilibrio acidobásico ha retenido más CO_2 del que debía, lo que equivale a decir que tiene una acidosis respiratoria sobreañadida.

El límite de elevación de la compensación de la $PaCO_2$ es de hasta 55 mmHg o 60 mmHg (Torr), independientemente de los valores de bicarbonato.

Efectos de la alcalosis

Este estado disminuye el calcio iónico y fomenta la liberación de acetilcolina, lo que aumenta la actividad neuromuscular y favorece la presencia de tetania y fasciculaciones (casi siempre pH mayor que 7,55). En el aparato cardiovascular prolonga el intervalo QT, aparecen ondas U, deprime el tono vascular y las resistencias periféricas y aumenta la posibilidad de intoxicación digitálica.

Pueden presentarse arritmias espontáneas, principalmente en momentos de tensión física, anestesia o intervenciones quirúrgicas; por aumento de la respuesta a las catecolaminas. La alcalosis metabólica deprime la ventilación pulmonar en personas normales, y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que ya son hipercápnicos e hipoxémicos), y puede provocar un agravamiento de la hipercapnia y la hipoxemia. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la corrección de la alcalosis puede mejorar la ventilación y obtenerse una mejoría clínica apreciable.

La alcalosis disminuye los 2-3-DPG y desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda durante un periodo de 6 h a 8 h, lo que la hace más ávida por el oxígeno y perturba su entrega a los tejidos.

Diagnóstico y clasificación

En esta enfermedad es importante determinar los cloruros en orina, ya que esto orienta hacia la causa que perpetúa el trastorno:

– Menor que 10 mmol/L:
  - Pérdida de jugo gástrico.
  - Tratamiento diurético.
  - Estado poshipercapnia.
  - Pérdida de cloruro por las heces fecales.
  - Fibrosis quística.
– Mayor que 20 mmol/L:
  - Con hipertensión arterial.
  - Aldosteronismo primario.
  - Síndrome de Cushing.
  - Ingestión de sustancia mineralocorticoide con presión arterial normal.
  - Idiopática.
  - Síndrome de Batter en adultos jóvenes con debilidad muscular, tetania, hipocaliemia y aumento de renina y aldosterona y síndrome de Gitelman.

Este trastorno es uno de los más frecuentes y se ha encontrado que la mortalidad por su causa aumenta en la medida que aumenta la alcalemia (45 % de mortalidad si el pH es mayor que 7,55 y 80 % cuando el pH está por encima de 7,65).

Tratamiento

Debe recordarse que casi siempre en la alcalosis metabólica existe una hipocloremia y que el volumen líquido extracelular se encuentra disminuido. Esto hace que la administración de solución salina al 0,9 % (400 mL/m^2 en 1 h) sea un elemento no solamente diagnóstico, sino también terapéutico:

1. Que no reaccionan a la solución salina:
   a) Alcalosis renal:
      – Variantes normotensivas:
        - Hipocaliemia grave, abuso de laxantes e ingestión de arcilla.
        - Hipercalcemia.
        - Hipoparatiroidismo.
        - Síndrome de Bartter (puede ser hipertensiva) o de Gitelman.
        - Hipoalbuminemia.
   b) Variantes hipertensivas:
      – Exceso de mineralocorticoides endógenos o exógenos (licorice y carbenoxolona).
2. Que reaccionan a la solución salina:
   a) Alcalosis renal:
      – Inducida por diurético.
      – Poshipercapnia.
   b) Anion pobremente reabsorbido:
      – Dosis masiva de esteroides.
      – Penicilinas, carbenicilina, fosfatos y sulfatos.
   c) Alcalosis gastrointestinal:
      – Pérdida de jugo gástrico (vómito o aspiración).
      – Diarrea de cloruro, adenoma velloso.
   d) Fibrosis quística (pérdida de Cl^- por sudor). Alcalosis por "contracción".
   e) Alcalosis exógena:
      – Transfusiones.
      – Antiácidos.
      – Bicarbonato (polvo para hornear) y Alka-Seltzer.
      – Sales de ácidos fuertes (lactato de Na, citrato de Na, entre otros).
      – Hidróxido de aluminio más kayexalate (por unión selectiva de H^+).

Algunas de sus causas y mecanismos de perpetuación se presentan en la tabla 64.3.

El tratamiento de la alcalosis metabólica debe comenzarse cuando el pH es superior a 7,50 se deben tenber en cuenta estos principios:

1. Alcalosis metabólica cloruro respondedora (Cl en orina menor que 10 mmol/L):
   a) Cuando el pH sea menor de 7,60:
      – Tratar de suprimir el factor causal.
      – Restaurar el volumen extracelular si está disminuido y corregir la hipocloremia (solución salina).
      – Corregir la hipocaliemia (preferiblemente con cloruro de potasio).

Tabla 64.3. Alcalosis metabólica. Causas y mecanismo de producción y de perpetuación

Causas	Mecanismo de producción	Mecanismo de perpetuación
Vómitos o aspiración gástrica	– Pérdida de Cl^- – Contracción del espacio extracelular. – Entrada de H^+ a la célula	– Disminución del volumen plasmático arterial efectivo – Hipocaliemia
Alcalosis por contracción	– Contracción del espacio extracelular – Entrada de H^+ a la célula – Aumento de la excreción renal de H^+	– Disminución del volumen plasmático arterial efectivo – Hipocaliemia
Diarrea de cloruros	– Pérdida de Cl^- – Aumento de la excreción renal de H^+	– Disminución del volumen plasmático arterial efectivo – Hipocaliemia
Alcalosis poshipercapnia	– Aumento de la excreción renal de H^+	– Disminución del volumen plasmático arterial efectivo – Hipocaliemia
Alcalosis por realimentación	– Entrada de H^+ a la célula	– Disminución del volumen plasmático arterial efectivo – Hipocaliemia
Síndrome leche y alcalinos	– Ingestión de álcali – Aumento de la excreción renal de H^+	– Hipercalcemia – Hipoparatiroidismo
Hipercalcemia no hipoparatiroida	– Aumento de la excreción renal de H^+ – Liberación de sales óseas	– Hipercalcemia – Hipoparatiroidismo
Hipermineralocorticismo	– Aumento de la excreción renal de H^+ – Entrada de H^+ a la célula	– Hipocaliemia – Secreción distal de H^+
Hipocaliemia	– Aumento de la excreción renal de H^+ – Entrada de H^+ a la célula	– Hipocaliemia
Diuréticos	– Aumento de la excreción renal de H^+	– Disminución del volumen plasmático arterial efectivo

– Los pacientes alcalóticos que además presenten edema pulmonar o en los miembros inferiores, se benefician con el uso de acetazolamida (bloqueador de la anhidrasa carbónica), a razón de 250 mg a 375 mg intravenosa cada 12 h, si la creatinina es menor de 4 mg/dL. Posee el inconveniente de que aumenta la pérdida de potasio por el riñón. También puede administrarse una dosis única de 500 mg y evaluar los resultados.
– Si las pérdidas gástricas no pueden controlarse se pueden utilizar bloqueadores H_2 (cimetidina y ranitidina) o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y lanzoprazol).

Si con estas medidas no se logran valores aceptables de pH en 24 h a 36 h, se aplican las medidas que a continuación se señalan, sin descontinuar las anteriores.

b) Cuando el pH sea de 7,60 o más: además de las medidas anteriormente señaladas se utilizan:
– Cloruro de amonio (ámpulas de 20 mL con 83,5 mEq). Se calcula por la fórmula de Astrup-Mellemgard (mEq = exceso de bases · Peso (kg) · 0,3) y se administra la mitad de la dosis calculada en solución de dextrosa al 5 % en 12 h a 24 h, con estricto seguimiento del equilibrio acidobásico, hasta que el pH sea inferior a 7,60. No utilizarlo en pacientes con disfunción hepática o renal ni exceder los 300 mEq/24 h.
– Ácido clorhídrico 1 N (100 mL en 900 mL de dextrosa 5 % = 100 mmol/L). Esto proporciona una solución 0,1 N y se calcula la cantidad a administrar según la fórmula:
mEq = (HCO_3^- medido – 30) · [0,5 · peso (kg)]
Se administra por una vena central, con los mismos cuidados que con el cloruro de amonio.
También se han utilizado el clorhidrato de lisina y el de arginina, que en su metabolismo producen ácido clorhídrico como producto final.
– La hemodiálisis se ha utilizado para el tratamiento de las alcalosis metabólicas graves, sobre todo cuando coexiste con intoxicación digitálica o hipercapnia graves.

Estas medidas también pueden ser utilizadas cuando el pH es menor que 7,60 si:
– El paciente es portador de una hepatopatía avanzada o una insuficiencia respiratoria.
– Aparecen manifestaciones de irritabilidad neuromuscular con riesgo de crisis tetánica.
– Se acompaña de trastornos del ritmo cardiaco.
– Existe el peligro de intoxicación digitálica.

2. Alcalosis metabólica cloruro resistente (Cl en orina mayor que 20 mmol/L): su terapéutica es mucho más difícil y compleja. Se basa en:
a) Administrar las cantidades necesarias de cloruro de potasio para evitar o corregir la hipocaliemia.
b) Utilizar espironolactona (300 mg/día a 600 mg/día) pues bloquea la acción mineralocorticoide en estados hiperadrenales. También resulta útil el triamterene (200 mg/día a 300 mg/día).
c) Corregir la hipomagnesemia o la hipocalcemia que pueden asociarse.
d) Si existe un hiperaldosteronismo supresible con glucocorticoides, se emplea la dexametasona (0,25 mg matinal y 0,75 mg vespertino).
e) En el síndrome de Bartter utilizar indometazina (75 mg a 150 mg), por su acción inhibidora de las prostaglandinas o los bloqueadores de la convertidora de angiotensina para disminuir la aldosterona.
f) En el síndrome de Gitelman se utilizan diuréticos ahorradores de potasio (amiloride de 5 mg/día a 10 mg/día, triamterene 100 mg cada 12 h y espironolactona 25 mg a 50 mg cada 6 h).
g) Eliminar quirúrgicamente la fuente de mineralocorticoides (adenomectomía suprarrenal en el hiperaldosteronismo primario).

Acidosis respiratoria

Es un proceso caracterizado por una disminución primaria del grado de ventilación alveolar con incremento de la $PaCO_2$, que puede tener una evolución aguda o crónica.

Fisiopatología

Como consecuencia de la oxidación completa de los principios inmediatos, la persona normal produce alrededor de 220 mL/min de CO_2 diariamente, lo que equivale a 15 000 mmol/día de bicarbonato, que deben eliminarse del organismo a través de la ventilación pulmonar. El ritmo de excreción de CO_2 es directamente proporcional a la ventilación alveolar, por lo que cuando esta disminuye se provoca una retención de CO_2 en el organismo, que por ley de acción de masas aumenta el H_2CO_3 y el bicarbonato como mecanismo compensador. Esta compensación metabólica está mediada por la reabsorción renal de bicarbonato, mecanismo que no funciona a plena capacidad hasta 24 h a 36 h después de iniciado el trastorno, aunque a veces se necesitan de tres a cinco días.

$$\uparrow CO_2 + H_2O \rightarrow \uparrow H_2CO_3 \rightarrow \uparrow HCO_3^- + H^+$$

El patrón gasométrico contempla:
– pH: disminuido.
– $PaCO_2$: aumentada.
– Bicarbonato estándar: normal o aumentado.
– Exceso de bases: normal o positivo.

Mientras que el electrolítico muestra:
– Na: normal o aumentado.
– Cl: disminuido (fenómeno del robo del Cl^- o de Hamburger).
– K: normal o aumentado.

Característicamente se observa un aumento del fósforo sérico.

El análisis del factor compensador (HCO_3^-) se realiza mediante las fórmulas:

$$\text{Bicarbonato} = 25 + \left(0{,}75 \cdot \frac{\text{PaCO}_2\text{ medida} - 40}{10} + 1\right)$$

en los trastornos agudos, y:

$$\text{Bicarbonato} = 25 + \left(4 \cdot \frac{\text{PaCO}_2\text{ medida} - 40}{10} + 4\right)$$

en los trastornos estables (más de 24 horas de evolución).

El límite de compensación es alrededor de 30 mmol/L y 45 mmol/L (mEq/L) para los trastornos agudos y estables, respectivamente. Si este límite o el valor indicado por la fórmula es sobrepasado, se debe sospechar una alcalosis metabólica asociada; mientras que si el valor de la fórmula no es alcanzado, debe pensarse en una acidosis metabólica asociada o en un trastorno de corto tiempo de evolución.

Cuadro clínico y clasificación

Los pacientes con hipercapnia aguda toleran menos el aumento de la $PaCO_2$ que los que tienen hipercapnia crónica, debido a la menor compensación de la primera. Los signos y síntomas que ocurren dependen de:
– Sistema neuromuscular: el aumento de la $PaCO_2$ provoca vasodilatación cerebral lo que altera la conciencia, lo que puede

llegar al coma (narcosis por CO_2 mayor que 70 mmHg). La resistencia vascular cerebral cae y el flujo sanguíneo cerebral aumenta en relación directa con el aumento del CO_2. Si el CO_2 aumenta un 50 % (de 40 mmHg a 60 mmHg) el flujo sanguíneo cerebral puede aumentar también en un 50 %. Esta vasodilatación cerebral tan aguda e importante provoca una intensa cefalea.

En casos severos pueden encontrarse convulsiones y signos de hipertensión endocraneana (seudotumor cerebral) con hiperreflexia, papiledema y tendencia a la midriasis. También se pueden observar temblores musculares y mioclonías.

– Sistema cardiovascular: frecuentemente se observa taquicardia, pulso saltón, hipertensión arterial y aumento del gasto cardiaco (como resultado de la estimulación beta adrenérgica), así como disminución de las resistencias vasculares sistémicas (por acción directa sobre el músculo liso vascular), con piel caliente. La acidemia e hipoxemia acompañantes pueden modificar estas manifestaciones. Generalmente la hipercapnia provoca vasodilatación y cuando es superior a 70 mmHg, ocurre vasoconstricción.

En la hipercapnia aguda se presenta una abundante liberación córtico suprarrenal, con importantes niveles en sangre de noradrenalina y adrenalina, aumenta el nivel plasmático de corticoides, existe liberación de renina, aumento de aldosterona y hormona antidiurética, todo lo que lleva a reducir la excreción de agua y Na^+. En estos pacientes, un elemento a considerar es la diferencia alvéolo arterial de oxígeno, que puede calcularse mediante esta fórmula simplificada (si la $FiO_2 = 0{,}21$):

$$P(A\text{-}a)O_2 = 150 - (PaCO_2 \cdot 0{,}8) - PaO_2$$

Lo que permite su clasificación en normal:

– Trastornos del sistema nervioso central:
  - Sobredosis de medicamentos y anestesia.
  - Hipoventilación primaria (síndrome de la Ondina).
  - Traumatismos e infecciones.
  - Accidentes vasculares cerebrales.
  - Edema cerebral importante.
  - Mixedema.
  - Enfermedad de la médula espinal.
  - Neurotoxinas (tétanos y organofosforados).
– Trastornos del sistema nervioso periférico:
  - Síndrome de Guillain-Barré-Strohl.
  - Esclerosis múltiple.
  - Esclerosis lateral amiotrófica.
  - Pospoliomelitis.
  - Miastenia.
  - Botulismo.
– Trastornos de la pared torácica:
  - Toracoplastia.
  - Espondilitis anquilosante.
– Trastornos de músculos respiratorios:
  - Polimiositis y distrofia muscular.
  - Síndromes hiperpotasémicos/hipopotasémicos periódicos.
– Obstrucción de vía aérea superior:
  - Epiglotitis.
  - Estenosis traqueal.
  - Trastornos laríngeos.
  - Esclerosis lateral amiotrófica.
– Mal funcionamiento de los ventiladores mecánicos.

O también puede clasificarse como elevada:

– Enfermedad pulmonar:
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
  - Asma bronquial.
  - Infecciones graves.
  - Síndrome de distress respiratorio agudo.
  - Tromboembolismo pulmonar.
  - Enfermedad pulmonar intersticial.
  - Edema pulmonar intersticial.
– Enfermedad pulmonar y de la pared:
  - Escoliosis.

En cuidados intensivos debe recordarse que en el paciente ventilado en la modalidad controlada, si se aumenta la cantidad de carbohidratos se produce más CO_2, y como tiene un volumen minuto de ventilación fijo no puede eliminar este exceso, por lo que aumenta el CO_2 ("efecto Askanazi").

En el ámbito de anestesiología deben de recordarse, particularmente:

– Mal funcionamiento de la máquina de anestesia: desde la mala conexión de los gases, mezclas hipóxicas por alteración en los rotámetros, hasta la mala ventilación por alteración del respirador, en tiempo o volumen.
– Sistemas cerrados, semicerrados o semiabiertos, con absorbedor de CO_2 en malas condiciones.
– Sistemas abiertos con bajo flujo de gas fresco, que permiten la reinhalación.
– Tubos endotraqueales pequeños, especialmente en pediatría, obstrucción del tubo endotraqueal por sondas o broncoscopios, secreciones o sangre en el tubo, mala ubicación del tubo endotraqueal, acodamientos o compresiones externas.
– Fugas o desconexiones de los circuitos.
– Error en los cálculos de ventilación, volumen, frecuencia, presión pico, presión plateau, entre otros.
– Acción prolongada de los relajantes neuromusculares o patologías crónicas con alteración de la respuesta a estos.
– Suma de efectos farmacológicos, con apneas prolongadas.
– Cirugía laparoscópica, con CO_2 como gas.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis respiratoria tiene por objetivo corregir la causa precipitante, restablecer la ventilación alveolar y corregir en todo lo que se pueda la retención de CO_2.

En los estados patológicos agudos se utiliza sin retraso la ventilación artificial si se observan incrementos progresivos de la $PaCO_2$ o manifestaciones del sistema nervioso por hipercapnia. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica la conducta es más conservadora, pues estos toleran mejor la hipercapnia.

Recordar que en la actualidad no existe ninguna evidencia científica que justifique el uso del bicarbonato de sodio en la acidosis respiratoria, aunque algunos señalan que su administración está indicada solamente cuando el pH sea menor que 7,00 y no se disponga de ventilación mecánica.

Alcalosis respiratoria

Es un proceso en el que está aumentado el grado de ventilación alveolar en relación con la producción de CO_2.

Fisiopatología

La alcalosis respiratoria se caracteriza por hipocapnea y es el resultado de la hiperventilación alveolar. Al disminuir la $PaCO_2$ disminuyen el H_2CO_3 y el bicarbonato, lo que constituye la respuesta compensadora. Esta compensación metabólica está mediada por la excreción renal de bicarbonato, mecanismo que no inicia su funcionamiento hasta 6 h después de iniciado el trastorno.

$$\downarrow CO_2 + H_2O \rightarrow \downarrow H_2CO_3 \rightarrow \downarrow HCO_3^- + H^+$$

El patrón gasométrico contempla:

– pH: aumentado.
– $PaCO_2$: disminuida.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Bicarbonato estándar: normal o disminuido.
– Exceso de bases: normal o negativo.

Mientras que el electrolítico muestra:
– Na: normal o ligeramente disminuido.
– Cl: normal o aumentado.
– K: normal o ligeramente disminuido.

Característicamente se observa una disminución del fósforo sérico.

El análisis del factor compensador (bicarbonato) se realiza mediante las fórmulas:

$$\text{Bicarbonato} = 25 - \left(2 \cdot \frac{40 - \text{PaCO}_2\,\text{medida}}{10}\right)$$

para los trastornos agudos.

$$\text{Bicarbonato} = 25 - \left(5 \cdot \frac{40 - \text{PaCO}_2\,\text{medida}}{10}\right)$$

para los trastornos estables.

Los límites máximos de compensación son de 18 mmol/L (mEq/L) de bicarbonato para los trastornos agudos y de 12 mmol/L a 15 mmol/L para los estables. Debe sospecharse una acidosis metabólica sobreañadida si se obtienen valores de bicarbonato menores a los límites máximos de compensación o los valores de la fórmula; o una alcalosis metabólica sobreañadida o un trastorno de corto tiempo de evolución, en caso contrario.

Cuadro clínico y clasificación

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, dependen fundamentalmente de la enfermedad de base, pero pueden observarse:
– Sistema neuromuscular: la disminución de la $PaCO_2$ provoca vasoconstricción cerebral, lo que ocasiona confusión, hipodinamia, lipotimia y, en casos graves, convulsiones. Suelen existir parestesias peribucales, calambres en miembros inferiores y espasmos carpopedálicos. Si la hipocapnia es severa (menor que 15 mmHg) provoca hipoxia y edema cerebral.
– Sistema cardiovascular: se caracteriza por taquicardia sin cambios tensionales, a menos que el paciente sea portador de un nódulo sinusal enfermo o reciba tratamiento con digitálicos o betabloqueadores. También pueden presentarse opresión torácica y depresión del segmento ST por espasmo coronario, así como arritmias ventriculares graves resistentes a antiarrítmicos; pero que mejoran al corregir la alcalemia.
– Sistema gastrointestinal: la hipoxemia cerebral de la alcalosis respiratoria grave puede provocar náuseas y vómitos.

El cálculo de la $P(A\text{-}a)O_2$ con FiO_2 = 0,21, permite la clasificación en normal:
– Trastornos del sistema nervioso central.
– Hormonas y medicamentos:
  • Salicilatos y xantinas.
  • Catecolaminas.
  • Sobredosis de analépticos o tiroides.
  • Progesterona.
  • Gestación.
– Hipoxia, altitud o anemia grave.
– Endotoxemia.
– Psicógena (histeria, nerviosismo, dolor).
– Exposición al calor.
– Ventilación mecánica.
– Estimulación refleja del pulmón debida a cualquier enfermedad pulmonar o voluntaria.
– Recuperación rápida de una acidosis metabólica.
– Miscelánea: fiebre y *delirium tremen*.

Y también se clasifica en aumentada:
– Sepsis por gram negativos.
– Endotoxemia.
– Insuficiencia hepática.
– Enfermedad pulmonar intersticial.
– Edema pulmonar.
– Tromboembolismo pulmonar.
– Asma.
– Neumonía.

Tratamiento

Por lo general el grado de alcalemia que provoca esta enfermedad no es peligroso, pero cuando el pH está por encima de 7,60, la $PaCO_2$ por debajo de 20 mmHg, o existen arritmias o manifestaciones graves de hipocapnia del sistema nervioso, se debe comenzar el tratamiento específico, que consiste en:
– Corregir la causa que la provoca si es posible.
– Corregir la hipoxemia.
– Si es necesario el tratamiento específico, se le coloca al paciente un cartucho de nailon que cubra su cabeza lo más herméticamente posible, suministrándole un aporte de oxígeno y abriéndole pequeños agujeros que impidan la sobredistensión excesiva del cartucho. Esto provoca un aumento del espacio muerto, disminuye la ventilación alveolar y aumenta la $PaCO_2$. Se realizan controles hemogasométricos seriados cada 15 min o 30 min y de no obtener resultados satisfactorios en 2 h o 3 h, se debe entubar y ventilar al paciente.
  Este método solo debe utilizarse en pacientes conscientes y sin manifestaciones clínicas graves.
  Existen dispositivos tales como la "cámara cefálica" y las máscaras de rerespiración que sustituyen el cartucho mencionado. La administración de CO_2 no está indicada, pues perpetúa la hiperventilación, al igual que puede ocurrir con los dispositivos anteriormente señalados.
– Cuando existan manifestaciones clínicas graves o se acompañe de hipoxemia severa, se debe ventilar al paciente con modalidad controlada, volumen corriente (tidal) de 3 6 mL/kg a 6 mL/kg de peso y frecuencia respiratoria de 10 resp/min a 12 resp/min. Se utilizará la FiO_2 (fracción inspiratoria de oxígeno) necesaria para corregir la hipoxemia y se controlan los resultados por medio de hemogasometrías.

Si por alguna razón no son convenientes los bajos volúmenes corrientes (*volet costal*), o no se soluciona el disturbio en 3 h con las medidas mencionadas, se puede aumentar el espacio muerto mecánico colocando una manguera de 8 cm a 10 cm de largo y 1 cm a 2 cm de diámetro entre el tubo endotraqueal y la "Y" del ventilador.

Trastornos acidobásicos mixtos

Estos trastornos son la coexistencia simultánea de dos o más de las alteraciones acidobásicas simples que anteriormente se analizaron. En general tienden a ser mal interpretados, pues se consideran muchas veces compensatorios de uno simple.

Para su comprensión y diagnóstico es imprescindible utilizar un detallado análisis clínico del paciente y de las fórmulas de límites de compensación que se señalaron en cada uno de los trastornos simples.

Para su valoración se necesita:
– Una historia clínica detallada (anamnesis y examen físico).
– Un ionograma con los siguientes datos:
  • Cl^-.
  • Bicarbonato (reserva alcalina).
  • Na^+.
  • K^+.

– Realizar el cálculo de la brecha aniónica.
– Una hemogasometría arterial.
– El cálculo de los límites de compensación según el trastorno acidobásico que consideremos presente.

Existen una serie de enfermedades clínicas que se asocian frecuentemente a alteraciones simples del equilibro acidobásico, como son:
– Hipotensión arterial: acidosis metabólica.
– Diarrea severa: acidosis metabólica.
– Insuficiencia renal: acidosis metabólica.
– enfermedad pulmonar obstructiva crónica: acidosis respiratoria.
– Vómitos: alcalosis metabólica.
– Uso de diuréticos: alcalosis metabólica.
– Embolismo pulmonar: alcalosis respiratoria.
– Cirrosis hepática: alcalosis respiratoria.
– Embarazo: alcalosis respiratoria.
– Sepsis: alcalosis respiratoria/acidosis metabólica.

Los tipos y causas principales de los trastornos mixtos son:
– Acidosis respiratoria más acidosis metabólica:
  • Paro cardiorrespiratorio.
  • Edema pulmonar grave.
  • Intoxicaciones exógenas graves.
  • Acidosis metabólica con hipocaliemia grave (menor que 2 mmol/L).
  • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en insuficiencia circulatoria o sepsis.
  • Insuficiencia respiratoria y renal.
  • Diarrea o acidosis tubular renal más paresia hipopotasémica de músculos respiratorios.
– Acidosis respiratoria más alcalosis metabólica:
  • Neumopatías obstructivas crónicas en pacientes con aspiración gástrica o tratamiento con diuréticos.
– Alcalosis respiratoria más alcalosis metabólica:
  • Insuficiencia hepática con aspiración gástrica, vómitos o terapéutica con diuréticos.
  • Pacientes ventilados con aspiración gástrica, tratamiento diurético o ambos.
– Alcalosis respiratoria más acidosis metabólica:
  • Choque séptico.
  • Tromboembolismo pulmonar en bajo gasto.
  • Insuficiencia renal con sepsis grave.
  • Intoxicación por salicilatos.
– Acidosis metabólica más alcalosis metabólica:
  • Insuficiencia renal crónica y vómitos.
  • Vómitos y diarreas incoercibles.
  • Hipovolemia con vómitos o utilización de diuréticos.

Los elementos que permiten sospechar y diagnosticar el trastorno mixto son:
– La existencia de causas primarias para más de un trastorno simple.
– Que los límites de la compensación sobrepasen o no alcancen (Tabla 64.4).
– Que la $PaCO_2$ y el bicarbonato se encuentren opuestos (uno elevado y el otro disminuido).
– Que evolutivamente veamos cambiar el pH hacia lo normal, o por encima o debajo de lo normal en relación con el trastorno primario, sin que se haya normalizado la $PaCO_2$ o el bicarbonato que causó el desequilibrio simple:
  • pH normal con $PaCO_2$ o bicarbonato anormales.
  • pH alcalino con $PaCO_2$ alta o bicarbonato bajo.
  • pH acidótico con $PaCO_2$ baja o bicarbonato alto.
– Que el valor del incremento de la brecha aniónica sea mayor que 4 mmol/L a 5 mmol/L que el decremento del bicarbonato (acidosis/alcalosis metabólica) o que su relación sea mayor que 1 a 1,6; pues un valor menor que 1 significa que el bicarbonato ha disminuido proporcionalmente más que la brecha aniónica y sugiere la presencia de una acidosis metabólica con brecha aniónica normal. Si la relación es mayor que 1,6 indica que la proporción del incremento de la brecha aniónica es mayor que la del bicarbonato y sugiere la presencia de una alcalosis metabólica.
  (Brecha aniónica – 10) > (24 – Bicarbonato medido)
  (Brecha aniónica – 10) / (24 – Bicarbonato medido)
– Que el valor del incremento del Cl^- sea mayor que el incremento del bicarbonato.
  (Cl^- medido – 100) > (24 – Bicarbonato)

El tratamiento de los trastornos acidobásicos mixtos se basa en dos principios fundamentales:
– Tratar de normalizar el pH, de ahí que los trastornos mixtos (acidosis respiratoria y metabólica, alcalosis respiratoria y metabólica), sean los trastornos más graves; pues desvían el pH de forma importante hacia la acidez o la alcalinidad.
– Debe evitarse que el tratamiento de un trastorno agrave el del otro. Esto no es fácil de lograr en la práctica, pero ambos deben tratarse simultáneamente y hay que ser más enérgico con el que provoque manifestaciones clínicas más graves o con el que predomine, según el valor del pH.

Se utilizan los mismos principios terapéuticos esbozados en los trastornos simples, recordando que el seguimiento gasométrico debe realizarse con mayor periodicidad para poder valorar las modificaciones que la corrección de un trastorno le ocasiona al otro.

Se han descrito asociaciones triples, pero son raras y de difícil diagnóstico. Usualmente se realiza el diagnóstico de un trastorno metabólico (acidosis/alcalosis) y al calcular la $PaCO_2$ se aprecia un trastorno respiratorio sobreañadido. Para facilitar su interpretación, se ha recurrido al diseño de programas lógicos de computación.

Otro enfoque del balance acidobásico

Si a la ecuación de Henderson-Hasselbalch se le aplica la ley de Henry de los gases, se obtiene:

Tabla 64.4. Límites de compensación de los trastornos acidobásicos simples

Trastorno primario	Elemento compensador	Valor límite del elemento compensador
Alcalosis metabólica	$PaCO_2$	55-60 mmHg
Acidosis metabólica	$PaCO_2$	25 mmHg
Acidosis respiratoria aguda	HCO_3^-	30 mmol/L
Acidosis respiratoria crónica	HCO_3^-	45 mmol/L
Alcalosis respiratoria aguda	HCO_3^-	18 mmol/L
Alcalosis respiratoria crónica	HCO_3^-	12-15 mmol/L

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[0{,}0301 \cdot PCO_2]}$$

Esto constituye una ecuación muy utilizada, que permite calcular el pH (por correlación) pero no significa que lo determine (causalidad). Debe señalarse que esta ecuación:

- No permite cuantificar el grado de alteración del elemento metabólico.
- No considera ningún otro ácido, excepto el carbónico.
- No permite conocer el mecanismo del balance acidobásico.

Los principios de Brønsted han hecho pensar erróneamente que las fluctuaciones en la $[H^+]$ son las que determinan el nivel de acidez o alcalinidad de una solución y que se pueden ignorar otros radicales. También ha hecho pensar que la entrada o la salida de los H^+ de una solución son los que determinan su concentración; pero la $[H^+]$ es una *variable dependiente* que está determinada por otras (*independientes*):

- Variable independiente: es la impuesta externamente al sistema y su valor no es afectado por los cambios del sistema ni por el de otras variables. Influencia al sistema, pero no es influenciada por él.
- Variable dependiente: es la que forma parte interna del sistema y su valor se afecta por los cambios del sistema y por el de otras variables independientes.

En 1983, Peter A. Stewart publica su trabajo "Modern quantitative acid-base chemistry" donde enfatiza una serie de principios físico-químicos y la importancia del análisis cuantitativo de las soluciones iónicas basado en esto principios; lo que estaba prohibido por la enorme cantidad de cálculos a realizar, pero ahora las computadoras han eliminado esa prohibición.

En las soluciones acuosas, el agua es la fuente primaria de los H^+. En las soluciones acuosas más complejas, incluyendo la sangre, hay tres determinantes de la $[H^+]$:

- La PCO_2.
- La diferencia de iones fuertes.
- La concentración total de ácidos débiles.

Sistema de la PCO_2

$$CO_2 + H_2O \overset{AC}{\leftrightarrow} H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Este es un sistema familiar para todos en el que se aprecia que el aumento del CO_2 provoca fuerzas electroquímicas que provocan el acrecentamiento del bicarbonato y del H^+, por lo que el CO_2 es la *variable independiente* y el bicarbonato y el H^+ son las *variables dependientes*.

Iones fuertes y la diferencia de iones fuertes

Los iones que se mantienen completamente disociados en una solución independientemente de su concentración, reciben el nombre de iones fuertes. En humanos, los iones fuertes predominantes *extracelularmente* son el Cl^- y el Na^+ y en menor grado el K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} y los sulfatos. *Intracelularmente* predominan el Cl^- y el K^+. El lactato y los cetoácidos, se comportan como iones fuertes antes de ser metabolizados.

La diferencia de iones fuertes es el producto de la diferencia de todos los cationes fuertes y todos los aniones fuertes. Posee un potente efecto electroquímico que influencia la disociación del agua y por ende, la $[H^+]$.

[Diferencia de iones fuertes] = $[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [Lactato^-] - [Urato^-]$

[Diferencia de iones fuertes] normal = 40 mmol/L a 42 mmol/L

De estos conceptos se deriva que el H^+, OH^- y el bicarbonato no son iones fuertes.

Si la diferencia de iones fuertes disminuye hay aumento relativo de los aniones fuertes (–) sobre los cationes fuertes (+) y ocurre acidosis. Aumentan los H^+ por la ley de electroneutralidad.

Si la diferencia de iones fuertes aumenta hay exceso de cationes fuertes (+) sobre los aniones fuertes (–) y ocurre alcalosis. Disminuyen los H^+ por la ley de electroneutralidad.

Como la diferencia de iones fuertes normal es de 40 mmol/L a 42 mmol/L y basados en la ley de electroneutralidad no pueden existir cargas eléctricas sin balancear, las cargas (–) remanentes provienen del CO_2 y de los ácidos débiles (albúmina y fosfatos igual a A^-), ya que a pH fisiológico la contribución de la $[OH^-]$ es ínfima. Es por ello que:

Diferencia de iones fuertes – $(CO_2 + A^-) = 0$

y se conoce como *diferencia de iones fuertes efectiva* y equivale a la base *buffer* descrita por Singer & Hasting.

Otra forma de estimar la diferencia de iones fuertes es la conocida como *diferencia de iones fuertes aparente*, en la que se asume que pueden encontrarse iones no medidos.

[Diferencia de iones iones fuertes$_a$] = $[Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}] - [Cl^-] - [Lactato^-]$

Un ejemplo de esto último lo constituyen la acidosis metabólica por expansión de volumen (incremento del Cl^-) y la alcalosis por pérdida de Cl^-. En esto no determina *per se* el pH de la solución, sino la relación entre sus cationes y aniones fuertes.

Mecanismos fisiológicos

Para modificar la diferencia de iones fuertes deben alterarse los aniones o los cationes fuertes o ambos y esto lo maneja en primer lugar el riñón, que no puede excretar grandes cantidades de iones fuertes por minuto, por lo que para provocar un "impacto" en la diferencia de iones fuertes, deben de transcurrir horas.

El *riñón* maneja el Na^+ en respuesta a las modificaciones del volumen y el K^+ en respuesta a las modificaciones de su propia homeostasis, por lo que el manejo del Cl^- resulta vital para el balance acidobásico.

El enfoque tradicional es sobre la excreción del H^+ y $NH_3 \rightarrow NH_4^+$ que resulta irrelevante *per se*, ya que el objetivo de la amoniogénesis renal es permitir la excreción de Cl^- sin excretar Na^+ o K^+.

El *hígado* participa del manejo de los iones fuertes mediante su producción de albúmina y del metabolismo hepático del nitrógeno, ya que puede producir urea, glutamina o NH_4^+ y lo hace preferencialmente en este mismo orden. Esta glutamina la utiliza el riñón para producir NH_4^+ y excretar Cl^-, lo que aumenta la diferencia de iones fuertes. La acidosis metabólica deprime la génesis de urea, lo que garantiza una mayor disponibilidad de glutamina para el riñón.

El *tubo digestivo* posee particularidades en cada una de sus secciones. En el estómago la bomba de Cl^- lo envía a la luz, lo que disminuye la iones fuertes y acidifica el medio, creando la "marea alcalina" en el plasma. En el duodeno se reabsorbe el Cl^-, lo que restituye el pH plasmático.

El *páncreas* segrega muy poco Cl^- por lo que en su jugo pancreático la diferencia de iones fuertes está aumentada. Si se pierde por fístulas u otro mecanismo, se produce acidosis por disminuir la diferencia de iones fuertes en el plasma.

Algo similar sucede en el intestino, ya que en el delgado se reabsorbe el Cl^- y en el grueso la mayor parte del agua, Na^+ y K^+ restantes. Si se pierden iones por la diarrea esto disminuye la diferencia de iones fuertes plasmática y ocurre acidosis. No se sabe todavía si el intestino puede "captar" iones para compensar estos disbalances.

Ácidos débiles plasmáticos

Frecuentemente se les conoce como *buffer*. Están constituidos fundamentalmente por los proteinatos y los fosfatos en plasma y los hemoglobinatos en sangre total:

– *Buffer* en plasma:
  • Bicarbonato.
  • Fosfatos inorgánicos.
  • Proteínas plasmáticas.
– *Buffer* en sangre total:
  • Bicarbonato.
  • Fosfatos inorgánicos.
  • Fosfatos orgánicos.
  • Hemoglobina/oxihemoglobina.
– *Buffer* normal en plasma: 18 mmol/L a 20 mmol/L.
– *Buffer* normal en líquido intersticial: 1 mmol/L a 2 mmol/L.
– *Buffer* en pacientes críticos: 8 a 12 mmol/L, por serina de 2 g/dL a 3 g/dL.

Los cambios en estos amortiguadores de pH ocurren lentamente durante días o semanas en comparación con los cambios rápidos compensatorios de la diferencia de iones fuertes.

Trastornos acidobásicos

Hay varias fuentes primarias de los trastornos acidobásicos (Tabla 64.5).

Tabla 64.5. Fuentes primarias de trastornos acidobásicos

	Respiratoria		**No respiratoria (metabólica) Ácidos débiles no volátiles**	
	PCO_2	Diferencia de iones fuertes	Serina	Fosfatos inorgánicos
Alcalosis	Hipocapnia	Aumentada	Hipoalbuminemia	-
Acidosis	Hipercapnia	Reducida	Hiperalbuminemia	Hiperfosfatemia

Las alteraciones respiratorias continúan con su enfoque habitual, pero en los elementos metabólicos deben considerarse las alteraciones de la diferencia de los iones fuertes (Tabla 64.6), de la serina (alcalosis hipoproteinémica: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, malnutrición y acidosis hiperproteinémica: cólera), y de los fosfatos (acidosis metabólica de la hiperfosfatemia). La hipofosfatemia no llega a provocar alcalosis metabólica porque su cifra normal es aproximadamente 1 mmol:

– El cambio en el agua (con Na^+ aumentado o disminuido) cambia la concentración de electrolitos y por ende la diferencia de iones fuertes.
– La diferencia de iones fuertes puede cambiar *per se* (con Na^+ normal).
– Lo que varía fundamentalmente es el Cl^- o los aniones no identificados (Xa^-).

Tabla 64.6. Alteraciones de la diferencia de iones fuertes

	Alteraciones del agua	**Alteraciones de la diferencia de iones fuertes**
Alcalosis	Concentración	Déficit de Cl^-
Acidosis	Dilución	Exceso de Cl^- Aniones no identificados (Xa^-)

Conclusiones clínicas

– El análisis cuantitativo de las soluciones iónicas es actulmente posible por la computación, lo que modifica la comprensión del movimiento iónico y provoca que se eliminen antiguos modelos de su movimiento transmembrana.
– La homeostasis acidobásica de un compartimiento líquido corporal se establece por la regulación de sus variables independientes. La causa de los trastornos acidobásicos primarios es el cambio de una o más de sus variables independientes, que en los líquidos orgánicos son la PCO_2, la diferencia de iones fuertes y los ácidos débiles; mientras que las variables dependientes son la $[H^+]$, la $[OH^-]$, la $[CO_3H^-]$, la $[CO_3^{2-}]$, $[A^-]$ y la [AH].
– El movimiento de H^+ entre soluciones no afecta la $[H^+]$ (pH) de ninguna solución, ya que esto solo pueden hacerlo las variables independientes y de estas, fundamentalmente la diferencia de iones fuertes.
– Los cambios de temperatura modifican las concentraciones iónicas, por lo que deben considerarse siempre.
– El balance acidobásico puede comprenderse cuantitativamente en los términos de las variables independientes y su regulación por los pulmones, riñones, intestino e hígado.
– Las intervenciones terapéuticas deben dirigirse al ajuste de las variables independientes.

PROHIBIDA SU VENTA

65

Nutrición artificial

Para la comprensión de aspectos relacionados con la nutrición humana, es necesario conocer algunos conceptos básicos:

- Alimentos: son los productos o sustancias que ingeridos, aportan materias asimilables que cumplen una función nutricional en el organismo.
- Nutrientes: son las sustancias asimilables que contenidas en ese alimento van a aportar al organismo material plástico y energético que se transforman y organizan en materia viva, así como en factores de regulación indispensables para la fisiología celular.
- Alimentación: es el acto voluntario y consciente que comprende desde la selección del alimento hasta su preparación e ingestión. Está influenciado por factores externos de tipo educativo, cultural, económico y religioso.
- Dieta: es el método, régimen o modelo alimentario.
- Dietética: es la ciencia que estudia los regímenes alimenticios en la salud o la enfermedad.
- Nutrición: proceso que ocurre independientemente de la voluntad de la persona. Comprende la digestión, absorción, distribución y utilización de las categorías nutrimentales ingeridas. Obedece a leyes fisiológicas que son poco susceptibles a influencias externas.
- Nutrición clínica: es la ciencia de la nutrición aplicada al logro o mantenimiento del estado de salud en una situación clínica dada.
- Nutrición artificial: es el método terapéutico que persigue obtener un balance proteico y energético adecuado, en pacientes que no pueden ingerir alimentos por la vía fisiológica o en la que su ingestión es insuficiente.
- Unidades de energía: los valores energéticos de los nutrientes se expresan en kilocalorías y esta se define como la cantidad de calor necesario para pasar 1 kg de agua de 14,5 ºC a 15,5 ºC de temperatura a la presión del nivel del mar. En Cuba se utiliza el término calorías y con mucha frecuencia, cuando en realidad se refiere a kilocalorías, se dice calorías.
- Caloría: unidad de medida en que se expresa la energía que se desprende por los alimentos en el proceso metabólico. Es oportuno recordar que por cada gramo de estos elementos aportan: 4 cal los carbohidratos, 9 cal las grasas y 4 cal las proteínas.
- Según el sistema internacional de medidas una caloría equivale a 4 184 kJ.
- Metabolismo: conjunto de reacciones bioquímicas cuya finalidad es conservar la capacidad del biosistema para responder a los cambios ocurridos en su entorno.
- Cociente respiratorio: es la relación existente entre el anhídrido carbónico producido y el oxígeno consumido en la combustión de 1 g de un determinado nutriente. El cociente respiratorio de los glúcidos es de 1, el de los lípidos de 0,7 y el de las proteínas de 0,8.

Evaluación nutricional y metabólica

Para la implementación exitosa de la nutrición artificial como un pilar básico en el tratamiento médico, es indispensable realizar una correcta evaluación nutricional y metabólica.

El deterioro nutricional de una persona puede ser evidente a la vista del médico, pero también puede ser difícil de detectar y pasar inadvertida, lo que si no se corrige, conlleva a un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Es por esto que resulta impostergable para el médico práctico realizar la evaluación nutricional y metabólica de sus pacientes como parte del trabajo rutinario, como si se tratara de un examen sistemático de tipo preventivo.

La evaluación nutricional es el proceso mediante el que se determinan en el paciente indicadores o variables que de forma integral brindan información sobre la composición corporal y el estado nutricional. Permite reconocer cuando está indicado el soporte nutricional, es decir, hacer un diagnóstico sobre el tipo y grado de la mala nutrición.

En la práctica clínica el estado nutricional se puede valorar mediante estos parámetros:

- Historia clínica y exploración física.
- Encuesta dietética.
- Parámetros antropométricos.
- Parámetros bioquímicos.
- Parámetros inmunológicos.
- Otros.

Historia clínica y exploración física

La historia clínica se encamina a la investigación de los diferentes factores cuya presencia plantea un riesgo incrementado de desnutrición:

- Procesos que aumentan las demandas metabólicas (sepsis, traumatismos, cáncer, intervención quirúrgica reciente, quemaduras, embarazo y sida).
- Procesos que incrementan las pérdidas de nutrientes (diarreas, vómitos, fístulas, abscesos, malabsorción o diálisis).
- Presencia de enfermedades crónicas (cirrosis, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía o nefropatía).

– Patología gastrointestinal (Crohn, colitis ulcerosa, úlcera gastroduodenal o resecciones digestivas).
– Tratamientos farmacológicos que alteran la biodisponibilidad de nutrientes (agentes antitumorales, inmunosupresores o esteroides).
– Otros: dificultades de masticación, disfagia, ayuno prolongado, alergias e intolerancias alimentarias, alcoholismo, drogodependencias, presencia de ansiedad, depresión o anorexia y pérdida de peso.

En la exploración física hay que de detectar signos de insuficiencia nutricional, aunque solo son evidentes en situaciones de carencia extrema tales como: xerosis conjuntival, manchas de Biot, blefaritis, piel seca y descamada, estomatitis, glositis, cabello decolorado, hiperqueratosis folicular, protuberancias costales, edemas o deshidratación.

Encuesta dietética

Se basa en un interrogatorio encaminado a obtener información que refleje la evolución dietética de la persona, a partir del que se podrán valorar datos cualitativos y cuantitativos sobre la ingesta de nutrientes tales como las costumbres alimentarias, cambios recientes en la dieta, intolerancia o alergia a los alimentos, consumo de alcohol, uso de medicamentos: esteroides, diuréticos, citostáticos, antecedentes patológicos de anorexia, enfermedades de la vía digestiva y metrorragias, y otros como embarazos frecuentes y patologías agudas recientes (politraumas y quemaduras).

Parámetros o índices antropométricos

Consisten en medidas corporales que reflejan fundamentalmente el compartimiento graso y la masa muscular esquelética. Son mediciones sencillas y fácilmente reproducibles en manos de personal experto, por lo que se utilizan frecuentemente en la clínica:

– Talla: se mide en centímetros (cm). Es conveniente su registro en el momento del ingreso y conviene utilizar un tallímetro de suficiente precisión y medir al paciente de pie, descalzo, erguido, con los tobillos juntos, la espalda recta y la mirada en horizontal (plano de Francfort).
– Peso corporal: debe ser registrado al ingreso y periódicamente como práctica rutinaria.
– Índice de masa corporal (IMC): fue descrito por el astrónomo y matemático belga Adolphe Quételet. Además de ser un parámetro muy útil para diagnosticar obesidad y sus grados, es también un buen marcador de malnutrición por defecto.
  IMC = Peso (kg)/[Talla (m)]^2
  Existen varias categorías:
  • Obeso: mayor que 30 kg/m^2.
  • Sobrepeso: 25 kg/m^2 a 29,9 kg/m^2.
  • Peso normal: 18 kg/m^2 a 24,9 kg/m^2.
  • Desnutrido: grado I: 17 kg/m^2 a 17,9 kg/m^2 grado II: 16 kg/m^2 a 16,9 kg/m^2 y grado III: menor que 16 kg/m^2.
– Medida de los pliegues cutáneos: son una medida indirecta de los depósitos de grasa del organismo. Su disminución refleja una desnutrición proteico calórica mantenida durante un tiempo prolongado. Los pliegues más utilizados son:
  • Pliegue cutáneo tricipital: se mide en la parte posterior del brazo no dominante, en el punto medio entre el acromion y el olécranon, con el brazo relajado y extendido, se pellizca el tejido subcutáneo, separándolo bien del músculo, y se aplica un compás lipocalibrador o caliper (tipo Lange o Harpenden). Se recomienda efectuar tres mediciones consecutivas y registrar la media aritmética en milímetros (mm) de las tres. El valor medio en la población cubana para los hombres es de 18 mm y para la mujer de 17,8 mm (Tabla 65.1).

Tabla 65.1. Interpretación del pliegue cutáneo tricipital

Interpretación	Estadio	%
Desnutrición	Leve	80-90
	Moderada	60-79
	Severa	< 59

  • Pliegue cutáneo subescapular: el valor medio en la población cubana para el hombre es de 12 mm y para la mujer de 18,4 mm. Su interpretación es similar a la anterior.
– Circunferencia muscular del brazo: se mide en primer lugar el perímetro del brazo o circunferencia braquial, que mide el espesor del hueso, más la masa magra muscular del brazo y la masa grasa subcutánea, con una cinta métrica y se expresa en centímetros. La medición se efectúa a nivel del punto medio (hallado para la medida de pliegue cutáneo tricipital) del brazo y sin comprimir con la cinta. El valor medio en la población cubana es para el hombre es de 28 mm y para la mujer de 26,3 mm.
  Posteriormente se determina de forma indirecta la circunferencia muscular braquial a partir de la circunferencia braquial y del pliegue cutáneo tricipital.
  Circunferencia muscular del brazo = circunferencia braquial – (pliegue cutáneo tricipital · 0,314)
  Es buen índice de reserva proteica. Pretende eliminar en su medida los depósitos grasos. El valor medio en la población cubana para los hombres es de 25,5 cm y para la mujer de 20,7 cm. Su valor se ve limitado porque la fórmula para su obtención no tiene en cuenta el diámetro del húmero que es distinto para cada individuo.

Parámetros bioquímicos

Proteínas viscerales

Resultan fundamentales para mantener las funciones hísticas, presión oncótica, procesos enzimáticos y función inmunitaria. Sus valores plasmáticos están disminuidos en los estados de desnutrición, pero no siempre una alteración de sus valores es atribuible a la desnutrición, ya que otros factores ajenos pueden modificarlos. En la práctica diaria las proteínas plasmáticas que se utilizan para el estudio del estado nutricional son: albúmina, transferrina, prealbúmina y proteína ligada al retinol.

Albúmina

Es la principal proteína sintetizada en el hígado. Sus niveles séricos se correlacionan bien con la evolución de los pacientes. Informa del estado nutricional presente, pero no de los cambios agudos de este estado. Su medición puede verse interferida por la presencia de una hepatopatía o por alteraciones del estado de hidratación. Es un buen índice pronóstico de gravedad. Tiene una vida media de 20 días (Tabla 65.2).

Tabla 65.2. Interpretación de la albúmina

	Parámetro	Albúmina (g/L)
Interpretación	Valor normal	40-60
	Desnutrición ligera	30-35
	Desnutrición moderada	25-29
	Desnutrición severa	< 24

Este parámetro no sirve para la detección de la desnutrición precoz por su vida media prolongada y porque en los primeros estadios de la desnutrición hay paso de la albúmina desde el compartimiento extravascular al intravascular.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Transferrina

Es una proteína transportadora de hierro en el plasma, por lo que su nivel también es dependiente de la función hepática, hematocrito, presencia de enfermedades crónicas, infecciones, fallo renal o anemia ferropénica. Su vida media es de ocho a 10 días (Tabla 65.3).

Tabla 65.3. Interpretación de la transferrina

Parámetro	Transferrina (g/L)
Valor normal	2,3-4,3
Depleción leve	1,5-2,3
Depleción moderada	1,0-1,5
Depleción grave	< 1,0

Ventajas:

– Su alteración en el plasma es precoz en relación con la de la albúmina.
– No se modifica por la transfusión de hemoderivados.

Prealbúmina

Es la encargada del transporte de la tiroxina. Sus niveles están condicionados por la presencia de traumatismos o sepsis. Su vida media es de dos a tres días (Tabla 65.4).

Tabla 65.4. Interpretación de la prealbúmina

Parámetro	Prealbúmina (mg%)
Valor normal	25 o más
Depleción leve	13,5-15
Depleción moderada	10,7-13,4
Depleción grave	< 10,7

Ventajas:

– Su metabolismo es independiente de la función renal.
– Es un indicador precoz de desnutrición.

Proteína ligada al retinol

Sus valores se ven alterados, al igual que en la prealbúmina, por las situaciones agudas productoras de estrés. La proteína ligada al retinol junto con la determinación de prealbúmina reflejan bien los cambios rápidos en el estado nutricional. Su vida media es de 10 h a 12 h (Tabla 65.5).

Tabla 65.5. Interpretación de la proteína ligada al retinol

Parámetro	Proteína ligada al retinol (mg%)
Valor normal	3,5-8,5
Depleción leve	2,7-3,4
Depleción moderada	2,4-2,6
Depleción grave	< 2,4

Parámetros inmunológicos

Pruebas de inmunidad celular

Está confirmada la relación entre la afectación de la inmunidad celular y la predisposición a las complicaciones sépticas.

Recuento total de linfocitos (linfocimetría)

Más del 90 % de los linfocitos circulantes son células T. La respuesta inmune timo dependiente es muy sensible a la mala nutrición y su alteración ocurre tempranamente en el curso de las deficiencias energéticas, proteicas o de ambas (Tabla 65.6).

Linfocitos = (% de linfocitos en el diferencial · Conteo total de leucocitos)/100

Tabla 65.6. Interpretación del recuento total de linfocitos

Parámetro	Linfocimetría (mm^3)
Valor normal	> 2000
Depleción leve	1 200-2 000
Depleción moderada	800-1199
Depleción grave	< 800

Valoración: no es válido en pacientes con alteraciones de los linfocitos.

Prueba de hipersensibilidad cutánea retardada

El sistema indurado de la piel en respuesta a antígenos es el método para el estudio *in vivo* de la respuesta inmune mediada por células. Los antígenos más frecuentemente utilizados son: tuberculina, candidina, tétanos, *Proteus mirabilis*, estreptoquinasa/estreptodornasa, entre otros, y la lectura se realiza a las 48 h de la inoculación. Su interpretación se realiza según el tamaño del habón cutáneo (Tabla 65.7).

Tabla 65.7. Interpretación de la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada

Parámetro	Prueba de hipersensibilidad cutánea retardada (mm)
Valor normal	> 5
Depleción leve	3-4
Depleción moderada	1-2
Depleción grave	0

Determinación del estado vitamínico y mineral

Las determinaciones más habituales en la práctica son las de hierro, cinc, cobre, cromo, selenio, calcio, magnesio y fósforo. Las vitaminas se determinan con menor frecuencia con métodos directos (vitamina A, E, C, B12, D y ácido fólico) o mediante pruebas indirectas como la determinación del tiempo de protrombina para evaluar la vitamina K.

Otras determinaciones plasmáticas de interés

Entre estas se encuentran colesterol plasmático, triglicérido, colinesterasa, hemoglobina, nitrógeno ureico, transaminasas, creatina fosfoquinasa y creatinina.

Determinaciones en orina

– Electrólitos: Na, K y Cl (para verificar su eliminación), glucosuria, pH y osmolaridad.
– Creatinina: a partir de la que se puede obtener el índice creatinina-altura (Tabla 65.8). Incluye un parámetro bioquímico (creatinina en orina de 24 h) y uno antropométrico (talla). La creatinina teórica o ideal es de 23 mg/kg de peso ideal (hombres) y de 18 mg/kg de peso ideal (mujeres).

Tabla 65.8. Interpretación del índice creatinina-altura

Parámetro	Índice creatinina-altura (%)
Valor normal	80-100 de lo calculado
Depleción leve	60-79
Depleción moderada	40-59
Depleción grave	< 40

– Urea: con este parámetro, y siempre que la determinación se haga con medición del volumen completo de orina de 24 h,

eciMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

se puede realizar el balance nitrogenado, que se utiliza para calcular el aprovechamiento proteico, según esta ecuación:

Balance nitrogenado = Nitrógeno aportado – Nitrógeno catabolizado

El nitrógeno aportado se contabiliza a partir de las proteínas administradas (puesto que 1 g de nitrógeno equivale a 6,25 g de proteína).

El nitrógeno eliminado se calcula a partir de la urea excretada en orina de 24 h:

Nitrógeno urinario = Urea (g/L) · 0,56 · Volumen de orina en 24 h (L)

Excreción urinaria de nitrógeno

Es un índice de catabolismo proteico global (Tabla 65.9).

Tabla 65.9. Interpretación de la excreción urinaria de nitrógeno

Parámetro	Excreción urinaria de nitrógeno (g/24 h)
Valor normal	< 3
Depleción leve	3-8
Depleción moderada	9-13
Depleción grave	> 13

Gasto energético global

Como toda la energía producida por el organismo es convertida posteriormente en calor, una forma de determinar el gasto energético de una persona es a través de su producción de calor. Hay dos métodos: la calorimetría directa y la indirecta.

Con el objetivo de disponer de métodos prácticos que permitan asumir el gasto energético de los pacientes se han establecido varias fórmulas, entre estas la de Harris-Benedict que data de la primera mitad del siglo xx, pero que aún es útil.

Permite el cálculo del gasto energético basal que es la cantidad de energía que es necesario consumir para el mantenimiento de la vida y de las funciones fisiológicas de la personas en situación de reposo, teniendo en cuenta diferentes variables como sexo, edad, peso y talla que como es lógico son determinantes en el metabolismo humano:

GEB (masculino) = 66 + (13,7 · P) + (5 · A) – (6,8 · E)
GEB (femenino) = 655 + (9,6 · P) + (1,7 · A) – (4,7 · E)

Donde:
GEB: gasto energético basal.
P: peso.
A: altura.
E: edad.

Esta fórmula solo sirve para el metabolismo basal por lo que se ha modificado por diferentes autores por factores como la actividad desarrollada, la temperatura corporal y el estrés; para tratar de encontrar el gasto energético total (GET) ante una serie de situaciones. Actualmente se conoce la fórmula:

GET = GEB · FA · FS · FT

Donde:
GET: gasto energético total.
GEB: gasto energético basal según Harris-Benedict.
FA: factor actividad (ventilado: 1, inconsciente: 1, en cama: 1,2, en cama con movimiento: 1,25 y con movimiento: 1,3)
FT: factor temperatura (37 ºC: 1; 38 ºC: 1,1; 39 ºC: 1,2; 40 ºC: 1,3; 41 ºC: 1,4).
FS: factor estrés (no complicado: 1; ayuno: 1; cirugía menor: 1,1; cirugía mayor: 1,2; fractura: 1,2; sepsis: 1,3; peritonitis: 1,4; politrauma: 1,5; politrauma más sepsis: 1,6; quemado 30 % a 50 %: 1,7; quemado 50 % a 70 %: 1,8; quemado más 70 %: 2,0).

Actualmente existen las llamadas computadoras de gasto metabólico que acopladas o no a ventiladores pulmonares, hacen mediciones del consumo de oxígeno y excreción de CO_2, que mediante programas incluidos realizan el cálculo del gasto energético dinámico de la persona en estudio.

Así el gasto energético global, para el adulto normal y sano, se sitúa en torno a 30 kcal/kg de peso/día.

Clasificación de la nutrición artificial

- Nutrición enteral: los nutrientes son suministrados mediante sondas que abordan la vía digestiva por diferentes sitios.
- Nutrición parenteral: los nutrientes son administrados por la vía intravenosa.
- Nutrición mixta: cuando se emplean ambas modalidades a la vez.

Nutrición enteral

Es la primera opción terapéutica para proveer soporte nutricional a quienes no pueden nutrirse de manera suficiente mediante la ingesta oral.

En esta modalidad terapéutica los nutrientes son administrados en el tracto gastrointestinal para su absorción y asimilación. Es la vía óptima para administrar los nutrientes ya que es más fisiológica, mantiene la integridad de la mucosa intestinal y provoca menos complicaciones.

Ventajas

- Menor costo.
- Segura y eficaz por periodos prolongados.
- Menor incidencia de complicaciones metabólicas y mecánicas.
- Tiene efectos fisiológicos positivos.

Los beneficios fisiológicos y metabólicos de la nutrición enteral son tan importantes, que aun en los casos en que la nutrición parenteral sea la principal fuente de alimentación, es aconsejable suministrar en forma simultánea y complementaria, nutrición enteral en la medida de lo posible. Actualmente se conoce que en el tracto gastrointestinal, se produce íleo, principalmente a nivel del estómago y colon; mientras que el intestino delgado está casi siempre funcionante, e, incluso, con cierto grado de parálisis intestinal, mantiene una capacidad de absorción suficiente si se aportan 25 mL/h a 69 mL/h en el yeyuno superior.

Hay varios componentes de una fórmula enteral estándar (Tabla 65.10).

Tabla 65.10. Componentes de una fórmula enteral estándar

Componente	Cantidad	Alimento
Densidad calórica	1 kcal/mL	
Proteína	~14 % cal	Caseinato, soya, lactoalbúmina
Grasas	~30 % cal	Maíz, soya, aceite de flores
Carbohidratos	~60 % cal	Almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, sucrosa
Osmolaridad	~300 mOsmol/kg	

Se recomienda una dosis diaria de todos los minerales y vitaminas si la ingesta es mayor que 1 500 kcal/día.

Indicaciones

- Pacientes con tracto gastrointestinal no afectado, pero que no son capaces de ingerir los alimentos necesarios.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Pacientes con acceso comprometido al tracto gastrointestinal, pero con adecuada digestión y absorción.

Contraindicaciones absolutas

– Vómito incoercible.
– Diarrea grave originada en el intestino delgado (mayor que 1 500 mL/día).
– Obstrucción intestinal completa.
– Peritonitis difusa.
– Hemorragia gastrointestinal.
– Íleo grave del intestino delgado.
– Choque hipovolémico o séptico.

Las posibilidades de elección de una dieta enteral se han multiplicado de forma considerable en los últimos años. En los hospitales en la actualidad se tiene alcance varias fórmulas de fabricación nacional para su uso: el nutrial I y II, que pueden adaptarse a las necesidades de pacientes en casi todas las condiciones clínicas. Constituyen una dieta polimérica pobre en residuos, suficiente para satisfacer las necesidades energéticas y nutricionales de pacientes en diversas patologías clínico-quirúrgicas de pacientes graves. Una correcta indicación, preparación y administración del producto redunda en una mejor nutrición del paciente.

De elección se indica el nutrial I como parte de un esquema de nutrición enteral completa en los pacientes incapaces de alimentarse por la boca y que tienen instaladas vías artificiales de acceso al tracto gastrointestinal (sondas nasoenterales/ostomías) y en aquellos en los que se desea disminuir la formación de masa fecal (perioperatorio de enfermedades colorectales, cuadros diarreicos).

Alternativamente, se indica nutrial II como parte de un esquema de nutrición enteral suplementaria en los pacientes que son capaces de alimentarse por la boca, pero en los que se constatan ingresos subóptimos y acepten o toleren su alimentación.

Controles durante la nutrición enteral

– Control de la cantidad administrada en 24 h.
– Control del estado de la sonda o catéter.
– Control de la infusión.
– Evaluación de tolerancia, retención gástrica o diarrea.
– Control de la glucemia y glucosuria.
– Control de la diuresis en 24 h.
– Vigilar regurgitación o broncoaspiración.
– Complementarios: electrolitos séricos, glucemia, hemoglobina, hematocrito.
– Osmolaridad y creatinina plasmática: una vez por semana.
– Pruebas de función hepática y proteínas plasmáticas: una vez cada siete días.

Complicaciones

La nutrición enteral es una técnica sencilla y segura, pero no está exenta de complicaciones que podemos dividir de esta forma:

– Complicaciones mecánicas: están relacionadas con la colocación, el mantenimiento y el tipo de sonda empleada (nasogástricas, de gastrostomía y de yeyunostomía) y la posición anatómica de esta.
– Complicaciones metabólicas:
  • Deshidratación hipertónica.
  • Sobrehidratación.
  • Hiperosmolalidad.
  • Déficit de ácidos grasos esenciales cuando el aporte de lípidos es inadecuado o mal tolerado.
  • Hipoglucemia.
  • Diselectrolitemias
– Complicaciones gastrointestinales:
  • Aumento del residuo gástrico.
  • Vómitos o regurgitaciones.
  • Distensión abdominal.
  • Estreñimiento.
  • Diarrea asociada a la nutrición enteral.
– Complicaciones infecciosas:
  • Neumonía.
  • Colonización de la tráquea.
  • Contaminación de la sonda de nutrición enteral.
– Otras:
  • Hipoprotrombinemia.
  • Insuficiencia renal.
  • Déficit de vitaminas.

Nutrición parenteral

Está indicada en pacientes cuyo tracto gastrointestinal no es utilizable por un periodo de tiempo superior de cinco a siete días, o cuando el tubo digestivo es utilizable pero se desea mantener en reposo por razones terapéuticas.

Es importante señalar que se inicia la nutrición parenteral cuando al quinto día de una injuria no es ha posible comenzar la nutrición del paciente, pero si desde su llegada el médico sospecha que la vía digestiva no va a estar disponible al quinto día, es menester empezar con esta inmediatamente después de estabilizado el paciente.

Acorde a la proporción de los nutrientes empleados la nutrición parenteral central se ha clasificado como:

– Nutrición parenteral total: cuando se suministran las necesidades proteicas y calóricas mediante soluciones de aminoácidos y carbohidratos.
– Nutrición parenteral completa: cuando se emplean los tres principios inmediatos: carbohidratos, lípidos y proteínas.
– Nutrición parenteral parcial: cuando se suministra solamente uno de los principios inmediatos.

Contraindicaciones

La nutrición parenteral está contraindicada de forma general en pacientes que pueden ingerir y absorber suficientes nutrientes por vía oral o mediante alimentación enteral y cuando existe inestabilidad hemodinámica.

Contraindicaciones específicas

Están relacionadas con los nutrientes utilizados:

– Contraindicaciones para la utilización de carbohidratos: no existen contraindicaciones para el uso de la glucosa, solo en los pacientes diabéticos hay que suministrar la insulina necesaria para evitar o controlar la hiperglucemia. Las fuentes de carbohidratos son soluciones que proporcionan un elevado número de calorías con escaso volumen, aunque con gran hipertonicidad. Constituye una fuente de energía fisiológica. Se fabrica en diferentes concentraciones (Tabla 65.11).
– Contraindicaciones para la utilización de lípidos: en estados de hipoperfusión y lesiones vasculares. En la actualidad las contraindicaciones para el uso de lípidos en nutrición parenteral se han reducido notablemente. Únicamente en caso de distress respiratorio severo, coagulopatía grave o alteraciones del metabolismo lipídico severas, se desacon-

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

seja su utilización. Las fuentes de grasas son las emulsiones grasas que tienen un número elevado de calorías (9 kcal/g) en un pequeño volumen de líquido. Estas soluciones son muy susceptibles a la contaminación y multiplicación bacteriana.
– Contraindicaciones para la utilización de aminoácidos: durante el choque y en la insuficiencia hepática. Las fuentes de aminoácidos son soluciones de aminoácidos cristalinos que contienen mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales en forma de L-isómeros que se asimilan más fácilmente por el organismo.

Tabla 65.11. Fuentes de carbohidratos (aporte por cada 1 000 mL)

Concentración	Gramos de glucosa	kcal
Dextrosa 10 %	100	400
Dextrosa 20 %	200	800
Dextrosa 30 %	300	1 200
Dextrosa 50 %	500	2 000

Necesidades diarias de electrolitos

– Na: 40 mEq/m^2 de superficie corporal, más 50 mEq por cada 1 000 kcal administradas.
– K: 50 mEq/m^2 de superficie corporal, más 40 mEq por cada 1 000 kcal administrada.
– Mg: 10 mEq.
– Ca: 10 mEq.
– Cl: Según sea necesario para mantener el balance acidobase.
– P: 30 mmol.

Necesidades calóricas

Se calculan de acuerdo con uno de los métodos anteriormente descritos en la sección de evaluación metabólica (Tabla 65.12).

Tabla 65.12. Guía práctica para la nutrición parenteral

Principios inmediatos	Estado normal	Hipercatabolia
Agua	20-45 mL/kg/día	30-50 mL/kg/día
Calorías	25-30 kcal/kg/día	30-50 kcal/kg/día
Carbohidratos	2-3 g/kg/día	5-7 g/kg/día
Grasas	1-2 g/kg/día	3 g /kg/día
Proteínas	1-2 g/kg/dia	2-3 g/kg/dia

Es juicioso, aunque no estrictamente necesario, suministrar el primer día la mitad de las calorías calculadas.

El aporte de lípidos se controla mediante el aspecto del suero refrigerado o prueba de turbidez plasmática o de Frederickson, por lo que se debe terminar al menos 6 h antes de su administración. Si aparece turbio indica la presencia de quilomicrones y debe ser suspendido.

Necesidades diarias de vitaminas

– Retinol: 3 330 U.
– Calciferol: 200 U.
– Tocoferol: 10 U.
– Filoquinona: 2 mg a 4 mg por semana. No con cumarina.
– Ácido ascórbico: 100 mg a 400 mg.
– Ácido fólico: 400 µg.
– Niacina: 40 mg.
– Riboflavina: 3,6 mg.
– Piridoxina: 4 mg.
– Tiamina: 3 mg.
– Cianocobalamina: 5 µg.
– Ácido pantoténico: 15 mg.
– Biotina: 60 µg.

Necesidades diarias de oligoelementos

En el paciente crítico las necesidades diarias aumentan en relación con el paciente normal en 2,5 a tres veces, el resto es según la evaluación nutricional del paciente y de su estado metabólico:
– Cinc: 2,5 mg a 4 mg.
– Cobre: 0,5 mg a 1,5 mg.
– Cromo: 10 µg a 15 µg.
– Manganeso: 0,15 µg a 0,8 µg.

El manganeso se utiliza solo en nutrición a largo plazo.

El hierro se administra mensual o según necesidades. Para la depleción de hierro no debida a pérdida de sangre se calcula:

$$\text{Manganeso hierro (mg)} = 0{,}66 \cdot \text{kg de peso} \frac{(100 - \text{Hb})}{14{,}8}$$

La hemoglobina (Hb) está expresada en g/dL.

A partir de la segunda semana se debe administrar una unidad de plasma para aportar factores de coagulación.

Complicaciones

Dependientes del abordaje venoso

– Superficial: hematoma, punción arterial, absceso, celulitis, flebitis, trombosis venosa y lesión nerviosa periférica.
– Profundo:
  • Vía superior: neumotórax, punción arterial, hematoma, hemotórax, quilotórax, sepsis de la zona, lesión del plexo nervioso, embolismo aéreo, embolismo del catéter, obstrucción del catéter, trombosis venosa y sepsis generalizada.
  • Vía inferior: igual, excepto las lesiones torácicas.

Dependientes de los glúcidos

– Hiperglucemia: generalmente se debe a una dosis insuficiente de insulina, a un ritmo rápido de infusión o a la presencia de sepsis.
– Hipoglucemia. se puede deber a dosis elevadas de insulina, retirada de las soluciones de dextrosa hipertónica y mejoría de la sepsis.
– Diuresis osmótica.
– Deshidratación.
– Cetoacidosis.

Dependientes de las proteínas

– Acidosis metabólica.
– Desequilibrio de aminoácidos séricos.
– Hiperamoniemia.
– Azotemia prerrenal.

Dependientes de los lípidos

– Déficit de ácidos grasos esenciales.
– Embolismo graso.
– Síndrome de sobrecarga, caracterizado por dolor torácico, cianosis, disnea, fiebre e hiperlipemia.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Otras complicaciones

- Alteraciones electrolíticas: sodio, cloro, potasio, manganeso, entre otros.
- Sangramiento.
- Anemia.

Se considera una nutrición parenteral efectiva, cuando concurren estos indicadores:

- Aumento de peso superior en 15 % del inicial.
- Cifras de hemoglobina mayor que 100 g/L.
- Cifras de albúmina mayor que 4 g/L.
- Balance nitrogenado neutro o positivo.

Inconvenientes de la nutrición parenteral

- Provoca alteraciones de la función hepática.
- Disminuye el poder de concentración del riñón.
- Hay menor respuesta a la oxigenoterapia.
- Se favorecen las úlceras gastrointestinales agudas.
- Se favorece la atrofia intestinal con disminución de la absorción.
- Se favorece la translocación bacteriana.

Retirada de la nutrición parenteral

Idealmente el paso de la nutrición parenteral a la enteral u oral debe realizarse de forma paulatina iniciando previamente la enteral si fuera necesario, con una reducción progresiva en 48 h. Si se retira en forma obligada bruscamente, se infunde dextrosa al 10 % al mismo ritmo de infusión.

Nutrición en situaciones especiales

Nutrición e insuficiencia hepática (encefalopatía hepática)

La desnutrición es frecuente en la hepatopatía crónica y afecta de forma adversa la función y estructura celular del hígado, lo que depende del incremento de los requerimientos nutricionales cuando hay hipermetabolismo.

El objetivo del tratamiento nutricional es proporcionar suficiente cantidad de calorías y proteínas sin inducir o agravar la encefalopatía.

La nutrición artificial permite conservar la función hepática, promueve la regeneración del hígado, aunque la intolerancia a las proteínas es un factor limitante.

Se debe administrar una adecuada cantidad de calorías para satisfacer el gasto energético total, pero manteniendo una glucemia por debajo de 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

Se deben usar emulsiones de ácidos grasos cautelosamente para cubrir los requerimientos de ácidos grasos esenciales, y no utilizar lípidos triglicéridos de cadena media (*Mean chain triglycerides*) pues estos favorecen la aparición de encefalopatía.

Los pacientes con hepatopatía crónica están hipoproteinémicos, pero el aporte de proteínas da por resultado hiperamoniemia con agravamiento de la encefalopatía.

Las soluciones de aminoácidos utilizadas en estos pacientes (soluciones HEPA) contienen todos los aminoácidos esenciales, alrededor de 40 % de leucina, isoleucina y valina, 15 % de arginina que activa la detoxificación del amonio en el hígado y un aporte balanceado de aminoácidos no esenciales.

Nutrición en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis provocan un estrés metabólico aumentado que conduce al rápido desarrollo de desnutrición proteico-calórica.

Para el tratamiento nutricional se debe administrar las calorías calculadas a razón de 30 kcal/kg/día a 35 kcal/kg/día, siempre que se mantenga una relación de calorías no proteicas por gramo de nitrógeno de 80 kcal/g a 100 kcal/g.

Los carbohidratos se suministran como glucosa, recordando que en estos pacientes la producción de glucosa hepática está cercana a la tasa máxima de utilización por lo que hay limitaciones a la tolerancia a la glucosa exógena y no se debe sobrepasar de 20 kcal/kg/día en forma de principios inmediatos.

Los lípidos deben comprender el 30 % al 50 % de los requerimientos de energía es de utilidad el uso de triglicéridos de cadena media.

El aporte proteico debe ser de 1 g/kg/día a 2 g/kg/día en forma de soluciones enriquecidas con leucina, isoleucina y valina

Nutrición e insuficiencia respiratoria

Insuficiencia respiratoria aguda

Las dietas hipercalóricas o con exceso de carbohidratos provocan lipogénesis con desviación del cociente respiratorio de 0,7 a 1 lo que incrementa la producción de CO_2. Esto puede disminuirse reduciendo el total de calorías aportadas o incrementando la proporción de grasas de la dieta hasta 50 %.

Se deben utilizar diariamente 1,2 g a 1,3 g de proteínas por kilogramo de peso.

Insuficiencia respiratoria crónica

En caso de que el paciente tenga una función pulmonar limítrofe sin ventilación o cuando exista dificultad para el destete, se deben utilizar dietas hipocalóricas o dietas enriquecidas con lípidos que aporten el 50 % de las calorías, lo que reduce la producción de CO_2 y los requerimientos ventilatorios.

El aporte de proteínas debe ser elevado (1 g/kg/día a 1,5 g/kg/día) pues esto estimula el centro respiratorio y provoca aumento del volumen minuto

Nutrición, anestesia y cirugía

El paciente que recibe nutrición parenteral y es sometido a una intervención quirúrgica tiene peligro de presentar hipoglucemia transoperatoria, lo que se puede evitar manteniendo una infusión continua de glucosa durante la intervención quirúrgica.

En esta situación se pueden utilizar dos variantes:

- Sustituir las soluciones de nutrición parenteral por dextrosa al 10 % el día de la intervención.
- Mantener durante la operación la nutrición parenteral, pero con un ritmo de infusión que se corresponda con la mitad de la utilizada previamente.

En el transoperatorio, además de la glucemia, se deben vigilar los niveles séricos de electrolitos por el peligro de aparición de hipopotasemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia.

Nutrición en las fístulas digestivas

Los objetivos del tratamiento en las fístulas entéricas están encaminados a disminuir el flujo a través del trayecto fistuloso

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

y mejorar el estado nutricional, para que sea posible el cierre de la fístula.

Las fístulas de la porción inferior del tracto gastrointestinal con gasto elevado necesitan con mayor frecuencia nutrición parenteral.

Las fístulas traumáticas tienen alta incidencia de cierre espontáneo con nutrición parenteral, pero los resultados son pobres cuando hay obstrucción distal o patología orgánica subyacente como enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer o enteritis por radiación.

Se puede utilizar nutrición enteral en las fístulas proximales (esofágicas o gastrointestinales) con aporte distal a estas, en las fístulas colónicas distales y en las fístulas crónicas que drenan escasamente.

En las dos últimas situaciones es preferible el uso de dietas de fórmulas definidas o elementales.

Nutrición en el síndrome de intestino corto

En las resecciones masivas de intestino, principalmente cuando solo quedan 60 cm a 80 cm de intestino delgado, el paciente necesita nutrición parenteral prolongada, aunque a medida que el intestino se adapta hay mejor tolerancia a los líquidos orales.

En esta situación, principalmente en el síndrome de intestino corto, los pacientes están normometabólicos y el aporte de energía debe ser igual al gasto energético basal corregido por el factor actividad, aunque en los pacientes muy emaciados se puede administrar un aporte calórico algo mayor para lograr aumento de peso.

Es necesario suministrar cantidades substanciales de líquidos (6 L/día a 8 L/día), sodio (300 mEq/día a 400 mEq/día), potasio (100 mEq/día a 200 mEq/día), así como otros electrolitos y oligoelementos.

Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal

Esta enfermedad incluye la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn o enteritis regional.

En estos pacientes es vital el suministro adecuado de líquidos, electrolitos y elementos traza, además de la energía y las proteínas, para preservar o recuperar la masa de células corporales y los mecanismos de defensa del huésped.

Se debe utilizar nutrición parenteral preoperatoriamente para permitir el reposo intestinal, así como en los pacientes que han sufrido resecciones intestinales masivas con insuficiencia intestinal permanente.

La nutrición enteral es preferible cuando es tolerada ya que preserva la función de la barrera intestinal y reduce la respuesta inflamatoria sistémica.

El gasto energético es habitualmente elevado, lo que se atribuye a un elevado estrés provocado por la enfermedad.

La nutrición enteral tiene como ventaja el hecho de ser más fisiológica, con menos costo y menos complicaciones y, además, aporta glutamina intraluminalmente.

Nutrición en el preoperatorio

La repleción nutricional preoperatorio reduce la frecuencia de complicaciones en el posoperatorio, principalmente infecciosas, mejora la cicatrización y curación de la las heridas y provoca ganancia de peso corporal.

Se recomienda su uso durante siete a 10 días en pacientes con albúmina sérica al ingreso menor de 30 g/L, con pérdida de peso reciente no intencional del 10 % o mayor del peso habitual o con anergia cutánea. Habitualmente se utilizan 30 kcal/kg/día a 45 kcal/kg/día con 1,2 kcal/kg/día a 1,5 g/kg/día de proteínas. Si la función gastrointestinal está intacta se puede usar la vía enteral.

Nutrición y pancreatitis

La mayor parte de los episodios de pancreatitis aguda son breves y autolimitados y rara vez necesitan apoyo nutricional; sin embargo, en pacientes con enfermedad grave ocurren trastornos sistémicos y metabólicos que dependen de las toxinas y enzimas hidrolíticas circulantes, de los cambios hemodinámicos y cardiovasculares y de la destrucción extensa de tejido pancreático que genera grandes alteraciones metabólicas sistémicas.

En la pancreatitis aguda grave se debe iniciar la nutrición parenteral o la nutrición enteral distal al páncreas para asegurar un adecuado suministro de nutrientes y estimular y conservar la inmunocompetencia, mientras que el tubo digestivo y el páncreas permanecen en reposo.

En la fase aguda se prefiere la nutrición parenteral ya que la gastrina secretada durante la nutrición enteral tiene efecto estimulante sobre el páncreas e incrementa su secreción.

La nutrición enteral está indicada cuando las fases cefálica, gástrica e intestinal de la estimulación pancreática se pueden evitar mediante el suministro de alimentos distales al duodeno (nutrición yeyunal). Este método es el de preferencia, aunque hay complicaciones de la pancreatitis que pueden impedir su uso (obstrucción del intestino delgado, enteritis, fístulas entero-entéricas o entero-cutáneas e íleo paralítico).

En el tratamiento nutricional se deben utilizar soluciones de aminoácidos cristalinos enriquecidos con valina, isoleucina, alanina y arginina que se encuentran disminuidos en el plasma y los tejidos de estos pacientes, lo que mejora el equilibrio nitrogenado y ayuda a la normalización del perfil sérico de aminoácidos.

La dextrosa hipertónica suprime el volumen de líquido y la concentración de enzimas proteolíticas en la secreción pancreática, lo que se atribuye, al menos en parte, al aumento de la osmolaridad del suero; sin embargo, con frecuencia estos pacientes tienen alteraciones en la capacidad de oxidación de la glucosa con disminución de la utilización de los principios inmediatos exógenos, lo que limita el aporte de estos.

El uso de lípidos se debe limitar a pacientes desnutridos, en situaciones de intolerancia grave a la glucosa, aparición de insuficiencia hepática o aumento de la $PaCO_2$. Entre las limitantes para el uso de grasas están la asociación frecuente de pancreatitis y trastornos del metabolismo lipídico, el aumento de la secreción pancreática provocada por las grasas y el daño de la membrana capilar con liberación de enzimas pancreáticas provocado por los ácidos grasos libres.

Resumiendo, se puede decir que la mejor combinación a utilizar son las soluciones de aminoácidos y de dextrosa hipertónica (30 %) sin grasas, o usar estas como fuente de ácidos grasos esenciales, que además contenga los requerimientos apropiados de electrolitos, vitaminas y oligoelementos.

Se debe administrar albúmina adicional para mantener la concentración plasmática por encima de 30 g/L, lo que disminuye los edemas, el íleo y las alteraciones de la presión oncótica del plasma.

Los pacientes con grave destrucción pancreática pueden necesitar cantidades elevadas de insulina para controlar la glucemia.

Nutrición e insuficiencia renal

Los pacientes con función renal alterada tienen una ingestión inadecuada de alimentos debido a los síntomas urémicos como anorexia, náuseas y vómito, lo que se asocia a hipercatabolismo

con aumento en la degradación de la proteína muscular y reducción de la síntesis proteica.

Para el tratamiento nutricional se ha recomendado un suministro calórico del 75 % del gasto energético total si se desea pérdida de grasa y del 100 % o mayor si el objetivo es mantener o aumentar los depósitos de grasa.

La glucosa es el principal sustrato energético en estos pacientes, pero como hay alteración en la utilización de la glucosa, se necesita con frecuencia del uso de insulina exógena para mantener la normoglucemia.

El 20 % a 25 % de los requerimientos energéticos pueden administrarse en forma de grasas, teniendo siempre en cuenta la tolerancia del paciente para utilizarlas. La dosis de 1 g/kg/día no aumenta de forma importante el nivel de triglicéridos séricos.

El aporte de proteínas no debe ser menor que 0,8 g/kg/día, teniendo en cuenta que un ingreso mayor que 1 g/kg/día solo promueve la formación de urea y otros productos nitrogenados.

Cuando se utilizan procedimientos dialíticos extracorpóreos, ya sean intermitentes o continuos, se debe elevar el ingreso proteico en 0,2 g/kg/día para compensar las pérdidas adicionales de aminoácidos.

La nutrición enteral puede ser usada cuando lo permite la función intestinal.

No se deben recibir alimentos durante la realización de la hemodiálisis, pues el riego esplácnico es menor y esto puede provocar síntomas gastrointestinales.

La nutrición parenteral se recomienda cuando la vía enteral no es funcional o accesible, o no es posible aportar por ella todos los requerimientos nutricionales.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

BIBLIOGRAFÍA

Ball, S. G. (2007). Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. *Ann Clin Biochem*, 44, 417-431.

Bernstein, C. (1994). Metabolic support of the critically ill patients. *Int Care Med*, 16(1), 23-27.

Bobulescu, A., Moe, A. W. (2011). Luminal Na^+/H^+ exchange in the proximal tubule. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878283/?tool= pubmed

Buzby, G. P., Mullen, J. L., Matthews, D. C. *et al.* (1980). Prognostic nutritional index in Gastrointestinal surgery. *Am J Surg*, 139(1), 160-167.

Chumlea, W. C., Schubert, C. M., Sun, S. S., Demerath, E., Towne, B., Siervogel, R. M. (2007). A review of body water status and the effects of age and body fatness in children and adults. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 11(2), 111-118.

Díaz Sánchez, M. E. (1991). *Manual de antropometría para el trabajo en nutrición*. La Habana: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos.

Fencl, V., Jabor, A., Kazda, A., Figge, J. (2000). Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 2246-2251.

Fencl, V., Leith, D. E. (1993). Stewart´s quantitative acid-base chemistry: Applications in biology and medicine. *Resp Physiol*, 91, 1-16.

García, D. L. (1997). Requerimientos energéticos en los pacientes críticos. *Med Clin (Barc)*, 109(16), 632-634.

Gennari, F. J. (1998). Hypokalemia. *New Eng J Med*, 339(7), 451-458.

Grikinienė, J., Volbekas, V., Stakišaitis, D. (2004). Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Med (Kaunas)*, 40(10), 935- 942.

Groeneveld, H. M., Sijpkens, W. J., Lin, S. H., Davids, M. R., Halperin, M. L. (2005). An approach to the patient with severe hypokalaemia: the potassium quiz. *Q J Med*, 98, 305-316.

Guzmán, S., Riera, A., Planas, M. *et al.* (1995). Valoración del estado nutricional en pacientes mayores de 60 años afectos de arteriopatía. *Nutr Hosp*, 10(4), 206-212.

Kamath, S. K., Lawler, M., Smith, A. E. *et al.* (1986). Hospital malnutrition: a 33-hospital screening study. *J Am Diet Assoc*, 86(2), 203-206.

Kellum, J. A. (2000). Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care*, 4, 6-14.

Klein, S. J. (1997). Parent Enteral Nutrition. En: *Nutrition support in clinical practice*. 2da ed. Washington DC: OPS, pp. 453-86.

Kudsk, K. A. (2001). Proceeding from summit on enhancing enteral therapy. *JPEN*, 25(Suppl), S1-S63.

Manz, F. (2007). Hydration in children. *J Am Coll Nutr*, 26(5), 562S–569S.

McWhirter, J. P., Pennington, C. R. (1994). Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ*, 308(6934), 945-948.

Monterrey Gutiérrez, P., Porrata Maqury, C. (2001). Procedimiento gráfico para la evaluación del estado nutricional de los adultos según el índice de masa corporal. *Rev Cub Aliment Nutr*, 15(1), 62.

Morales Larramendi, R., Núñez Bourón, A. I., Román Montoya, A. C., Lara Lafargue, A., Vaillant Suárez, G. (2008). Valores de parámetros eléctricos seleccionados mediante bioimpedancia eléctrica en una población cubana de referencia. *MEDISAN*, 12(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_2_08/san03208.htm

Parham, W. A., Mehdirad, A. A., Biermann, K. M., Fredman, C. S. (2006). Hyperkalemia Revisited. *Tex Heart Inst J*, 33, 40-47.

Popkin, B. M., D'Anci, K. E., Rosenberg, I. H. (2010). Water, hydration, and health. *Nutr Rev*, 68(8), 439-458.

Powers, A. (2001). Acid-base balance. En: Curley, A. Q., Moloney-Harmon, P. A. (Eds.). *Critical care nursing*. 2da. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 309-322.

Rodrigo Casanova, M. P., García Peña, J. M. (1997). Influencia de la composición de la nutrición enteral en el paciente crítico. *Nutrición Hospitalaria*. Disponible en: http://remi.uninet.edu/indice/it08.htm

Rollandelli, R. H., Buckmire, M. A. (1986). Enteral nutrition in the surgical patient. En: Sitges Serra, A. *Alimentación parenteral y enteral. Bases metabólicas y técnicas*. Editorial Salvat.

Rombeau, J. L., Rolandelli, R. H. (1997). *Clinical Nutrition: Enteral tube feeding*. WB Saunders Company, pp. 268-285.

Schaefer, T. J., Wolford, R. W. (2005). Disorders of Potassium. *Emerg Med Clin N Am*, 23, 723-747.

Schrier, R. W. (2006). Body Water Homeostasis: Clinical Disorders of Urinary Dilution and Concentration. *J Am Soc Nephrol*, 17, 1820-1832.

Schrier, R. W. (2007). The sea within us: Disorders of body water homeostasis. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 8(4), 304-311.

Schrier, R. W., Cadnapaphornchai, M. A. (2003). Renal aquaporin water channels: from molecules to human disease. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 81, 117-131.

Sitges Serra, A. (1999). *Parenteral Nutrition and the surgical patient. Danone Chair Monograph*. Institute Danone.

Tucker, H. N. (1997). Shortened length of stay is an outcome Benedict of early nutritional intervention. En: Kinney, J., Tucker, H. N. (eds.). *Physiology, Stress, and Malnutrition: Functional Correlates, Nutritional Intervention*. Lippincott- Raven Publishers, pp. 607-627.

Woodcock, N. P., Zeigler, D., Palmer, M. D. *et al.* (2001) Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition*, 17(1), 1-12. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11165880

Woodcock, N. P., Zeigler, D., Palmer, M. D. *et al.* Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition*, 17(1), 1-12. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11165880

PROHIBIDA su reproducción

PARTE X

Enfermedades del riñón

66. Recuento anatomofisiológico del riñón/ 57
67. Exámenes complementarios de laboratorio y técnicas diagnósticas de las enfermedades renales/ 62
68. Enfermedades glomerulares/ 70
69. Infecciones urinarias/ 93
70. Enfermedad renal crónica/ 99
71. Insuficiencia renal aguda/ 106
72. Métodos de depuración extrarrenal/ 111
73. Diuréticos/ 115
Bibliografía/ 120

ECIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

66

Recuento anatomofisiológico del riñón

Antes de estudiar las enfermedades del riñón es menester revisar algunos aspectos importantes de la anatomía y fisiología de este órgano. Se obvian las descripciones macroscópicas que el estudiante puede encontrar en cualquier texto de anatomía y se hace referencia a la circulación intrarrenal y a la unidad funcional del riñón: la nefrona.

Circulación intrarrenal

Los vasos renales principales se dividen antes de entrar al riñón y dan lugar a las arterias segmentarias, que una vez cerca del órgano originan las arterias interlobares, que penetran en las columnas renales y discurren entre las pirámides adyacentes.

Junto a la unión corticomedular se originan las arterias arciformes, de las que a su vez nacen las interlobulares, que se dirigen hacia la cápsula renal y forman el plexo capsular; pero antes emergen, a nivel de la corteza, las intralobulares, que se continúan con las arterias aferentes glomerulares. Estas arteriolas aferentes se dividen para formar el ovillo glomerular, que posteriormente origina las arteriolas eferentes.

Si los glomérulos son corticales, las arteriolas eferentes siguen con la red capilar peritubular; si, por el contrario, son yuxtamedulares, se continúan con los vasos rectos falsos o espúreos, que circulan entre los tubos colectores y las asas de Henle.

Las venas siguen el trayecto de las arterias y se denominan igual que estas, hasta llegar a la vena renal principal, tributaria de la vena cava.

Nefrona

Está constituida por el corpúsculo de Malpighi, el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el tubo colector. Además, se considera como estructura asociada y en íntima relación funcional con el aparato yuxtaglomerular.

Corpúsculo de Malpighi

Está formado por un ovillo capilar engarzado en el sistema tubular en una estructura denominada *cápsula de Bowman*. Cuando se analiza el glomérulo utilizando el microscopio electrónico, se ponen en evidencia tres tipos diferentes de células:

– Células epiteliales de la cápsula de Bowman, que se unen para formar dos vertientes: la parietal y la visceral.
– Células endoteliales que originan el capilar.
– Células intercapilares o células mesangiales.

En el interior del corpúsculo de Malpighi, la orina y la sangre están separadas por una capa de células endoteliales situadas unas de otras a una distancia de 0,06 mμ, por la membrana basal glomerular y por las células epiteliales de la hoja visceral de la cápsula de Bowman, que se denominan *podocitos* porque emiten unos seudópodos llamados pedicelos que se adosan a la membrana basal.

Cuando se estudia la membrana basal con el microscopio electrónico, se precisan tres capas: una externa, que deja pasar bien el haz de electrones y por eso se le llama *lámina rala externa*, una media, que no permite bien el paso de los electrones denominada *lámina densa*, y, por último una capa interna electronolúcida que se conoce como *lámina rala interna*.

La pared capilar glomerular funciona como un filtro y es una barrera molecular capaz de impedir el paso de la mayoría de las proteínas plasmáticas y de los elementos formes de la sangre; pero sí permitir el paso del agua, de pequeñas moléculas y de iones. Está compuesta por (Fig. 66.1):

– Endotelio que es fenestrado.
– La membrana basal glomerular.
– Epitelio visceral, que emite podocitos y estos, procesos pediculares que asientan sobre la capa externa de la membrana basal interconectados por el diafragma de hendidura.

Últimamente se añaden otras dos capas:

– La superficie endotelial con su glicocalix.
– El espacio subpodocítico.

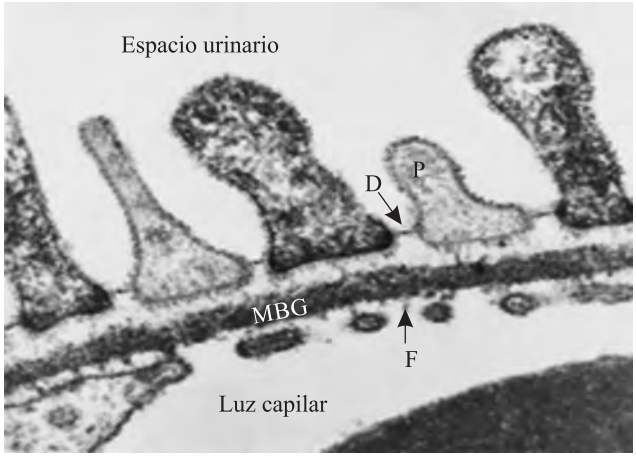


Fig. 66.1. Pared capilar glomerular. F: endotelio fenestrado. MBG: membrana basal glomerular. P: podocito que viene del epitelio visceral. D: diafragma de hendidura entre los pedicelos.

Todos en su conjunto dan lugar a un complejo multiproteico, estructural y de señalización constituyendo el podocito la célula rectora.

Endotelio

El endotelio es una membrana fenestrada que está perforada por poros que permiten la separación mecánica de los elementos formes de la sangre y el plasma. Tienen un diámetro aproximado de 70 nm a 100 nm. Su superficie está cargada negativamente gracias a la presencia de una sialoproteína glomerular (la podocalixina que es una glucoproteína polianiónica).

Membrana basal glomerular

La membrana basal glomerular impide el paso de macromoléculas en forma mecánica y eléctrica; esta última por la presencia de carga negativa gracias a proteoglicanos ricos en heparán sulfato. Está compuesta por tres capas: la rara externa, la rara interna y la lámina densa, las que están compuestas por sustancias como los glucosaminoglicanos de heparán sulfato, el colágeno tipo IV que es el mayor contribuyente colagenoso de la membrana basal glomerular y también otras sustancias como la fibronectina y nidigen. Se plantea que las células endoteliales y epiteliales que se encuentran adyacentes a la membrana basal glomerular segregan moléculas de estas sustancias y que forman una especie de enrejado y que de eliminarse estos incrementan la permeabilidad de esta membrana.

Epitelio visceral

Más específicamente el podocito, los que se encargan de sintetizar la membrana basal glomerular y formar los poros de la filtración glomerular.

Los podocitos son células muy diferenciadas que generalmente no se dividen. Existe así un número inicial que ante una lesión glomerular se pierden de manera progresiva e irreversible. Estas células expresan una serie de proteínas específicas que son indispensables para el mantenimiento de la compleja estructura de la barrera de filtración glomerular, de los procesos pediculares interdigitados y del diafragma de hendidura (las pequeñas hendiduras están cubiertas por una película proteica) que es un factor importante de impermeabilidad.

Finalmente se puede decir que en el capilar glomerular los principales factores que garantizan la impermeabilidad a las proteínas son su tamaño, limitado por la porosidad de la membrana basal y los diafragmas de hendidura y su carga, limitada por los proteoglicanos polianónicos de la membrana basal y la podocalixinasializada del glicocalix de los pedicelos.

El mesangio, al igual que el mesenterio, cubre las asas intestinales, los capilares glomerulares están unidos entre sí por una sustancia denominada *mesangial*, que es producida por las células mesangiales o intercapilaes, al conjunto de las que se le denomina *mesangio*. Además de crear la sustancia mesangial, a estas células se le atribuye la producción de prostaglandinas y un gran poder fagocítico.

Túbulo contorneado proximal

Las células del túbulo contorneado proximal son de tipo cúbico o ligeramente columnar, están unidas por interdigitaciones citoplasmáticas y presentan en su borde luminal unas microvellosidades denominadas *ribete en cepillo*. La función del ribete en cepillo es aumentar la superficie de absorción, distribuir el filtrado en capas finas y ayudar a este a reabsorberse con más facilidad. En el citoplasma de las células, muy rico en ribonucleoproteínas que guardan relación con el gran trabajo que realizan, se evidencia una gran cantidad de mitocondrias.

En ocasiones llegan a la luz tubular sustancias que por su tamaño o estructura química no pueden ser reabsorbidas, por lo que son captadas a través de pequeños orificios, verdaderas invaginaciones que posteriormente originan vesículas. A este mecanismo se le denomina *pinocitosis* y se le acepta para explicar el transporte de algunos antibióticos, como los aminoglucósidos.

Asa de Henle

En el asa de Henle se distinguen tres segmentos: la rama descendente, el segmento delgado o asa propiamente dicha y el segmento grueso o rama ascendente.

Rama descendente

El epitelio que reviste este segmento está constituido por células parecidas a las del túbulo proximal, aunque más pequeñas y con menos mitocondrias y ribonucleoproteínas. El ribete en cepillo está presente, pero es más pequeño, lo que quizás guarde relación con una actividad reabsortiva menor.

Asa de Henle propiamente dicha

Es mucho más larga en las nefronas yuxtamedulares que en las corticales, y tiene un epitelio de tipo escamoso aplanado con menor cantidad de mitocondrias, ribonucleoproteínas y digitaciones que las que se aprecian en el túbulo contorneado proximal y en el segmento descendente del asa. Se ha tratado de encontrar diferencias entre los segmentos delgados de las nefronas corticales y los de las nefronas yuxtamedulares, pero esto no ha sido posible.

Rama ascendente

El epitelio de este segmento grueso está constituido por células más anchas y más altas, que tienen además abundantes mitocondrias que tienden a apelotonarse, así como microvesículas.

Las diferentes características estructurales del asa de Henle deben guardar relación con las distintas funciones atribuibles a esta; sin embargo, la actividad funcional del asa en su totalidad está relacionada con su participación junto con otras estructuras en el mecanismo de la contracorriente.

Túbulo contorneado distal

Las células que revisten el túbulo contornado distal son un poco menos altas que las de la rama ascendente del asa de Henle. Algunas presentan microvesículas y microvellosidades, mientras que otras no las tienen. Existe un número considerable de mitocondrias en el citoplasma de estas células, aunque son más pequeñas que en el resto de las células de las nefronas.

En la parte donde el túbulo contorneado distal entra en la corteza y se adosa al polo vascular del glomérulo, las células se estrechan y sus núcleos se apelotonan y dan origen a la región conocida como *mácula densa*, que forma parte del aparato yuxtaglomerular. La función del túbulo contorneado distal es hacer isotónica la orina, gracias al intercambio catiónico que ocurre como mecanismo de formación de agua libre.

Tubo colector

Está unido al túbulo contorneado distal por un pequeño conducto llamado *tubo colector cortical*, que se encuentra constituido por dos tipos de células: las claras y las oscuras o intercaladas. La función de ambos tipos celulares no está del todo aclarada. El tubo colector comienza en la parte interna de la corteza y desciende hasta la papila, donde al confluir con los tubos correspondientes a las demás nefronas, da origen a los conductos papilares.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

El epitelio de los tubos colectores es de tipo cuboidal, con citoplasma claro y escasas mitocondrias. Se le supone función de revestimiento, pues aunque el tubo colector forma parte del sistema de contracorriente, sus células tienen una función pasiva.

Aparato yuxtaglomerular

Este aparato está constituido por la arteriola aferente, la arteriola eferente y la mácula densa (Fig. 66.2).

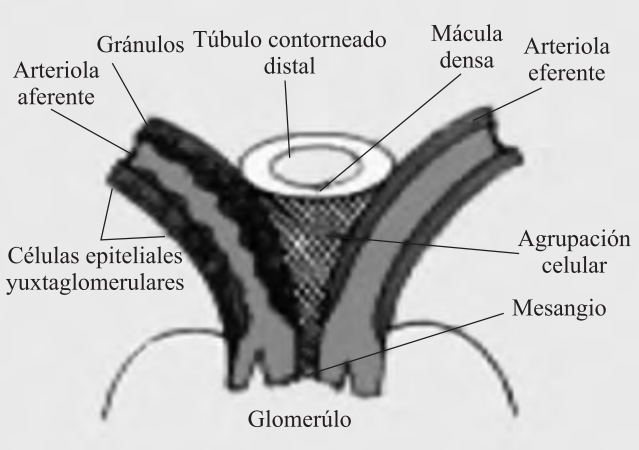


Fig. 66.2. Diagrama del aparato yuxtaglomerular.

La *arteriola aferente* presenta, muy cerca del polo vascular del glomérulo, unas células cargadas de gránulos, que no son más que células musculares lisas especializadas en la síntesis y liberación de renina.

La participación de la *arteriola eferente* en el funcionamiento del aparato yuxtaglomerular, se ha puesta en duda por algunos autores, y la función a esta asignada se ha transferido a una agrupación celular que se encuentra en el espacio triangular delimitado por las arteriolas aferentes y eferentes y la mácula densa.

La *mácula densa*, estructura ya estudiada en el túbulo contorneado distal, constituye un elemento más en el funcionamiento del aparato yuxtaglomerular.

La isquemia renal puede estimular al aparato yuxtaglomerular, el que responde liberando renina, enzima que actúa sobre un polipéptido de producción hepática, el angiotensinógeno y lo convierte en un decapéptido aún no activo: la angiotensina I. Esta, a su vez, sufre la acción de las convertasas presentes en el pulmón y riñón, y se transforma en angiotensina II, la que provoca una vasoconstricción intensa de las arteriolas y aumenta considerablemente la resistencia periférica; además, por acción enzimática se convierte en angiotensina III. Esta actúa sobre la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal y estimula la síntesis y la liberación de aldosterona.

Otros estímulos hacen entrar en función al aparato yuxtaglomerular; así, la mácula densa es un detector muy sensible del contenido de sodio endotubular, de manera que las altas concentraciones de este catión en la luz del túbulo provocan la liberación de renina.

Igualmente, las concentraciones plasmáticas de sodio y potasio, la hormona antidiurética, las prostaglandinas, la angiotensina II, la adenosina y el óxido nítrico, estimulan la actividad del aparato; estudios recientes demuestran que este último es el principal contribuyente en la actividad biológica del factor relajante derivado del endotelio y, por tanto, desempeña una importante función en el control de la hemodinámica glomerular y en la liberación de renina en varias condiciones fisiológicas y patológicas.

Fisiología renal

Flujo sanguíneo renal

Se denomina flujo sanguíneo renal a la cantidad de sangre que pasa por los riñones en un minuto. De este flujo, que es de 1 200 mL/min, el 90 % circula por la corteza renal y el 10 %, por la médula. En condiciones de hipovolemia, el flujo sanguíneo medular aumenta considerablemente.

La determinación del flujo sanguíneo renal puede realizarse por varios métodos, pero el más acucioso y fácil es el de la cámara gamma utilizando xenón radioactivo.

Flujo plasmático renal

Se denomina flujo plasmático renal a la cantidad de plasma que pasa por los riñones en un minuto, y su valor es de 600 mL/min a 650 mL/min. En clínica este flujo se determina utilizando la depuración o aclaramiento del paraminohipurato de sodio, pues el ácido paraaminohipúrico tiene la característica de eliminarse totalmente en una sola pasada por el riñón por filtración glomerular y excreción tubular. Se entiende por depuración o aclaramiento plasmático, la cantidad de plasma que se depura de una sustancia cualquiera en un minuto.

Utilizando el principio de Fick como base y después de modificaciones matemáticas, se llegó a lo que se conoce como *fórmula general para los aclaramientos*:

$C_s = O \cdot v/P$

Donde:

C_s: aclaramiento de la sustancia en cuestión.
O: concentración urinaria de la sustancia (mg%).
v: volumen de orina (mL/min).
P: concentración plasmática de la sustancia (mg%).

El conocimiento de esta fórmula es esencial para estudiar y comprender las funciones renales.

Filtrado glomerular

Es la cantidad de flujo plasmático renal que se filtra libremente por los glomérulos en un minuto. En el proceso de filtración glomerular intervienen las fuerzas siguientes:

- PH: presión hidrostática capilar.
- KF: coeficiente de filtración para una membrana.
- PO: presión oncótica.
- PIC: presión intracapsular (cápsula de Bowman).
- EGD: equilibrio de Gibbs-Donnan.

En individuos sanos el coeficiente de filtración para una membrana no varía, ya que depende de las características de la membrana, del diámetro de los poros, entre otras. El equilibrio de Gibbs-Donnan influye en la calidad del filtrado, es decir, en la cuantía de un tipo electrolítico con relación con otro, pero no en la cantidad de este.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, en una persona sana la presión de filtración depende de la presión hidrostática capilar (60 mmHg) menos la suma de la presión oncótica (25 mmHg) más la presión intracapsular (20 mmHg), o sea:

PF = PH – (PO + PIC)

En las personas normales, la tasa de filtración glomerular es alrededor de 125 mL/min/1,73 m^2 o 180 L/día/1,73 m^2. El valor de 1,73 m^2 refleja el valor promedio para hombres y mujeres jóvenes. A pesar del ajuste para el área de superficie corporal, la filtración glomerular para mujeres es aproximadamente 8 % más bajo que para hombres. La filtración glomerular disminuye con la edad; en los hombres, la caída está alrededor de 10 mL/min/1,73 m^2 por cada década después de los 40 años. El valor del adulto normal se obtiene después de los dos años de edad.

La medición del caudal de filtración glomerular se realiza por diferentes métodos. Es preciso que la sustancia que se utilice como marcador para medir la filtración glomerular se filtre libremente y no se excrete ni se reabsorba por los túbulos. La inulina, un polisacárido, cumple estos requisitos, pero su dosificación resulta muy engorrosa. La creatinina de producción endógena (metabolismo muscular), con algunas limitaciones, resulta también un buen marcador para la dosificación del filtración glomerular y es de todos el más utilizado.

Para simplificar la estimación de la filtración glomerular, los investigadores han empleado otros métodos de aclaramiento, con bolos de inyección y marcadores de filtración alternativos, como son los compuestos de bajo peso molecular quelados por radioisótopos.

Los dos más usados son el [I^{125}] iotalamato y [T_c^{99m}] DTPA.

Otros incluyen Cr^{51}-ácido etilendiaminotetraacético, [I^{131}] diatrizoato, [I^{131}] iotalamato y el iohexal, un medio de contraste radiológico que puede ser analizado usando técnicas de fluorescencia.

Para medir la tasa de filtración glomerular se aplica la fórmula general de los aclaramientos:

$FG = Oc \cdot v/Pc$

Donde:

FG: filtración glomerular.

Oc: concentración urinaria de creatinina.

V: volumen.

Pc: concentración plasmática de creatinina.

Mecanismo de autorregulación

A pesar de las variaciones importantes que tiene el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular se mantiene constante mientras la presión en la arteria renal principal no caiga por debajo de 80 mmHg. Esta estabilidad se mantiene gracias a los denominados *mecanismos de autorregulación renal*.

Se han postulado diferentes teorías para explicar estos complejos mecanismos:

- Teoría de la viscosidad.
- Teoría de la separación celular.
- Teoría metabólica.
- Teoría de la presión del flujo intersticial.
- Teoría miogénica.

De todas esas teorías, la miogénica parece tener más defensores y en esta es posible que el aparato yuxtaglomerular tenga una función importante.

Funciones del riñón

El riñón tiene estas funciones:

- Control de la homeostasis.
- Control de la presión arterial.
- Eliminación de las sustancias de desecho.
- Síntesis de eritropoyetina.
- Regulación del metabolismo fosfocálcico.

En el "Capítulo 60. Equilibrio hidromineral" y el "Capítulo 46. Hipertensión arterial", respectivamente, se tratan los mecanismos de los que se vale el riñón para efectuar el control de la homeostasis y su función en el control de la presión arterial

Eliminación de las sustancias de desecho

La orina inicial, ultrafiltrado del plasma que cae en el espacio de Bowman, sufre una serie de modificaciones (este proceso se encuentra detallado en el "Capítulo 60. Equilibrio hidromineral") hasta convertirse en la orina final que lleva todas las sustancias de desecho del metabolismo que se le han añadido a su paso por el túbulo renal, abandona el riñón por los conductos papilares y cae en la pelvis renal. De ahí en adelante la orina no sufre modificaciones.

Síntesis de eritropoyetina

Esta función la cumple el riñón secretando eritropoyetina, hormona que ejerce su acción sobre la médula ósea, lo que favorece la eritropoyesis. No se ha podido precisar con exactitud el lugar donde esta hormona se secreta ni se ha logrado sintetizar químicamente. Algunos trabajos señalan que existen centros extrarrenales productores de eritropoyetina que pueden actuar en pacientes nefrectomizados, estos centros tampoco se han podido determinar.

Regulación del metabolismo fosfocálcico

Está totalmente demostrado que en el parénquima renal se activa la vitamina D y se convierte de 1-25 dihidrocolecalciferol, y aunque el sitio exacto no se ha podido precisar, todo parece indicar que la médula renal es la que realiza esta función.

El 1-25 dihidrocolecalciferol actúa en el intestino y los huesos. En el intestino aumenta la síntesis de la proteína transportadora de calcio presente en las células intestinales que lleva el calcio de la luz intestinal a través de la célula hacia el espacio intersticial. En los huesos provoca aumento de los gránulos de calcio presentes en el citoplasma de los osteoblastos, con lo que facilita la mineralización ósea.

Clasificación de las enfermedades del riñón

A. Enfermedades glomerulares:
   1. Adquiridas:
      a) Primarias:
         - De comienzo agudo:
           - Glomerulonefritis aguda posestreptocócica.
           - Glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática.
           - Síndrome de Goodpasture.
         - De comienzo insidioso:
           - Glomerulonefritis por daño mínimo.
           - Glomerulopatía membranosa.
           - Glomerulonefritis proliferativa de comienzo insidioso.
           - Glomerulonefritis membranoproliferativa.
           - Glomeruloesclerosis focal.
           - Glomerulopatía por depósito de IgA.
      b) Secundarias:
         - Diabetes mellitus.
         - Lupus eritematoso diseminado.
         - Amiloidosis.
         - Angeítis.
         - Síndrome de Shönlein-Henoch.
         - Hiperantigenemia B.
         - Drepanocitemia.
         - Linfomas.
   2. Congénitas:
      a) Síndrome de Alport.
      b) Síndrome uña-rótula.
      c) Síndrome nefrótico congénito.

B. Enfermedades tubulares:
   1. Tubulopatías congénitas.
      a) Diabetes renales:
         - Diabetes glucosúrica renal.

PROHIBIDA SU DISTRIBUCIÓN

- Diabetes fosfática familiar.
- Aminoacidurias familiares.
- Síndrome de Fanconi.
- Acidosis tubular renal.
- Diabetes insípida nefrógena.

b) Enfermedades quísticas del riñón:
- Riñón poliquístico (infantil y adulto).
- Nefronoptisis.

2. Tubulopatías adquiridas:
   a) Nefrosis grasa.
   b) Nefropatía caliopénica.
   c) Nefritis perdedora de sal.
   d) Necrosis tubular aguda.

C. Enfermedades intersticiales:
1. Pielonefritis aguda.
2. Pielonefritis crónica.
3. Nefritis intersticial aguda.
   a) Bacteriana (pielonefritis aguda).
   b) No bacteriana (inmunológica).
4. Nefritis intersticial crónica:
   a) Bacteriana (pielonefritis crónica).
   b) No bacteriana:
- Nefritis por radiación.
- Nefropatía por hipercalcemia.
- Nefropatía por ácido úrico.
- Nefropatía por abuso de analgésicos.
- Nefropatía de los balkanes.
- Riñón senil.

D. Enfermedades vasculares:
1. Intrarrenales:
   a) Nefroangioesclerosis benigna primaria (hipertensión arterial).
   b) Nefroangioesclerosis maligna:
      - Primaria (hipertensión arterial).
      - Secundaria (nefropatía).
   c) Necrosis cortical bilateral (*shock* hemorrágico).
   d) Poliarteritis nodosa (lesión fundamental en las arterias arciformes).
2. Extrarrenales:
   a) Obstrucción total de la arterial renal (infarto del riñón).
   b) Obstrucción parcial de la arteria renal (hipertensión renovascular).

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

67

Exámenes complementarios de laboratorio y técnicas diagnósticas de las enfermedades renales

Estudios en la orina

El análisis de orina se ha considerado a través de toda la historia de la medicina como un importante indicador del estado de salud del paciente y tiene un valor inestimable en algunas situaciones; la facilidad con que se obtiene la muestra, la disposición del paciente a proporcionarla y su bajo costo hacen que sea uno de los exámenes complementarios de mayor indicación y realización en los laboratorios.

La orina es un fluido complejo, compuesto por 95 % de agua y 5 % de sólidos. Este es el producto final del metabolismo llevado a cabo por billones de células que da como resultado un rendimiento urinario promedio de 1 L/día a 1,5 L/día. Una gran variedad de productos de desecho del metabolismo son transportados por la orina.

Su formación tiene lugar en los riñones, órganos excretores del cuerpo humano, que reciben el 20 % del gasto cardiaco, es decir, que diariamente pasan 1 500 L de sangre a través de estos, por lo que se producen 1,5 L de orina por día en el adulto metabólicamente estable; tienen gran importancia en el mantenimiento y regulación del medio interno y si esta función se pierde el paciente muere en pocos días.

El análisis completo de la orina consta de un examen macroscópico y microscópico.

Examen de orina

Orina normal

Examen macroscópico. Características generales

– Aspecto: claro y transparente.
– Color: amarillo.
– Olor: es característico, cuando es fresca, incluso por la presencia de ácidos volátiles; envasada durante algún tiempo tiene olor amoniacal.

Examen microscópico del sedimento

– Elementos organizados:
  • Hematíes: es raro que aparezcan y no se considera patológico la presencia de uno a dos por campo.
  • Leucocitos: no están presentes y no tiene significado si se escriben menos de 10 por campo.
  • Células epiteliales: ocasionalmente son encontradas en el sedimento urinario.
  • Bacterias: es un medio aséptico, por lo que no deben aparecer.
  • Cilindros: pueden encontrarse, son difíciles de ver y la presencia de pocos es un hallazgo normal.
– Elementos no organizados: cristales, ácido úrico y calcio.
– Otros elementos: habitualmente no deben de estar los espermatozoides presentes.

Examen químico de la orina

– Glucosa: no hay en la orina.
– Cuerpos cetónicos: son negativos y no deben aparecer.
– Hemoglobina: no está presente.
– Proteínas: se determinan de forma cualitativa y cuantitativa en 24 h, normalmente la orina no debe de contener proteínas.
– Bilirrubina: es negativa.
– Urobilinógeno: es imperceptible su presencia, solo 1 mg/24 h.
– Nitrato para bacterias: negativo.
– Leucocito esterasa: negativo.

Otras mediciones:
– pH: 6,00 a 7,00.
– Volumen 24 h: 1 000 mL a 1 500 mL.
– Densidad: 1 010 a 1 025.
– Cloruros: 110 mmol/L a 250 mmol/L.
– Sodio: 40 mmol/L a 220 mmol/L, depende de la dieta.
– Potasio: 25 mmol/24 h a 125 mmol/24 h.
– Magnesio: 3,00 mmol/24 h a 5,0 mmol/24 h.
– Calcio: 2,50 mmol/L a 7,50 mmol/L.
– Osmolaridad: después de 12 h de restricción de líquidos, de 500 mOsm/kg a 800 mOsm/kg.

Orina patológica

Examen macroscópico

– Aspecto:
  • Turbio: en las infecciones urinarias y las contaminaciones vaginales en la mujer.
  • Grisáceo: por la presencia de sangre, células blancas o bacterias.
  • Espumosa: cuando tiene proteínas, ácidos biliares o detergentes presentes en el recipiente.
– Color:
  • Aparte del color amarillo se considera normal el pajizo y ámbar, en dependencia de la densidad de la orina.
  • Más o menos incolora: en la administración de grandes cantidades de líquidos, disminución de la sudoración, nefritis crónica intersticial, diabetes mellitus no tratada y diabetes insípida, ingestión de alcohol y terapia diurética.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

- Naranjado: orina concentrada, fiebre, restricción de líquidos, pequeña cantidad de pigmentos biliares.
- Amarillo tirando a marrón o verdoso: indica la presencia de bilirrubina en la orina.
- Rojiza: hemoglobinuria o mioglobinuria, remolacha.
- Azul o verde: azul de metileno o remolacha.
- Oscura o negra: porfirias, presencia de melanina.

– Olor:
  - Afrutado en la cetonuria.
  - Fecal en las infecciones por *Escherichia coli*.
  - Ciertos alimentos, como los espárragos, causan un olor peculiar.

Examen microscópico del sedimento

1. Elementos organizados:
   a) Hematíes:
      – Campo cubierto de hematíes se observan en enfermedad renal o sistémica y traumatismo renal.
      – Aumento del número de hematíes en pielonefritis, tuberculosis, cálculo renal, lupus eritematoso, cistitis, prostatitis, tumores y hemofilia.
      – Aumento de los hematíes y leucocitos son indicativos de:
        - Traumatismos.
        - Tumores.
        - Ingestión de aspirina.
        - Terapia anticoagulante.
        - Trombocitopenia.

   b) Cilindros:
      – Hialinos: constituyen la mayoría, si se presentan pocos puede ser un hallazgo normal. Su presencia en número llamativo indica posible daño de la membrana glomerular, como se puede observar en las nefritis, hipertensión maligna, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética e insuficiencia cardiaca congestiva.
      – Epiteliales: indican lesión renal, tubular, eclampsia, amiloidosis o intoxicación por metales pesados.
      – Granulosos gruesos y finos: se observan en la necrosis tubular aguda, en la glomerulonefritis avanzada y la pielonefritis.
      – Grasos y céreos: indican inflamación y degeneración tubular y enfermedad renal crónica.
      – Eritrocitarios: no se encuentran normalmente, indican hemorragia o descamación de la nefrona, inflamación aguda y desórdenes vasculares en el glomérulo. Pueden ser la única manifestación de glomerulonefritis aguda, infarto renal y enfermedad del colágeno.
      – Leucocitarios: indican infección del parénquima renal.
2. Elementos no organizados:
   a) Cristales: algunos pueden aparecer normalmente en la orina, como los de células epiteliales. La presencia de cristales de oxalato de calcio sugieren hipercalcemia y los de cistina sugieren cistinuria.
3. Otros elementos: pueden observarse levaduras y parásitos, los que generalmente provienen de infección o contaminación de los genitales externos. El parásito más comúnmente encontrado es la *Trichomona vaginalis*, un protozoario flagelado que suele ocasionar vaginitis, uretritis y prostatovesiculitis.

Examen químico

– Glucosa: aparece o se incrementa en la diabetes mellitus, daño cerebral, infarto de miocardio y cuando existe un umbral de excreción para ella bajo.
– Cuerpos cetónicos: la cetonuria o presencia de cuerpos cetónicos en la orina va acompañada de un aumento en la sangre también y ocurre cuando la dieta es rica en grasa; estas se metabolizan y se toman como principal fuente de energía, y los carbohidratos son restringidos. Ocurre cetonuria asociada a fiebre, anorexia, diarrea, ayuno, vómitos prolongados, la administración de anestesia, entre otras.
– Hemoglobina: la hematuria (término utilizado para indicar el sangramiento presente en el tracto urinario, cuando los eritrocitos están intactos) se encuentra en infecciones del tracto urinario superior, el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nudosa, hipertensión maligna, endocarditis bacteriana subaguda, glomerulonefritis, grandes fumadores.
– Proteínas: una proteinuria significativa indica una anormal excreción de esta por algún daño en la membrana basal glomerular. Ocurre en las glomerulonefritis, síndrome nefrótico, riñones poliquísticos, tuberculosis, cáncer renal, pielonefritis, entre otras. Puede aparecer en enfermedades de causa no renal: fiebre, trauma, anemias severas, leucemias, toxemia gravídica, convulsiones, hipertiroidismo, obstrucción intestinal, enfermedad cardiaca, ascitis, enfermedad hepática, Infecciones agudas, exposición a fosforo, mercurio, opiáceos, drogas, entre otras. Se conoce, además, la proteinuria ortostática o postural, que se ve en 3 % a 5 % de personas jóvenes saludables, que permanecen de pie durante todo el día. Cuando se acompaña de leucocituria se corresponde con sepsis del tracto urinario y si se presenta con gran cantidad de leucocitos y eritrocitos se debe pensar en una enfermedad inflamatoria de causa no infecciosa del glomérulo.
– Bilirrubina: su aparición en la orina ocurre en la hepatitis y enfermedades hepáticas por otras infecciones o agentes tóxicos en las obstrucciones del tracto biliar.
– Urobilinógeno: está aumentado en los procesos donde existe destrucción excesiva de los glóbulos rojos, como se ve en las anemias hemolíticas, anemia perniciosa y malaria. Valores elevados o cercanos al límite normal superior se ven en las hepatitis tóxicas, infarto pulmonar, enfermedad biliar, colangitis, íctero hemolítico y anemia, cirrosis, mononucleosis infecciosa. Su incremento es uno de los signos de aparición más temprana en el daño hepático agudo. Está ausente a pesar de existir enfermedad hepática cuando la bilirrubina no es excretada dentro del tracto intestinal, como puede ocurrir en una obstrucción completa del tracto biliar por una colelitiasis, cáncer de la cabeza del páncreas, etc.
– Nitrato para bacterias: si se encuentran 20 o más por campo se dice que es indicativo de infección del tracto urinario. Su resultado negativo nunca debe interpretarse como ausencia de bacterias si existe sintomatología clínica.
– Leucocito esterasa: es indicativo de piuria.

Otras mediciones:

– pH (normal entre 6,00 a 7,00):
  - pH ácido: se encuentra en la acidosis, diabetes descompensada deshidratación, diarreas, emaciación, enfisema pulmonar, entre otras.
  - pH alcalino: se observa en las infecciones del tracto urinario, obstrucción pilórica, intoxicación por salicilatos, acidosis tubular renal, fallo renal crónico, entre otras.
– Volumen en 24 h: 1 000 mL a 1 500 mL.
– Densidad (1 010 a 1 025):
  - Varía inversamente en dependencia de la excreción urinaria.
  - Existen situaciones donde esta condición no es válida como en la diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica en sus inicios.
  - La densidad de la orina es baja en la diabetes insípida, en ausencia de la hormona antidiurética, en la glomerulonefritis y pielonefritis, pero no en el estado agudo y en el daño renal severo.
  - Esta aumentada en la diabetes mellitus y en las pérdidas excesivas de agua, como se ve en los estados de deshidratación, vómitos, diarreas, entre otras.

- Osmolaridad:
  - Aumenta en el postoperatorio, la cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de Addison, dietas hiperproteicas, secreción inadecuada de hormona antidiurética y administración de sodio.
  - Disminuye en el aldosteronismo, diabetes insípida, potomanía, administración intravenosa de dextrosa al 5 % y agua.
- Cloruros (110 mmol/L a 250 mmol/L):
  - Pueden encontrarse disminuidos en dependencia de sus niveles en sangre y en relación con la ingestión. Se observa en la enfermedad de Addison, en el síndrome de malabsorción, la obstrucción pilórica, aspiraciones gástricas prolongadas, diarreas, enfisema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva.
  - Niveles elevados se encuentran asociados con deshidratación, intoxicación por salicilatos y el uso de diuréticos mercuriales y tiazídicos.
- Sodio (40 mmol/L a 220 mmol/L): depende de la dieta. Sus resultados son significativos teniendo en cuenta otros datos, como el estado de salud o enfermedad del paciente, la ingestión de sal y el volumen urinario.
- Potasio (25 mmol/24 h a 125 mmol/24 h):
  - Niveles elevados se encuentran en la insuficiencia renal crónica, en la diabetes, la acidosis renal tubular y deshidratación.
  - Niveles bajos se hallan asociados al síndrome de malabsorción intestinal, diarrea, insuficiencia renal crónica, entre otyras.
- Magnesio (3,00 mmol/24 h a 5,00 mmol/24 h): su excreción aumenta con el uso de medicamentos como tiazidas, alcohol y otros. Disminuye en la enfermedad renal y en la deficiencia de magnesio.

Otros exámenes:

- Proteinuria de Bence-Jones: sirve para demostrar la presencia de esta proteína de bajo peso molecular. Se encuentra elevada en 50 % a 80 % de los casos de mieloma múltiple, metástasis óseas, linfomas, amiloidosis y macroglobulinemia.
- Electroforesis de proteínas en la orina:
  - Se indica en la investigación de las gammapatías monoclonales.
  - Pueden encontrarse cambios aparte del mieloma múltiple (incluyendo los de cadenas ligeras Kappa y Lambda), en el fallo renal, el lupus eritematoso sistémico y en los tumores de origen linfoide.
- Inmunoelectroforesis en orina: es un complemento de la electroforesis. Tiene suma importancia en el caso de proteinuria por exceso de producción para identificar la inmunoglobulina o cadena implicada en el proceso.
- Investigación de drogas en orina:
  - Se prefiere por múltiples razones: es fácil de tomar, es más elevada su concentración, aun cuando sea escasa y no se detecten en la sangre si están en la orina, los metabolitos de las drogas son excretados por largos periodos, los procedimientos de detección son fáciles y económicos.
  - Están las determinaciones de las sustancias de abuso que se les realiza generalmente a los deportistas de alto rendimiento.

Estudios hormonales

- En la orina se pueden hacer determinaciones de hormonas, con valor en el estudio de enfermedades endocrinas, en pacientes donde debe controlarse el uso de medicamentos hormonales, entre otros.
- Pueden realizarse determinaciones de hormona folículo estimulante, luteínizante, pregnandiol, pregnanetriol, ácido 5-hidroxindolacético, 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticosteroides.
- Excreción y aclaración de amilasa.
- Pruebas de embarazo.
- Fracción estrogénica: en orina y sérica.

Pruebas de concentración de la orina

Estudios específicos

- Porfirinas y uroporfirinas.
- Ácido úrico.
- Excreción del ácido forminoglutámico.
- Fenilcetonuria: se hace combinado con la determinación en la sangre.
- Reabsorción tubular de fosfato.
- Absorción de D-xilosa.
- Aclaramiento de creatinina.
- Mioglobina.
- Aminoácidos.

Exámenes de orina que se indican con mayor frecuencia

Parcial de orina

Los detalles se ofrecen al inicio de este tema.

Cituria

Permite detectar lesiones renales, así como enfermedades del tracto urinario que elevan el número de células (leucocitos y hematíes) y de esta forma obtener indicios acerca de la naturaleza, actividad y severidad del proceso. Sus valores normales son:

- Leucocitos: $0 \cdot 10^6$/L a $10 \cdot 10^6$/L.
- Hematíes: $0 \cdot 10^6$/L a $10 \cdot 10^6$/L.
- Cilindros: 0 elementos por mililitro.

Conteo de Addis

- Es una medida cuantitativa de la excreción de los glóbulos rojos, leucocitos y cilindros en la orina, en un periodo de tiempo.
- Se determina además la excreción de proteína y la densidad de la orina.
- Los valores normales hay que consultarlo con cada laboratorio en cuestión.
- Cuando están aumentados se debe pensar en una sepsis o en una glomerulonefritis.
- Los valores de excreción de estos elementos reflejan el grado de actividad de la enfermedad, así como la gravedad del trastorno renal.
- Sirve para el seguimiento de la enfermedad.
- Se recoge en un periodo de 2 h en los laboratorios.
- En el laboratorio se consideran valores normales:
  - Leucocitos: 0 cel/min a 1 000 cel/min.
  - Hematíes: 0 cel/min a 1 000 cel/min.
  - Cilindros: 0 cel/min a 250 cel/min.

Proteinuria de 24 h

Se define proteinuria de rango nefrótico a la excreción total de proteínas urinarias, mayor que 3 g/día. La proteinuria de nivel nefrótico es, por lo general, de origen glomerular; no obstante, la enfermedad tubulointersticial y la sobreproducción de proteínas plasmáticas pueden en ocasiones ser causa de este grado de proteinuria.

Ácido vanil mandélico

- Valor normal: 7 µg/mg/24 h.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Este ácido es el metabolito urinario del grupo de las catecolaminas y está en mayor concentración que otras aminas.
– Sirve para la determinación de catecolaminas como la epinefrina, norepinefrina, metanefrina y dopamina.
– Evalúa la función adrenomedular mediante la medición de las sustancias formadas por la medula adrenal.
– Niveles elevados se encuentran en el feocromocitoma.
– Pequeñas y moderadas elevaciones se ven en el neuroblastoma, ganglioneuroma y ganglioblastoma.
– Para su determinación el paciente debe realizar una dieta previa para que no interfiera con los resultados; no se debe ingerir café, té, vainilla, chocolate, plátano ni bebidas carbonatadas.

Estudio de la función renal

– Creatinina plasmática.
– Aclaramiento endógeno de creatinina.
– Estimación del aclaramiento endógeno de creatinina con la edad y el peso.
– Proteinuria: todos los exámenes relacionados con la determinación de proteínas en la orina.

Estudio de la función tubular

– Capacidad de concentración y dilución urinarias:
  • Osmolaridad urinaria.
  • Densidad urinaria.
  • Equivalencia entre osmolaridad y densidad urinarias.
– Prueba de acidificación renal.
– Excreción fraccionada de bicarbonato.

Urocultivo

Constituye uno de los medios diagnósticos más utilizados para el aislamiento de los gérmenes responsables de las infecciones en el tracto urinario (riñones, uréter, vejiga y uretra). La orina es un excelente medio de cultivo para muchos organismos.

Procedimiento para obtener la muestra

– Se prefiere la orina de por la mañana temprano, ya que el conteo bacteriano es alto a esa hora.
– En un recipiente estéril deben ser coleccionados de 3 mL a 5 mL de orina.
– La muestra puede ser coleccionada por cateterización o aspiración suprapúbica.
– Debe tomarse directamente del catéter.
– Nunca se debe obtener la muestra de la bolsa colectora.
– El cateterismo tiene un alto riesgo de introducir la infección.
– Debe llegar al laboratorio lo antes posible y de no procesarse rápidamente ser refrigerada al máximo 2 h, excepto si se busca citomegalovirus, pues la refrigeración lo destruye.
– Debe de recogerse antes de la administración de antimicrobianos.
– Las instrucciones para recoger la muestra deben ser claras y explicitas, para garantizar la calidad de estas, preferiblemente por el personal de salud.
– La indicación del estudio que acompaña la muestra debe de llevar todos los requisitos explicados en el "Capítulo 12. Laboratorio clínico" del tomo I.
– En el niño debe de hacerse, previa desinfección de toda el área, mediante un catéter plástico diseñado para esto.
– En el hombre se orienta la desinfección de toda el área y se indica la limpieza de los surcos y del glande; para esto debe retirar toda la piel que recubre la zona y realizar un amplio lavado y desinfectar, ya que es una de las más altas fuentes de contaminación en estos.
– En la mujer se recomienda un aseo amplio de la zona separando los labios mayores para arrastrar todo lo acumulado en esa zona; debe de insistir en la limpieza por la cortedad de la uretra, lo que hace más frecuente la contaminación.
– Se desecha la primera orina, aproximadamente 25 mL y se recoge la del medio directamente en el recipiente estéril.
– Tapar el recipiente y evitar fuentes externas de contaminación o manipulación.

Indicaciones

– Todo paciente en el que se sospeche una infección del tracto urinario.
– Ante un paciente con fiebre de origen desconocido.
– En busca de un foco séptico.

Interpretación clínica

– Urocultivo negativo: cuando no se aíslan gérmenes.
– Contaminado: cuando se aíslan menos de 10 000 colonias/mL y hasta 100 000 colonias/mL; se puede considerar de esta forma si el paciente no tiene un cuadro clínico a favor de una infección.
– Urocultivo positivo: cuando el conteo es mayor que 100 000 colonias/mL.

Factores que interfieren con los resultados

– Los pacientes que están recibiendo líquidos intravenoso pueden sufrir una dilución de la orina y con esto una reducción del número de colonias en el conteo del urocultivo y falsear el dato.
– La contaminación puede procedimiento de varias fuentes, por ejemplo, de la piel, vello pubiano, del prepucio en el hombre, de la vagina o la vulva en la mujer, entre otras.
– El uso de antisépticos urinarios previo a la toma de la muestra.

Situaciones especiales

– En la recolección de la muestra para buscar tuberculosis renal, deben hacerse tres tomas consecutivas temprano en la mañana y buscar bacilo ácido alcohol resistente en la orina, previo un lavado amplio de los genitales.
– La bacteriuria significativa que se define como aquel número mínimo de bacterias necesarias para considerar la existencia de una infección, conocida la posibilidad de que los mismos agentes etiológicos de la sepsis actúen como simples contaminantes de la orina. En 1956 Kass publicó sus famosas cifras para la valoración del número de unidades formadoras de colonias (UFC) y su interpretación; en ellas definió que los urocultivos con más de 100 000 UFC/mL eran positivos, entre 10 000 UFC/mL a 100 000 UFC/mL dudosos y menos de 10 000 UFC/mL debían ser considerados negativos. Durante cerca de cuatro décadas estas cifras han constituido el pilar de valoración de todos los analistas, aún a pesar de que en muchas ocasiones no coincidan con el cuadro clínico del paciente (Tabla 67.1).

Tabla 67.1. Cifras para la valoración del número de unidades formadoras de colonias

Modalidad clínica	UFC/mL en orina
Cistitis simple	> 100
Cistitis hemorrágica, cistitis recurrente, pielonefritis aguda; prostatitis aguda	> 100
Bacteriuria asintomática	> 100
Infecciones complicadas	> 1 000
Bacteriuria del catéter	Cualquier recuento de enterobacterias

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Es importante señalar que los gérmenes de mayor frecuencia en este tipo de estudio son los gramnegativos.

Estudios de imágenes

Placa simple del tracto urinario

- Es un examen que se puede realizar de urgencia sin preparación.
- Es la primera radiografía del urograma, por lo que lleva la misma preparación de este.
- No debe indicarse en embarazadas, como cualquier otro estudio radiológico.

Permite visualizar:

- Las sombras renales en forma de frijol.
- Los músculos psoas.
- Calcificaciones.
- La sombra de la vejiga.
- Flebolitos en la pelvis menor (calcificaciones de vena).
- Otras estructuras como bazo, hígado, columna vertebral y pelvis ósea.

Es normal con:

- Posición de los riñones a la altura de L2.
- Tamaño de las sombras renales: 12 · 6 · 3 cm.

Urograma descendente

- También se le llama urograma intravenoso, pieleografía descendente, entre otros.
- Generalmente lo precede un ultrasonido alterado.
- Estudia las vías urinarias superiores (cálices, pelvis y uréteres) y la vejiga. Es decir, toda la anatomía y sistema excretor renal.
- Permite valorar cualitativamente la función renal, el tamaño, la forma y la situación de los riñones.
- De manera indirecta brinda información de los procesos expansivos intraparenquimatosos por la compresión y desplazamientos de las cavidades.
- Requiere de preparación y debe documentarse en el departamento de Radiología para que no acuda el paciente indebidamente preparado y el estudio no se pueda realizar.
- Debe preguntarse al paciente si es alérgico al yodo ya que se utiliza un contraste yodado (urografina, ámpulas de 20 mL, se requiere de una buena concentración de este, en el adulto se inyectan dos ámpulas).
- Se realizan varias vistas y la inicial es previa al contraste, que es la placa simple del tracto urinario.
- Se continúa con vistas a los 5 min, 15 min y 25 min. Puede hacerse una a los 10 min.
- Se finaliza el estudio con la vejiga llena y se toma una última vista luego de la micción para ver la vejiga vacía; es útil en el ureterocele, litiasis vesical y en los tumores de la vejiga.

El examen es normal:

- Cuando el tamaño, forma y posición de los riñones, uréteres y vejiga es normal.
- Se dice que los riñones son normales en tamaño por un estimado que se saca con relación a las vértebras; se acepta que deben tener aproximadamente el largo de tres vértebras y media.
- En el urograma la pelvis debe visualizarse a los 5 min, el cáliz a los 10 min y 15 min, y los uréteres y la vejiga a los 25 min.
- No debe visualizarse orina residual en la vista final o posmicción.

Consideraciones clínicas que se deben tener en cuenta:

- Los resultados anormales pueden ser diagnóstico de:
  - Alteraciones en la forma, tamaño y posición de los riñones, uréteres y vejiga.
  - Pelvis o uréter duplicados, o doble sistema pielocalicial.
  - Presencia de un solo riñón: monorreno.
  - Otros: hidronefrosis, riñón supernumerario, cálculos renales o ureterales, tuberculosis del tracto urinario, enfermedad quística, tumores, traumatismo renal y en el hombre alteraciones prostática.
- El retraso en la aparición del contraste indica disfunción renal.
- Cuando el contraste no aparece puede indicar pobre función o no función renal.

Está contraindicado el estudio en:

- Presencia de alergia al yodo.
- Enfermedades hepática y renal combinadas.
- Alteraciones de la creatinina y la urea.
- En la insuficiencia renal y en el mieloma múltiple.
- Tuberculosis avanzada.
- Pacientes que reciben terapia para bronquitis crónica, asma y enfisema.
- El contraste puede provocar cambios fisiológicos, como hipertensión o hipotensión arterial, taquicardia, arritmias, cambios electrocardiográficos, entre otros. Además de irritación en la vena.
- Nunca debe de administrarse el contraste antes de 90 min después de la última ingestión de alimentos.

Urograma por infusión

- Es el mismo estudio anterior, pero con una mayor concentración de contraste.
- Esta indicado en pacientes con insuficiencia renal crónica o cuando no existe eliminación del contraste.
- En ocasiones los pacientes obesos requieren grandes dosis de contraste, por lo que se prefiere este estudio. Se utilizan cinco ámpulas de contraste, disueltos de 100 mL de suero fisiológico y se realizan varias vistas: al minuto de haberse inyectado este, luego a los 3 min, 5 min, 10 min, 15 min y 25 min.

Uretrocistografía retrógrada y miccional

- Se realiza cuando se requiere distender más la vejiga y así visualizar mejor sus paredes y ver la uretra; se realiza en la fase miccional ya que es donde mejor se expone la función a este nivel y se ven las alteraciones relacionadas con este momento.
- En los pacientes alérgicos al yodo donde está contraindicado el urograma, ya que la pared vesical no absorbe el contraste, por lo que no hay problemas de reacción alérgica, salvo que se lesione la uretra durante el procedimieto.
- Se realiza ante la sospecha de tumores vesicales, divertículos, reflujo vesico-ureteral, en los traumatismos, entre otros.

Retroneumoperitoneo

- Técnica especial que utiliza aire como medio de contraste.
- Sirve para visualizar estos órganos que son retroperitoneales.
- Muchos centros con los avances en otras técnicas de imagen ya no lo practican.

Nefrotomografía

- Es el estudio tomográfico que se le practica al riñón en una fase del nefrograma.
- La fase de neurografía o nefrograma puede ser simple o espontánea y provocada. La simple o espontánea corresponde al riñón que se tiñe completo por el medio de contraste y que no desaparece durante todo el estudio; es un riñón patológico y no se logra ver el sistema excretor. La provocada es cuando se inyectan grandes dosis del contraste.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Pielografía ascendente o ureteropielografía ascendente

- Se conoce por muchos como pielografía ascendente.
- Es un procedimiento que practica generalmente el urólogo y con todas las medidas de asepsia, debe realizarse en un salón de operaciones.
- Se hace para confirmar alteraciones o hallazgos sospechados en el urograma descendente, cuando este no fue concluyente, ya que estudia el tracto urinario superior de abajo hacia arriba mediante la cistoscopia. Es muy útil en los tumores de cavidades, litiasis radiotransparentes y en el riñón silente.
- El catéter se introduce por el meato ureterovesical en el uréter del lado que se quiere estudiar mediante cistoscopia y se procede a inyectar el contraste.
- Requiere de sedación y analgesia.
- Dura alrededor de 1 h a 1,5 h.
- Es diagnóstica en enfermedades intrínsecas de la pelvis y uréteres, además de las extrínsecas, como las obstrucciones por cálculos o tumores.

Arteriografía renal

- Se conoce también como angiografía renal y se inyecta el contraste en la aorta a nivel de L1 y L2 a través de un catéter y también en una de las arterias renales (arteriografía selectiva); y existe la arteriografía panorámica, donde se inyectan de 80 mL a 100 mL de contraste y se visualizan los dos riñones. En la selectiva se utilizan 30 mL del contraste y solo se ve el riñón que se quiere estudiar con su vascularización.
- Tiene las siguientes fases: arterial, venosa, capilar y nefrográfica.
- Se logra visualizar el árbol arterial del riñón.
- Tiene gran utilidad en los procesos expansivos tumorales del riñón.
- También en trasplantes renales con posible lesión vascular.
- Sirve para buscar alteraciones vasculares en la hipertensión arterial nefrogena, aspecto que actualmente se ha sustituido por el ultrasonido Doppler.

Ultrasonido

- Tiene valor para el estudio de los riñones, vías urinarias superiores, vejiga, próstata, pene y sistema ginecológico.
- No requiere preparación por parte del paciente, ni siquiera estar en ayunas.
- Para visualizar vejiga y próstata el paciente debe tener la vejiga bien llena.
- No tiene contraindicaciones ni usa sustancias de contraste.
- Cuando sea necesario se puede llenar la vejiga por sondaje para realizar la exploración.
- Con este se valora el tamaño, localización, relación corticomedular, dilataciones del sistema excretor, masas quísticas y sólidas, litiasis, colecciones, traumatismos renales, si hay hematomas, ruptura renal, entre otras.
- Es el examen que antecede a otros estudios invasivos.
- Hay que tener en cuenta que el uso de bario previo o su retención luego de la realización de estudios radiológicos pueden interferir en la prueba y esta aportar pobres resultados.
- Puede ser utilizado como guía para la toma de biopsia renal.
- El ultrasonido es normal cuando el patrón de imagen indica tamaño, forma, posición de los riñones y vejiga normales.

Consideraciones clínicas que se deben tener en cuenta:

- Cuando el patrón de imágenes es anormal puede ser por quistes, masas sólidas, hidronefrosis, obstrucción del uréter, litiasis y malformaciones congénitas.
- El estudio provee de información sobre el tamaño, sitio y estructura interna de un riñón dañado o no funcionante.
- Sirve para diferenciar entre hidronefrosis bilateral, riñones poliquísticos o pequeños y el estado de los riñones en una glomerulonefritis o pielonefritis.
- Es útil en el seguimiento de los niños con hidronefrosis congénita.
- Pueden ser diagnosticados hematomas y abscesos perirrenales.
- Diferencia lesiones sólidas de quísticas.
- Se detecta uropatía obstructiva, causas de dolor renal, el traumatismo y la masa renal. Además, diagnostica las neoplasias vesicoprostaticas, causas de hematurias y prostatismo.

Ultrasonido Doppler

- Permite visualizar la vascularización del órgano; el flujo arterial y venoso.
- Mide el índice de resistencia vascular en la arteria renal y áreas de estenosis.
- Para el diagnóstico de la hipertensión de etiología renovascular.
- En el seguimiento de los pacientes sometidos a trasplantes renales con sospecha de daño vascular.
- Con pacientes con dolor testicular sirve para diferenciar la torsión del testículo de otras causas

Tomografía axial computarizada

- Es un complemento del ultrasonido, proporciona un amplio espectro de las imágenes del riñón, del sistema urológico en su conjunto y de las estructuras circundantes.
- Tiene gran valor en las masas renales.
- Precisa los límites, características, invasión de los tejidos vecinos y metástasis a distancia, la presencia de ganglios profundos y la relación del tumor con vasos importantes como la cava.
- Útil para el estadiamiento de los tumores.
- Puede usarse contraste yodado en la mayoría de los casos si el paciente no es alérgico.

Resonancia magnética nuclear

- Se considera que tiene muchas posibilidades que están aún por investigar. Es más segura que la tomografía axial computarizada para los pacientes, por el riesgo del uso de contraste en estos
- Es y será en un futuro un método de diagnóstico muy apreciable por sus posibilidades en todos los sentidos, ha sustituido a la angiografía para la evaluación de la arteria y vena renal, sirve para diferenciar la hemorragia de una infección dentro de quistes renales, grado de invasión de un tumor dentro de la pared vesical, su aplicación con nanopartículas súper paramagnéticas linfotrópicas IV puede identificar metástasis en ganglios linfáticos de un cáncer del sistema genitoureteral, principalmente de próstata.
- Se indica para caracterizar las masas renales y el cúmulo de líquidos.
- Sirve para estadiar el tumor o cáncer renal.
- Se puede hacer una evaluación semicuantitativa de la función renal.
- Con la angiorresonancia se evalúan los vasos renales: trombosis de la vena renal y las estenosis de la arteria renal en pacientes alérgicos al yodo a los que no se les puede realizar tomografía axial computarizada.

Radiología intervencionista

- Se utiliza para la punción-aspiración de masas tumorales y la evacuación de quistes renales, y sirve, además, para el

diagnóstico porque la punción renal permite realizar citología del material extraído.
- Pueden realizarse nefrostomía percutánea bajo control ecográfico.
- Angioplastia de arterias renales: método que consiste en la dilatación de la arteria renal principal o algunas de sus ramas segmentarias que se encuentren estenosadas por una displasia arterial, placas de ateroma o fibrosis posquirúrgicas, el procedimiento tiene como riesgo la ruptura vascular.
- Para la embolización de una o varias ramas arteriales del riñón con la finalidad de obstruir el flujo sanguíneo, lo que provoca un infarto. Su objetivo fundamental es terminar una hematuria importante.

Otros estudios

Cistografía

Es el estudio de la vejiga solamente, que se opacifica introduciendo el contraste a través de un catéter uretral. Después de la micción se puede introducir aire y realizar un estudio de doble contraste.

Uretrocistografía retrógrada

Después de la cateterización la vejiga se repleta con el contraste, y con esto se visualizan esta y la uretra. Sirve para la valoración del reflujo vesical, la incontinencia urinaria, sospecha de anomalías congénitas y tumores.

Cistoureterografía miccional

Después de instilar el contraste en la vejiga, las radiografías son tomadas cuando el paciente efectúe la micción para precisar diferentes afecciones de la uretra.

Escáner renal

Este es un estudio que se hace simultáneo con el renograma y entre ambos se logra conocer la morfología y función de los riñones; incluso se puede acompañar para completarlo de un ultrasonido diagnóstico.

Sirve para determinar el contorno anatómico y el flujo plasmático renal y es usado para detectar masas y localizarlas antes de realizar biopsias con aguja; también evidencia lesiones secundarias a oclusiones vasculares. Puede revelar enfermedades renales cuando otras pruebas son normales.

En esta prueba se utilizan varios productos, cada uno para determinar algo en específico; primeramente la visualización anatómica del órgano, luego la función del parénquima tubular y después la filtración glomerular. El escáner sirve para demostrar la forma, tamaño y posición de los riñones y como se distribuye el radioisótopo en estos.

Posibilidades diagnósticas:
- Puede ser normal: con tamaño, posición y función de los riñones adecuados.
- Un resultado anormal puede indicar: anormalidades congénitas, infartos renales, insuficiencia renal severa, estado de un transplante renal, áreas no funcionantes, lesiones ocupantes de espacio y zonas frías causadas por tumores, quistes o abscesos.
- En los pacientes con uremia, el tamaño, la forma y localización de los riñones pueden ser demostrados cuando no se visualizan en la pielografía.

Renograma

Este es un estudio dinámico que se utiliza para estudiar la función de los riñones; sirve para detectar enfermedades del parénquima renal y lesiones vasculares, así como defectos de excreción. Se trata de un examen que está indicado en estas condiciones:
- Para detectar la presencia o ausencia de una enfermedad renal unilateral.
- Para el seguimiento de los pacientes con uretero hidronefrosis.
- Reconocer la dilatación nefroureteral.
- En el estudio de los pacientes con hipertensión arterial para descartar alguna enfermedad renal como causa de esta.
- En el estudio de la hipertensión del embarazo.
- En pacientes con retención de azoados, donde la cateterización está contraindicada.
- Evaluar obstrucción en el tracto urinario superior.
- En los pacientes donde la pielografía está contraindicada, por cualquier motivo, como la alergia al yodo.

Consideraciones clínicas:
- Es un estudio que puede realizarse en las embarazadas cuando se necesita evaluar la función renal de esta.
- Requiere de una adecuada hidratación previa y durante su realización.
- En ocasiones necesita cateterización vesical.

Posibilidades diagnósticas:
- Es normal cuando comparando el flujo renal en ambos riñones es igual en estos y aceptable con relación al flujo renal normal, donde en 10 min el 50 % del radioisótopo debe haberse excretado.
- El resultado puede estar alterado y esto se ve en hipertensión arterial, obstrucciones de las vías urinarias por cálculos o tumores, fallo renal, disminución de la función renal, disminución del aporte de sangre a los riñones.

Escáner escrotal e imágenes testiculares

Se realiza fundamentalmente en emergencias, básicamente en el estudio del dolor testicular agudo, para el diagnóstico diferencial entre la torsión y la epididimitis aguda y para evaluar traumatismos, tumor o masas a ese nivel.

Histerosalpingografía isotópica

Está indicada en el estudio de la permeabilidad tubárica.

Cistografía isotópica

Sirve para el seguimiento del reflujo vesicoureteral.

Estudio citológico de la orina

La citología urinaria se emplea en el diagnóstico del cáncer y procesos inflamatorios de la vejiga, la pelvis renal, los uréteres y la uretra; sirve, además, para evaluar la presencia de enfermedades virales y en la pesquisa del cáncer de vejiga en pacientes con riesgo de padecerlo. Las posibilidades diagnósticas son:
- Negativo: células escamosas y epiteliales que están normalmente presentes en la orina.
- Se pueden encontrar hallazgos que indiquen enfermedades inflamatorias del tracto urinario como hiperplasia prostática benigna, adenocarcinoma de próstata, cálculos renales, divertículo de vejiga y malformaciones.
- Enfermedad viral.
- Enfermedad granulomatosa de la vejiga y del tracto urinario alto.
- Procesos malignos.

Biopsia renal

- Es un estudio que se utiliza para determinar la histología de las enfermedades del riñón.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Generalmente es un procedimiento que se realiza por los nefrólogos.

Endoscopias del sistema genitourinario

Colposcopia

Consiste en el examen de la vagina y el cérvix mediante el colposcopio; es un procedimiento ginecológico para diagnosticar procesos de la vagina y el cuello del útero y se realiza por el ginecólogo. No está indicado habitualmente en la práctica clínica y por ser tan específico no se entrará en detalles, solo mencionarlo para que se conozca su existencia. Además, que en conjunto con este se realiza la cervicografía, método donde se aplica una tinción y luego se toman fotografías con una cámara especial de 35 mm para su posterior examen.

Cistoscopia

Es el método más común entre todos los procedimientos diagnósticos urológicos; este examen se usa para el diagnóstico y en ocasiones el tratamiento de enfermedades del tracto urinario bajo. Se realiza con un instrumento llamado cistoscopio o el cistouretroscopio, una forma moderna de telescopio tubular con lentes, que permite visualizar la uretra, la vejiga, la uretra prostática y el orificio ureteral. La uretroscopia es una parte importante de este examen por la visualización de una porción de la glándula prostática.

Es un procedimiento propio de los urólogos pero que con fundamentos científicos los especialistas en medicina general integral y medicina interna pueden indicarlo, además de otras especialidades para estadiamientos de procesos tumorales, como, por ejemplo, el ginecólogo o el proctólogo lo indican en su práctica médica.

Preparación del paciente

– Informar al paciente sobre el procedimiento, el propósito, beneficio y riesgo del examen. Hay que tener en cuenta el grado cultural y nivel social del paciente para este examen, ya que es importante su cooperación.
– Es un procedimiento quirúrgico menor que se realiza en un salón preparado para esto.
– Avisarle al paciente que puede causar molestias, dolor, durante y después de la prueba.
– Si no se va a utilizar anestesia espinal o general, ya que este se realiza con local, el paciente puede tomar su desayuno.
– Vigilar después del procedimiento los signos vitales y administrar antibióticos porque deja un cuadro disúrico.

Procedimiento

– Es considerado un procedimiento diagnóstico y a la vez una técnica quirúrgica; se realiza por el especialista en urología y dura alrededor de 15 min.

Indicaciones

– Hematuria inexplicable.
– Infección crónica recurrente del tracto urinario.
– Infección resistente al tratamiento médico.
– Estudio de síntomas urinarios de etiología no precisada: disuria, incontinencia, enuresis, retención, entre otras.
– Tomar biopsia de tumores de vejiga.
– Visualizar áreas que no se exponen durante la pielografía ascendente.
– Como medio terapéutico para movilizar cálculos pequeños o cuerpos extraños de la uretra, uréter, vejiga, fulgurar tumores de vejiga, realizar dilataciones, entre otros.

Contraindicaciones:

– No existen contraindicaciones absolutas, solo prevenir y tratar la sepsis, que es la más frecuente.

Complicaciones

– Infección.
– Sangramientos.
– Traumatismos uretrales.

Posibles resultados:

– Hiperplasia o hipertrofia prostática.
– Cáncer de vejiga.
– Cálculos en cualquiera de las estructuras exploradas.
– Prostatitis.
– Reflujo ureteral.
– Fístulas urinarias.
– Divertículos.
– Pólipos.
– Ureterocele, entre otros.

Unido a la cistoscopia se pueden realizar otros estudios funcionales como son los urodinámicos, electromiografía rectal, cistouretrograma y presión de la uretra. Estas técnicas son usadas en personas con incontinencia urinaria y para determinar, mediante estas, si el músculo detrusor y el reflejo del esfínter externo están intactos. Son pruebas propias de la especialidad de urología, por lo que no se entrará en detalles.

68

Enfermedades glomerulares

Bajo el nombre de glomerulopatías se agrupa una variedad de enfermedades del riñón que lesionan fundamentalmente al corpúsculo de Malpighi y que se expresan en la práctica diaria por proteinuria, hematuria y, en muchas oportunidades, por edema e hipertensión arterial.

La magnitud del cuadro clínico varía de acuerdo con el tipo de enfermedad que se trate. Así, en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica aparecen todos los síntomas, pero predominan la hematuria y la hipertensión arterial, mientras que en la glomerulopatía por daño mínimo los edemas dominan el cuadro junto con una marcada proteinuria, hasta llegar a constituir un síndrome nefrótico.

Las enfermedades glomerulares constituyen la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en los adultos jóvenes, por lo que su estudio resulta imprescindible.

Desde los trabajos de Richard Bright hasta los estudios de Dixon, la etiología de las glomerulopatías se ha discutido mucho. Esto se debe a que se han querido considerar afecciones tan disímiles como la glomerulonefritis postreptocócica y el daño glomerular mínimo como si se tratara de una misma enfermedad. Es por esto necesario tener en cuenta la etiología de cada una de las glomerulopatías por separado.

La introducción de la biopsia renal percutánea y el desarrollo de la microscopia electrónica y de las técnicas de tinción con inmunofluorescencia, han permitido estudiar de forma exhaustiva las glomerulopatías. Utilizando estos recursos de la tecnología moderna se han realizado múltiples clasificaciones, algunas sobre bases puramente histológicas que, aunque son muy útiles en manos del patólogo y del nefrólogo, resultan extenuantes y de difícil manejo para el estudiante y el médico práctico; por otro lado, las clasificaciones exclusivamente clínicas resultan insuficientes.

Las glomerulopatías pueden ser congénitas y adquiridas. En la actualidad se reconocen tres *glomerulopatías congénitas*: el síndrome de Alport, que además de los síntomas propios de las nefritis intersticiales, presenta sordera de causa neurológica, lesión del órgano de Corti, cataratas, esferofaquia y otras alteraciones del segmento anterior del ojo, con un patrón de trasmisión hereditaria autosómico dominante; el síndrome uña-rótula, que se presenta en pacientes sin uñas, con ausencia o displasia de la rótula, y que tienen un patrón de trasmisión hereditaria autosómico recesivo; y el síndrome nefrótico congénito, que no es más que la aparición de este durante el primer año de vida y por lo común tiene múltiples patrones histológicos. Las *glomerulopatías adquiridas* pueden ser el resultado de lesiones renales que surgen en la evolución de enfermedades que afectan a otros órganos y se denominan *glomerulopatías secundarias*, o presentarse como una enfermedad renal *per se* y se llama entonces *glomerulopatía primaria.*

Hasta hace algunas décadas se consideraba que todas las glomerulopatías tenían un comienzo agudo, a partir del que ocurrían las distintas posibilidades evolutivas. Fueron Longcope y Ellis los primeros en llamar la atención acerca de la probable existencia de dos tipos diferentes de nefritis. Uno de estos tipos, al que Longcope denominó A y Ellis tipo I, está caracterizado por un comienzo brusco con los elementos del síndrome nefrítico agudo, es decir, edema, hipertensión arterial, hematuria y proteinuria; suele tener, además, una evolución favorable. El otro grupo de nefritis, llamado tipo B por Longcope o tipo II por Ellis, comienza de forma lenta, insidiosa, sin que puedan precisarse los elementos del síndrome nefrítico; además, por lo general tiene una evolución tórpida, donde el síndrome nefrótico domina el cuadro clínico, y en algunas oportunidades comienza con los signos y síntomas de la insuficiencia renal crónica.

En la actualidad, las glomerulopatías primarias clasifican en dos grandes grupos: las de *comienzo agudo,* que incluyen, además de la glomerulonefritis aguda posestreptocócica (enfermedad modelo de este grupo), la glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática y el síndrome de Goodpasture, ya que aunque no evolucionan igual, sí tienen como característica común los signos y síntomas del síndrome nefrítico agudo; y las de *comienzo insidioso,* que salvo la glomerulopatía por depósito de IgA, evoluciona de manera frecuente con el cuadro clínico del síndrome nefrótico, motivo por el que se estudian en conjunto.

Las glomerulopatías secundarias a la diabetes mellitus, al lupus eritematoso diseminado y la amiloidosis, se incluyen también, ya que usualmente evolucionan con ese cuadro.

Glomerulopatías de comienzo agudo

Este grupo de enfermedades glomerulares se caracteriza por presentar un comienzo brusco y debutan, generalmente, con un síndrome nefrítico agudo y dentro de estas se encuentran las glomerulonefritis agudas posinfecciosas, la glomerulonefritis rápidamente progresiva y el síndrome de Goodpasture.

Síndrome nefrítico agudo

El síndrome nefrítico agudo constituye una de las formas de presentación de las enfermedades glomerulares. Está dado por un conjunto de síntomas y signos como consecuencia de un proceso inflamatorio agudo, que afecta de forma difusa a los glomérulos y que evolucionan, desde el punto de vista histológico con proliferación celular intraglomerular. Puede obedecer a varias causas

y se manifiesta por una tríada característica dada por hematuria, hipertensión arterial y edemas. En muchos pacientes puede aparecer oliguria por deterioro de la función renal de forma variable.

Fisiopatología

Los estudios histopatológicos experimentales y clínicos han demostrado que las alteraciones inmunológicas desempeñan una función fundamental en el mecanismo que provoca esta enfermedad.

Entre los diferentes mecanismos de injuria se describen:

- El depósito en el riñón de inmunocomplejos solubles circulantes (antígeno exógeno o endógeno al cual se une el anticuerpo en la circulación).
- La formación de inmunocomplejos *in situ*, un anticuerpo puede atacar directamente al riñón o a un antígeno adherido a las células renales.
- La agresión del glomérulo por anticuerpos específicos contra sus estructuras, fundamentalmente la membrana basal.
- Recientemente se ha destacado la importancia de la inmunidad celular.

Estos mecanismos, establecen que como consecuencia de un proceso causal, el cual puede ser variado, se desarrolla una reacción inmunológica, con activación del complemento, el influjo de leucocitos circulantes, la síntesis de citoquinas, la liberación de enzimas proteolíticas, la activación de la cascada de la coagulación y la generación de mediadores lipídicos proinflamatorios lo que determina la inflamación aguda de los glomérulos con proliferación de las propias células glomerulares y la pérdida de la carga aniónica, aumentando la permeabilidad vascular, permitiendo la fuga de hematíes hacia el filtrado glomerular (hematuria) que a la vez obstruyen la luz capilar. Esta obstrucción reduce significativamente el filtrado glomerular por disminución de la superficie útil de filtración, lo que trae como consecuencia la retención de agua y sodio, expansión del líquido extracelular y la aparición de hipertensión arterial, oliguria y edemas (Fig. 68.1).

La causa por la cual el órgano de choque es el glomérulo es todavía incierta.

Etiología

- Posinfecciosa:
  - Postestreptocócica (la más frecuente).
  - Endocarditis bacteriana.
  - Hepatitis B y C.
- Secundaria a enfermedades sistémicas:
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Púrpura de Schönlein-Henoch.
- Otras vasculitis.
- Enfermedades renales primarias:
  - Nefropatía por depósitos de IgA.
  - Glomerulonefritis membrano proliferativa.

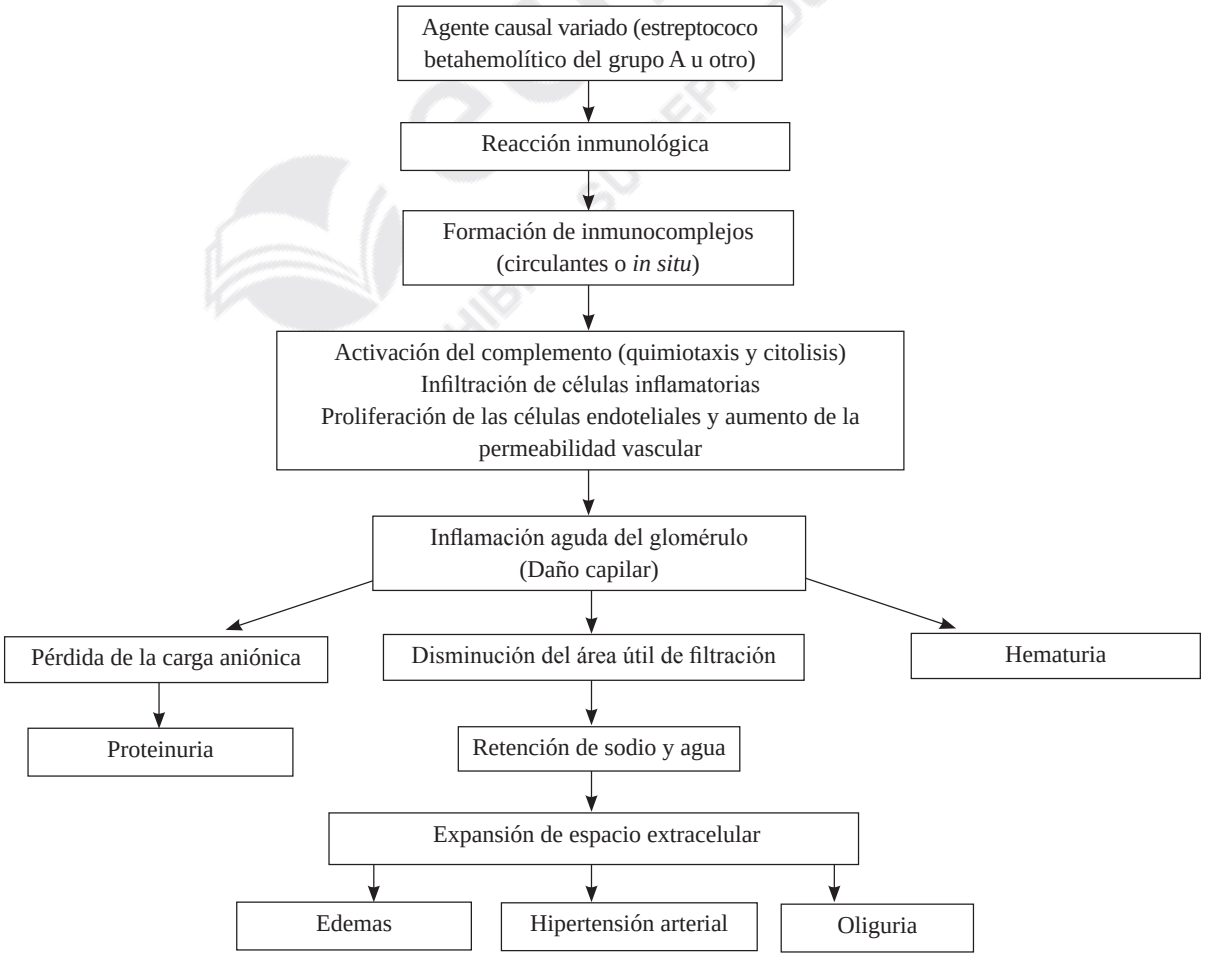


Fig. 68.1. Fisiopatología del síndrome glomerulonefrítico agudo.

Cuadro clínico

- Hematuria macroscópica o microscópica.
- Hipertensión arterial.
- Edema fundamentalmente periorbitario aunque en raras ocasiones puede ser generalizado.
- Oliguria.
- Puede presentar astenia, anorexia, edema agudo del pulmón, entre otras.

Exámenes complementarios

- Análisis de orina: hematuria macroscópica (generalmente la primera semana) o microscópica con presencia de hematíes dismórficos (con formas anómalas a consecuencia del paso de los glóbulos rojos por los túbulos y sistema urinario). Cilindros hemáticos.
- Hemograma: anemia (normocítica, normocrómica).
- Eritrosedimentación: está acelerada.
- Proteinuria de 24 h: generalmente menor que 2 g/24 h.
- Función renal: grados variables de disfunción renal.

Complicaciones

- Insuficiencia renal aguda.
- Insuficiencia cardiaca y edema agudo del pulmón.
- Encefalopatía hipertensiva.
- Insuficiencia renal crónica.

Indicaciones de biopsia renal

- Signos de enfermedad sistémica.
- Ausencia de intervalo libre infección-síndrome.
- Deterioro progresivo de la función renal.
- No mejoría del complemento sérico C3 en cuatro semanas.
- Reaparición del síndrome o solo de la hematuria macroscópica cuando ha mejorado o curado.
- Persistencia de las alteraciones del sedimento urinario después de dos años de evolución.

Los exámenes que determinan la causa del síndrome nefrítico agudo pueden ser:

- Título de anticuerpos antinucleares (lupus).
- Anticuerpo anticitoplasmático de neutrófilo para vasculitis.
- Anticuerpo antimembrana basal glomerular.
- Hemocultivo.
- Cultivo de la garganta o de la piel.
- Complemento sérico (C3 y C4).
- Determinación de la antiestreptolisina O.

Glomerulonefritis aguda posestreptocócica

La glomerulonefritis aguda posestreptocócica es una afección inflamatoria aguda de causa inmunológica, que afecta de manera difusa los glomérulos, guarda relación con una infección estreptocócica previa y se manifiesta clínicamente por hematuria, hipertensión arterial, edemas, proteinuria y oliguria. Se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, pero puede aparecer a cualquier edad.

Etiología

En el siglo XIX Richard Brigth fue el primero en observar la relación entre la escarlatina y la nefritis aguda. Los esposos G. F. Dick y G. H. Dick en 1921, demostraron que la escarlatina era provocada por un estreptococo y, posteriormente, Longcope evidenció la gran frecuencia con que una infección estreptocócica precedía a las nefritis agudas. Esto dejaba bien establecido que entre los estreptococos y la nefritis aguda tenía que existir alguna relación.

Las observaciones de Shick acerca del periodo latente entre la afección inicial y el comienzo de la glomerulonefritis, y la demostración posterior de que la sangre y la orina de los pacientes con nefritis eran estériles, condujeron a la idea de que la glomerulonefritis era causada por una reacción de hipersensibilidad, al parecer desencadenada por el agente infeccioso.

En la era preantibiótica se detectaba el estreptococo en la orofaringe de la inmensa mayoría de los pacientes que sufrían una glomerulonefritis; sin embargo, había discordancia entre la incidencia de infecciones estreptocócicas y la de glomerulonefritis. Así, en algunas epidemias ocurrían hasta 20 % de casos con nefritis aguda, mientras que en otras no había prácticamente ninguno. Fue Rammelkamp quien clasificó los estreptococos betahemolíticos del grupo A basándose en el carácter antigénico de la proteína M, que es un antígeno intracelular relacionado con la virulencia de los estreptococos y su carácter nefritógeno.

En la actualidad se conoce que solo ciertos tipos serológicos de estreptococos, conocidos como factores nefritógenos, se asocian con glomerulonefritis. Así, los factores nefritógenos asociados con infecciones faríngeas incluyen proteína M tipos 1, 3, 4, 6, 12, 25 y 49, y con infecciones de la piel los tipos 2, 49, 55, 57 y 60. El serotipo 49 es el factor común que se asocia a la glomerulonefritis aguda posestreptocócica.

La presencia del estreptococo despierta un complejo mecanismo inmunológico. Hasta el momento se han señalado varios antígenos estreptocócicos que parecen ser los responsables de la lesión renal, entre los que se destacan la proteína M, sola o unida al fibrinógeno y la endoestreptocina. Sin embargo, la naturaleza exacta de los antígenos nefritógenos se desconoce todavía. Cualquiera que sea el antígeno estreptocócico, este despierta la respuesta inmune de tipo anticorpal y se producen anticuerpos del tipo de la inmunoglobulina G (IgG). Esta IgG puede encontrar el antígeno en la circulación y formar inmunocomplejos solubles (no precipitinas) que quedan atrapados en la red capilar glomerular, o puede suceder que el antígeno se adose a la pared del capilar glomerular y forme inmunocomplejos *in situ*. De cualquier manera que esto suceda, existen evidencias de que una vez en el glomérulo, ocurre la activación del complemento por la vía clásica (C1q), activación del sistema quinina-calicreína, atracción y activación de macrófagos con la consecuente liberación de linfoquinas, sobre todo del factor de necrosis tumoral, expresión de moléculas de adhesión tipo intercelular (ICAM-1) o de las células endoteliales vasculares (VCAM-1) y activación de la cascada de la coagulación. Posteriormente, con la llegada y adhesión de polinucleares junto a otros mediadores de la inflamación, se provoca el daño estructural de la membrana basal glomerular, que origina todos los eventos clínicos de la glomerulonefritis aguda posestreptocócica.

Otros plantean la posibilidad de que la neuraminidasa estreptocócica elimine el ácido siálico de la IgG y provoque alteraciones estructurales en esta, con la consiguiente formación de inmunocomplejos constituidos por IgG alterada y anticuerpos anti-IgG alterada. Otra hipótesis se basa en que los lipopolisacáridos del estreptococo crean activación policlonal de los linfocitos B y del complemento por la vía alternativa.

Sea cual fuere el mecanismo patogénico, la glomerulonefritis aguda posestreptocócica deja inmunidad para todos los tipos nefritógenos que resulta bastante duradera, por lo que la posibilidad de un segundo ataque es poco frecuente.

En resumen, se puede considerar que la glomerulonefritis aguda posestreptocócica es una enfermedad inmunológica causada por complejos inmunes que lesionan el glomérulo, y

PROHIBIDA SU VENTA

cualquiera que sea el mecanismo patogénico ocurre un consumo de complemento que se utiliza como criterio evolutivo.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

Los riñones pueden tener aspecto normal o estar algo aumentados de volumen. En ocasiones pesan hasta 180 g cada uno. La superficie externa es lisa y sin cicatrices, y presenta a veces petequias puntiformes que se deben a la ruptura, por inflamación, de capilares glomerulares. En la superficie de corte el parénquima renal sobresale y existe delimitación neta entre la corteza y la médula.

Aspecto microscópico

Los hallazgos histológicos dependen del tiempo de evolución de la enfermedad. Si el espécimen biópsico se toma en las primeras dos semanas y se observa en el microscopio de luz, se observan glomérulos aumentados de tamaño que rellenan los espacios de Bowman, muy hipercelulares; las paredes capilares están engrosadas difusamente y las luces reducidas, y en los casos más severos a veces están ocluidas; además, se pueden ver focos de necrosis y presencia de semilunas epiteliales. La existencia de polinucleares en el glomérulo es un signo histológico de esta enfermedad. Los túbulos e intersticio por lo general no están afectados, aunque en ocasiones se encuentran hematíes dentro de la luz tubular.

En la microscopia electrónica se detectan depósitos intramembranoepiteliales en forma de gibas (*humps)*, que no son más que complejos inmunes adosados a esta membrana. La inmunofluorescencia demuestra depósitos granulares de C3 e IgG en las paredes de los capilares y en el mesangio.

Si la biopsia se realiza después de la segunda semana de iniciada la enfermedad, no se observan polinucleares ni gibas. La proliferación se va haciendo cada vez más discreta y a veces se mantiene por mucho tiempo (uno a 10 años).

Cuadro clínico

Desde el punto de vista epidemiológico, la glomerulonefritis aguda posestreptocócica es una enfermedad de los niños y adultos jóvenes, ocurre más a menudo entre los cinco y 15 años de edad y es rara antes de los dos años y después de los 40, aunque puede aparecer a cualquier edad. Se reporta una preponderancia de 2:1 en los varones.

La glomerulonefritis aguda posestreptocócica se presenta durante brotes epidémicos o de forma esporádica. Las formas epidémicas ocurren más a menudo en países con sistemas de salud pobremente desarrollados. Las epidemias consecutivas a infecciones de la piel son comunes en países con clima tropical y aparecen durante el verano (Trinidad y Tobago, Maracaibo). Por el contrario, las consecutivas a faringoamigdalitis son frecuentes en regiones con clima templado y se presentan durante épocas de frío.

La aparición de la glomerulonefritis es usualmente súbita, siempre precedida, entre una y cuatro semanas, por una infección estreptocócica faríngea o de la piel. El periodo de latencia es de siete a 14 días después de la faringoamigdalitis y de 14 a 28 días después de la piodermitis. Por lo general el paciente nota aumento de volumen de la cara y de los miembros inferiores, al mismo tiempo que sus orinas se tornan escasas y de color oscuro. Al examinarlo se comprueban los edemas y la hipertensión arterial. Muchas veces el paciente se queja de cefalea, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y malestar general. La fiebre es excepcional.

No siempre el cuadro clínico se presenta completo y más de una vez un solo síntoma, como, por ejemplo, la hematuria o el edema, domina la escena. En ocasiones las manifestaciones clínicas son tan leves y transitorias, que prácticamente pasan inadvertidas. Durante las epidemias de glomerulonefritis aguda posestreptocócica, la incidencia de casos subclínicos es de cuatro a 10 veces mayor que la de los casos clínicos, los cuales solo se descubren con un examen del sedimento urinario.

La *hematuria* constituye el síntoma más importante de esta enfermedad, al extremo que su ausencia debe hacer dudar seriamente el diagnóstico. La orina se vuelve turbia o pardo rojiza, como agua de lavado de carne. Esta hematuria macroscópica se observa de forma aproximada en el 70 % de los casos y por lo regular desaparece en unos pocos días. En cambio, la hematuria microscópica aparece en todos los pacientes y puede persistir durante meses, a veces hasta un año o más, sin que esto implique un pronóstico desfavorable como signo aislado.

El *edema* es otro síntoma que casi nunca falta y está presente desde el inicio de la enfermedad. Típicamente el edema es periorbitario y se hace más marcado por las mañanas al despertar el paciente. En algunos casos se generaliza y constituye un verdadero estado de anasarca. La retención de agua y sodio con el consiguiente aumento del volumen plasmático, provoca también congestión pulmonar y disnea, ortopnea, aumento de la presión venosa, ritmo de galope y edema pulmonar, que solo cede cuando sobreviene la diuresis. En algunos casos se hace el diagnóstico incorrecto de enfermedad cardiovascular primaria si no se tiene un análisis del sedimento urinario.

La *hipertensión arterial* generalmente es ligera o moderada y secundaria a la retención hidrosalina. Aparece en la mayoría de los casos, pero muchas veces es fugaz y transitoria, por lo cual pasa inadvertida. Con mucha frecuencia las cifras de tensión arterial diastólica no sobrepasan de 110 mmHg. La encefalopatía hipertensiva con cefalea, alteraciones visuales y toma del sensorio es infrecuente.

La *oliguria* también se observa en casi todos los casos, aunque en la mayoría es imperceptible. Solo se verifica en los pacientes hospitalizados, a los que se mide a diario el volumen urinario. La anuria es poco frecuente y, si aparece, sugiere la forma rápidamente progresiva.

Exámenes complementarios

Análisis de orina

La hematuria se observa en todos los pacientes y puede ser macroscópica o microscópica. La mayoría de los eritrocitos encontrados en el sedimento urinario son dismórficos. Los cilindros eritrocitarios están presentes en la orina fresca en 60 % a 85 % de los pacientes hospitalizados y tiene gran significación diagnóstica.

La proteinuria es no selectiva y casi siempre inferior a 2 g/día/1,73 m² de superficie corporal en la mayoría de los pacientes. Aunque se describe que entre el 10 % y el 30 % de los pacientes puede tener una proteinuria de magnitud nefrótica.

El conteo de Addis minutado tiene más valor como índice pronóstico y de curación, que en la fase aguda.

Función renal

La capacidad funcional del riñón está perturbada en mayor o menor grado en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica. Generalmente existe un ascenso transitorio de los azoados (urea y creatinina) en el plasma; también la tasa de filtración glomerular suele estar disminuida en la mayoría de los pacientes.

Hemograma

Es normal o arroja una ligera anemia normocítica normocrómica. Las cifras de leucocitos son normales o puede haber una leve leucocitosis.

Eritrosedimentación

Está acelerada casi siempre.

Ionograma

Se indica en caso de oligoanuria para vigilar las concentraciones de potasio sérico.

Complemento

El complemento hemolítico total y la fracción C3 disminuyen al inicio. Sus niveles retornan a la normalidad después de las seis u ocho semanas. Niveles persistentemente bajos de complemento hacen sospechar una glomerulonefritis membranoproliferativa o un lupus eritematoso diseminado.

Identificación de la infección estreptocócica

Métodos indirectos (serológicos)

La antiestreptolisina O comienza a elevarse de 10 a 14 días después de la infección. Los antibióticos administrados a veces la bloquean, y en las infecciones de la piel no siempre está elevada. Los valores normales son hasta 250 U Todd.

La antihialuronidasa y antiADNasa B son más específicas, y positivas en el 90 % de los casos.

La antiendoestreptosina (derivado del factor nefritógeno) es positiva por largo tiempo en más del 90 % de los pacientes.

Métodos directos

El exudado faríngeo y el cultivo de las secreciones de las lesiones de la piel resultan indicaciones obligadas, aunque no siempre se aísla al estreptococo:

– Electrocardiograma: habitualmente no presenta alteraciones.
– Telecardiograma: es normal o revela discreta cardiomegalia. A veces los hilios están ingurgitados.
– Biopsia renal: no se realiza de manera rutinaria. Tiene indicaciones precisas en los pacientes que evolucionan con un síndrome rápidamente progresivo, en los que no existe evidencia de infección estreptocócica previa, en los que aparece proteinuria con rango nefrótico y en los casos que mantengan niveles bajos de complemento en forma permanente.

Diagnóstico

Ante un brote epidémico, los elementos del cuadro clínico y un examen de orina son suficientes para establecer el diagnóstico. Si se trata de un caso esporádico, entonces es necesario realizar todos los exámenes complementarios señalados anteriormente y a menudo es preciso descansar el diagnóstico en el examen histológico de una muestra obtenida por biopsia percutánea.

Evolución

La glomerulonefritis aguda posestreptocócica evoluciona hacia una de las estas posibilidades:

– Curación.
– Glomerulonefritis subaguda.
– Glomerulonefritis crónica.
– Muerte en la fase aguda (muy rara).

El episodio clínico agudo es generalmente autolimitado. Las manifestaciones francas como la hematuria macroscópica, el edema, la reducción del volumen urinario y la hipertensión arterial, comienzan a resolverse en la mayoría de los pacientes dentro de los primeros siete a 10 días de evolución de la enfermedad, durante brotes epidémicos.

La hematuria microscópica y la proteinuria desaparecen después de los seis meses en más del 90 % de los casos que surgen durante epidemias. En los esporádicos puede persistir durante un año en el 60 % de los pacientes, y por dos o más años en el 30 %.

Las posibilidades de que el paciente con glomerulonefritis aguda posestreptocócica muera en la fase aguda son excepcionales.

La intensidad del cuadro clínico no guarda relación con los resultados finales; así, se observan que algunos casos alarmantes y severos terminan en la curación total, mientras que hay formas discretas que pasan a la cronicidad.

Estudios realizados por Rodríguez Iturbe en Maracaibo, señalan que alrededor del 70 % al 90 % de los casos que aparecen durante epidemias, evolucionan a la curación después de 20 años; por el contrario, Baldwin plantea que hasta 30 % de los pacientes puede evolucionar hacia la cronicidad 20 años después del brote agudo.

Así, el pronóstico a largo plazo de la glomerulonefritis aguda posestreptocócica es más favorable en los casos que aparecen durante una epidemia que en los de forma esporádica. También se señala que el pronóstico es mejor en los niños que en los adultos, aun durante brotes epidémicos.

Tratamiento

La glomerulonefritis aguda posestreptocócica es una afección autolimitada, que no tiene un tratamiento específico capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad, sino que descansa sobre medidas profilácticas y tratamiento de los síntomas.

Desde el punto de vista preventivo, no parece probable que la administración precoz de penicilina en casos con infecciones estreptocócicas establecidas, sea capaz de prevenir la glomerulonefritis en un paciente determinado, aunque sí puede evitar la diseminación del germen en la comunidad y la producción de nuevos casos. En países desarrollados la inmunización activa ha conseguido desarrollar inmunidad protectora a largo plazo contra el estreptococo betahemolítico nefritógeno. Sin embargo, no se ha logrado la erradicación completa de esta bacteria en la comunidad.

En Cuba, a diferencia de otros del tercer mundo, se cuenta con un programa de atención primaria bien organizado y ejecutado por personal altamente calificado, por lo que las labores preventivas están encaminadas a la educación sanitaria de la población acerca de la higiene personal y familiar; así como a la detección precoz y la instauración de un tratamiento adecuado de posibles infecciones estreptocócicas orofaríngeas y de la piel.

Hospitalización

Durante los brotes epidémicos muchos pacientes con glomerulonefritis aguda posestreptocócica, en los que el cuadro clínico inicial es relativamente leve, son ingresados en sus domicilios, donde el médico de la familia proporciona la observación y atención necesarias. Deben ser hospitalizados los pacientes con una disminución moderada o intensa de la función renal (depuración de creatinina menor de 60 mL/min/1,73 m² o urea sanguínea mayor que 50 mg/dL o 8,22 mmol/L), los casos con oliguria o anuria, edema marcado o congestión pulmonar significativa, hipertensión arterial severa y los casos esporádicos.

Reposo

El reposo en cama no tiene efecto beneficioso demostrado, sin embargo, tradicionalmente se ha recomendado en la fase

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

inicial de la enfermedad y durante la recurrencia de la hematuria macroscópica. La persistencia de una hematuria microscópica o proteinuria discreta no obligan en modo alguno a mantener el reposo en cama.

Dieta

La modificación de la dieta depende de la severidad del edema, de la hipertensión arterial y del grado de insuficiencia renal. Lo fundamental es la restricción del sodio a 1 g/día o 2 g/día. La ingesta proteico-calórica debe ser mantenida lo más cerca posible a los valores normales. Solo se indica restringir las proteínas en los casos con insuficiencia renal severa.

La ingestión de líquidos solo se limita en los casos con edema severo, oliguria o anuria. El método más eficaz para determinar si el aporte de líquidos es adecuado, es la medición diaria del peso corporal y del volumen urinario.

Antibióticos

Se utiliza penicilina rapilenta, 1 millón de unidades por vía intramuscular durante 10 días, aun cuando los cultivos para el estreptococo betahemolítico sean negativos. Se han señalado resultados similares con la administración de 1 millón o 2 millones de unidades de penicilina benzatínica intramuscular como terapia única. En los pacientes alérgicos a la penicilina se emplea eritromicina o tetraciclina, 1 g diario por vía oral.

Hipotensores

Habitualmente la hipertensión arterial es discreta y transitoria, por lo que no necesita tratamiento. Cuando la presión diastólica es superior a 110 mmHg, se administran drogas vasodilatadoras del tipo de los inhibidores de los canales del calcio; también puede utilizarse la hidralazina. Estos vasodilatadores suelen combinarse con diuréticos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueadores deben emplearse con cautela en los pacientes con fallo renal, porque empeoran la función renal y provocan hipercaliemia.

Diuréticos

Con frecuencia el edema es discreto y fugaz, y no es necesario utilizar diuréticos. Si la función renal está conservada y el edema es moderado, puede administrarse uno tiazídico por vía oral. Si existe un edema marcado o manifestaciones de congestión pulmonar, debe emplearse un diurético de asa en dosis elevadas, por vía intravenosa.

Digitálicos

Actualmente se cuestiona su uso en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica, ya que no tienen efecto sobre la congestión circulatoria que aparece en esta enfermedad.

Diálisis

La diálisis peritoneal y la hemodiálisis tienen indicaciones precisas en los casos con insuficiencia renal aguda severa. Siempre debe ser indicada por el nefrólogo.

Glomerulonefritis aguda no estreptocócica

La incidencia de glomerulonefritis aguda posestreptocócica ha disminuido de manera significativa en los países desarrollados; sin embargo, otras formas de glomerulonefritis aguda posinfecciosa se han tornado relativamente más frecuentes. En los últimos años se ha demostrado que casi todos los agentes infecciosos pueden desencadenar una glomerulonefritis aguda:

- Bacterias:
  - *Staphylococcus aureus*.
  - *Staphylococcus viridans*.
  - *Staphylococcus epidermidis*.
  - *Streptococcus pneumoniae*.
  - *Neisseria gonorrheae* y meningitidis.
  - Bacilos gramnegativos (*Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*).
  - Leptospiras.
  - *Salmonella typhi*.
  - *Treponema pallidum*.
  - *Micobacterium leprae*.
  - Corinebacterium.
  - *Coxiella burnetti*.
- Virus:
  - Hepatitis B y C.
  - Citomegalovirus.
  - Epstein-Barr.
  - Enterovirus.
  - Parotiditis.
  - Sarampión.
  - Varicela-zóster.
  - Rubéola.
- Hongos: *Coccidioides imitis*.
- Protozoarios:
  - *Plasmodium falciparum* y malariae.
  - *Toxoplasma gondii*.
- Helmintos:
  - *Trichinella spiralis*.
  - *Schistosoma manzoni*.
  - *Wuchereria bancrofti*.
  - Loa-loa.

Las glomerulonefritis que aparecen consecutivas a infecciones no estreptocócicas, también son causadas por complejos inmunes. En la mayoría de los casos el compromiso renal es leve y reversible, aunque en ocasiones ocurre una progresión hacia la insuficiencia renal, incluso cuando la infección es controlada.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Existe un grupo de glomerulonefritis, afortunadamente poco frecuente, que se caracterizan porque aunque tienen un comienzo insidioso o abrupto, evolucionan de forma rápida, en semanas o meses, a la insuficiencia renal terminal si su evolución no es modificada mediante la utilización de un tratamiento enérgico, del que se dispone en la actualidad.

El hallazgo en la biopsia de estos pacientes es el de una importante proliferación de las células epiteliales de la cápsula de Bowman, con formación de semilunas en los glomérulos.

Fueron Volhard y Fahr, en 1914, los primeros en reconocer la asociación entre la presencia de las semilunas y la evolución clínica desfavorable de estas glomerulopatías y las denominaron *glomerulonefritis extracapilar*; más tarde, en 1942, Ellis les dio el nombre de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Otras denominaciones propuestas son las de glomerulonefritis maligna, glomerulonefritis aguda necrosante y glomerulonefritis semilunar.

En el 70 % de los pacientes se presentan como una afección renal primaria o idiopática, mientras que en el 30 % restante es secundaria a un gran número de enfermedades sistémicas, infecciosas, autoinmunes o neoplásicas.

Etiología

El problema se genera por la rotura de la membrana basal glomerular o de la cápsula de Bowman, daño en el que participan

los polimorfonucleares, el complejo de ataque del complemento y los macrófagos. La rotura de la cápsula de Bowman ocasiona salida de fibrinógeno, cuya actividad procoagulante genera fibrina; esta es muy importante en la génesis de la creciente, pues provoca la atracción de monocitos, macrófagos y, posteriormente, de fibroblastos y células T; favorece, además, la proliferación de las células del epitelio parietal. Estos procesos forman las crecientes.

Cuando se rompe la cápsula de Bowman se comienza a sintetizar colágeno, debido a la participación de los fibroblastos, que es responsable de la fibrosis glomerular.

Desde el punto de vista de la inmunología, la glomerulonefritis rápidamente progresiva ha sido dividida en tres categorías:

- Tipo I: enfermedad mediada por anticuerpos dirigidos de forma específica contra antígenos de la membrana basal del glomérulo. En esta variedad los estudios con inmunofluorescencia muestran la presencia de depósitos lineales y continuos de inmunoglobulinas, principalmente IgG, a todo lo largo de la membrana basal del glomérulo. Cuando se asocia a hemorragia pulmonar, constituye el síndrome de Goodpasture, ya que se ha demostrado una reacción cruzada de los anticuerpos antimembrana basal del glomérulo con las membranas basales de los alvéolos pulmonares y que ambas membranas basales comparten estructuras antigénicas similares. Aproximadamente el 20 % de las glomerulonefritis rápidamente progresiva pertenecen a este grupo.
- Tipo II: enfermedad mediada por inmunocomplejos circulantes o formados in situ a nivel glomerular. Los estudios con inmunofluorescencia demuestran la presencia de depósitos granulares y discontinuos de inmunoglobulinas acompañados habitualmente de complemento. Dentro de este grupo se encuentran el 30 % o 40 % de las glomerulonefritis rápidamente progresiva. En la mayor parte de los casos son secundarias a una enfermedad sistémica como lupus eritematoso diseminado, crioglobulinemia, púrpura de Schönlein-Henoch y las asociadas a algunas infecciones.
- Tipo III: glomerulonefritis pauciinmune o sin depósitos inmunes, a esta categoría corresponde el 40 % de las glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En un gran número de pacientes se ha detectado por estudios serológicos, la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; este grupo incluye a enfermos con vasculitis necrotizante sistémica.

Algunos autores incluyen otros grupos:

- Tipo IV, que representa una combinación del tipo I (anticuerpos antimembrana basal del glomérulo).
- Tipo III: asociado a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.
- Tipo V, en el que las características de las lesiones son similares a las del tipo III, pero en el que no se detectan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Muchos la identifican como la verdadera glomerulonefritis semilunar.

Anatomía patológica

La biopsia renal en los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva confirma la presencia de una glomerulonefritis con semilunas epiteliales. Las características histopatológicas consisten en una infiltración del espacio de Bowman por células mononucleares asociada a la proliferación del epitelio parietal de la cápsula de Bowman, que pueden afectar del 30 % al 100 % de los glomérulos (Fig. 68.2).

Las semilunas pueden ser segmentarias o circunferenciales, ocupan todo el espacio de Bowman y ahogan el ovillo capilar. Según el estado evolutivo pueden clasificarse en celulares, fibrocelulares o fibrosas, y representan fases progresivas del mismo proceso.

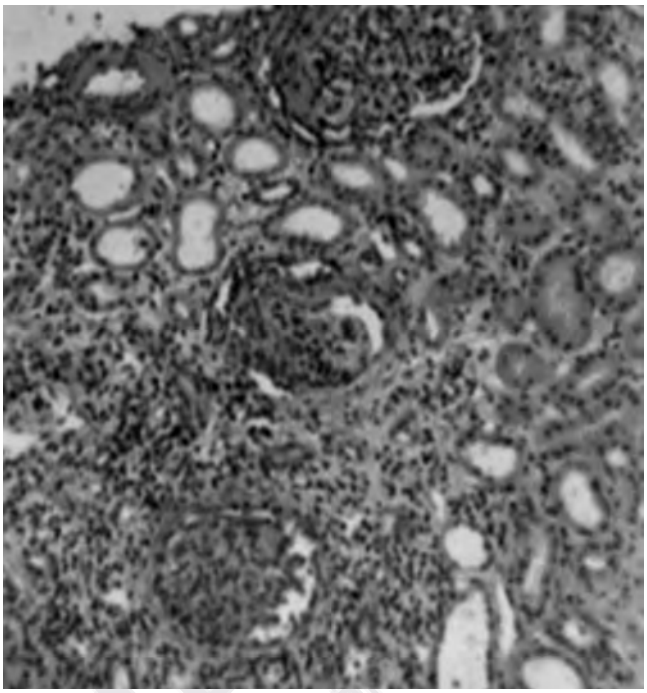


Fig. 68.2. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Los glomérulos muestran engrosamiento de la cápsula de Bowman con formación de semilunas. Se nota la fibrosis parcial y las sinequias del penacho glomerular a la cápsula.

Cuadro clínico

La glomerulonefritis rápidamente progresiva puede aparecer en cualquier edad, pero afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes o de edad media y del sexo masculino, en una proporción de 2:1.

El 50 % de los casos presenta síntomas prodrómicos que semejan una infección viral con fiebre, artralgias, mialgias, dolor abdominal y lumbar, aunque no se ha demostrado su asociación con ninguna virosis específica. El comienzo, insidioso o agudo, se caracteriza por la instauración de una insuficiencia renal rápidamente progresiva, que evoluciona en semanas o pocos meses hacia el fallo renal grave o terminal. El deterioro de la función renal es considerado rápidamente progresivo si ocurre una duplicación de los niveles de creatinina en el suero en un periodo menor de dos meses. Algunos autores lo han definido arbitrariamente como "pérdida de función renal mayor al 50 % en menos de tres meses" en el contexto de una inflamación glomerular.

En casi todos los pacientes se observa al inicio un síndrome nefrítico agudo con hematuria macroscópica o microscópica, edemas, hipertensión arterial y oliguria. La proteinuria de magnitud nefrótica es poco frecuente. La hipertensión generalmente está relacionada con la hipervolemia. En los casos secundarios a enfermedades sistémicas, a la sintomatología renal se asocian las manifestaciones propias de cada enfermedad.

El examen de orina revela la presencia de eritrocitos dismórficos, cilindros hemáticos y un grado variable de proteinuria.

Evolución

La biopsia renal se considera de gran importancia, no solo para el diagnóstico, sino para decidir el tratamiento y orientar acerca del pronóstico.

Los pacientes que muestran crecientes o semilunas celulares e infiltrado inflamatorio intersticial, tienen mejor pronóstico que los que presentan lesiones irreversibles, como esclerosis glomerular

y fibrosis intersticial. Los pacientes no tratados evolucionan a la insuficiencia renal terminal en semanas o en pocos meses.

Es raro, pero no excepcional, que en el desarrollo de ciertas glomerulonefritis crónicas primarias bien identificadas patológicamente, como las membranoproliferativas o la nefropatía por IgA, se injerten crecientes epiteliales que condicionan un rápido deterioro de la función renal.

Tratamiento

Existen diferentes esquemas de tratamiento en dependencia de la causa, severidad y estado de la enfermedad. La historia del paciente, el examen físico, el resultado de la biopsia y los estudios serológicos, son indicadores importantes para decidir el tratamiento. Es fundamental el inicio de tratamiento precoz, a mayor precocidad, mayor probabilidad y grado de recuperación de función renal.

Debido al mal pronóstico de esta nefropatía, se han ensayado múltiples regímenes terapéuticos con esteroides, inmunosupresores, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y plasmaféresis. En la actualidad, el tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de los esteroides e inmunosupresores.

Esteroides

Los pulsos de metilprednisolona han logrado mejorar la evolución de la enfermedad. La dosis varía entre 7 mg/kg y 15 mg/kg, aunque muchos prefieren utilizar 1 g por vía intravenosa administrado de forma diaria o en días alternos, lentamente, durante tres días, continuándose con prednisona oral, 2 mg/kg en días alternos o 1 mg/kg diario(dosis máxima igual que 120 mg). La reducción de la dosis oral depende de la evolución del paciente.

Inmunosupresores (ciclofosfamida)

Puede utilizarse en forma de pulsos intravenosos, en dosis de 0,5 g/m^2 o 1 g intravenosa administrado mensualmente por un periodo de seis meses y posteriormente trimestrales hasta cumplir los dos años o por vía oral a una dosis de 1 mg/kg a 3 mg/kg, asociados a la prednisona.

En la actualidad se dispone de nuevas drogas inmonosupresoras como son la deoxipergualina y el micofenolato mofetil asociadas a los esteroides.

El beneficio de la plasmaféresis se ha reportado en pacientes que han requerido diálisis al momento de la presentación.

Síndrome de Goodpasture

También se conoce como púrpura pulmonar por glomerulonefritis, síndrome renal pulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresiva con hemorragia pulmonar, hemorragia pulmonar por glomerulonefritis y enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular.

Concepto

Se denomina así a la tríada compuesta por glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemorragia pulmonar y producción de anticuerpos anti-membrana basal del glomérulo, descrita por Goodpasture en 1919 y que desde entonces lleva su nombre.

La presencia de glomerulonefritis rápidamente progresiva con anticuerpos anti-membrana basal del glomérulo, no asociada a hemorragia pulmonar define, para algunos autores, a la enfermedad por Goodpasture.

Etiología

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad de causa inmunológica. Desde el punto de vista de su mecanismo patogénico, en la actualidad se sabe que anticuerpos circulantes del tipo de la IgG están dirigidos de forma directa contra las cadenas alfa-3 del colágeno tipo IV, que es uno de los seis componentes genéticamente diferentes encontrados en el colágeno de la membrana basal del glomérulo. El colágeno tipo IV abunda en la membrana basal de los capilares glomerulares y alveolares, y está casi ausente en otros tejidos, razón por la que el daño se limita al glomérulo y al alvéolo.

Cuadro clínico

Su etiología es generalmente desconocida, aunque se han descrito casos que aparecen después de una infección respiratoria viral o de la exposición a hidrocarburos volátiles.

Habitualmente, el cuadro clínico se presenta como un síndrome glomerulonefrítico agudo acompañado de insuficiencia renal, que progresa en corto tiempo a la fase terminal. La proteinuria, por lo general, no es de rango nefrótico. Todo este cuadro se asocia a manifestaciones pulmonares que incluyen hemorragia pulmonar, hemoptisis, infiltrado pulmonar difuso en el rayos X de tórax y un aumento de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono causado por la presencia de hemoglobina en el alvéolo. También puede aparecer anemia acompañada de la deficiencia de hierro causada por el sangramiento crónico.

Diagnóstico

Se sospecha esta enfermedad en cualquier paciente que debuta con una glomerulonefritis aguda, particularmente si se acompaña de insuficiencia renal progresiva y hemorragia pulmonar.

El diagnóstico definitivo debe sustentarse en la demostración de anticuerpos anti-membrana basal del glomérulo en el suero determinados por ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) y el análisis histopatológico con inmunofluorescencia que demuestra depósitos lineales de IgG en la membrana basal de los capilares glomerulares.

Tratamiento

El tratamiento debe ser enérgico con plasmaféresis para eliminar los anticuerpos de la circulación y esteroides e inmunosupresores para disminuir su producción. Se obtienen mejores resultados si este se instaura cuando los niveles de creatinina plasmática son inferiores a 5 mg/dL (442 µmol/L). Los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento anterior, se someten a otro con diálisis crónica en espera de un trasplante renal.

Glomerulopatías de comienzo insidioso

Este grupo de enfermedades glomerulares se caracteriza por presentar un comienzo poco preciso. Algunas veces hay solo síntomas aislados, pero con gran frecuencia aparece en su evolución o en su comienzo un síndrome nefrótico, y suelen decursar tórpidamente.

Toda vez que la presencia del síndrome nefrótico domina el cuadro clínico de estas glomerulopatías, resulta necesario analizar las características de este síndrome antes de adentrarnos en el estudio particular de cada una de estas.

Síndrome nefrótico

Concepto

Clásicamente el síndrome nefrótico se ha considerado como un cuadro clínico-humoral caracterizado por edemas, proteinuria

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

mayor que 3 g a 3,5 g, hipoproteinemia e hiperlipemia, consecutivo a múltiples enfermedades y de etiología incierta, pero en la que factores inmunológicos actúan dañando la membrana de filtración glomerular. Ocurre un aumento de la porosidad de la membrana basal del glomérulo y de los diafragmas de hendidura, y también una redución de la carga negativa de esta como consecuencia de la disminución o pérdida de los proteoglicanos polianónicos y la podocalixinasializada del glicocalix de los pedicelos.

Solo cuando el paciente tenga una proteinuria mayor que 3 g a 3,5 g en 24 h o más de 2,5 mg/min en orina de 2 h se está en presencia de una proteinuria a rango nefrótico.

Historia

A principios del siglo pasado, Friedrich Muller denominó nefrosis a los trastornos renales caracterizados por gran edema y proteinuria masiva, que estimó de naturaleza degenerativa en oposición a la nefritis o procesos inflamatorios que había descrito Bright. Munk creyó confirmar la naturaleza degenerativa de estos trastornos por el hallazgo de lipoides birrefringentes en la orina y los denominó *nefrosis lipoidea*.

Volhard y Fahr atribuyeron el proceso a una degeneración tubular y desde entonces se consideró que el riñón puede ser afectado por procesos nefríticos glomerulares (hematuria e hipertensión arterial) y por procesos nefróticos tubulares (edema y proteinuria), totalmente distintos unos de otros. La observación clínica demostró bien pronto que muchos pacientes tenían de forma simultánea síntomas nefríticos y nefróticos, por lo que se pensó que padecían dos enfermedades. De esta época data la terminología de glomerulonefritis con componente nefrótico.

Bell fue uno de los primeros en demostrar que el sustrato de todos estos cuadros nefríticos y nefróticos era una lesión glomerular y no tubular, y que la proteinuria se debía exclusivamente a un aumento de la permeabilidad de la membrana basal del glomérulo para las proteínas plasmáticas; según el capilar glomerular estuviera indemne o afectado, ocurría un cuadro nefrótico "puro" o "mixto" (con manifestaciones nefríticas), respectivamente. Propuso, además, la sustitución del término *nefrosis lipoidea* por el de síndrome nefrótico, más apropiado. Sus estudios junto con los de Allen, demostraron que las lesiones tubulares eran en realidad secundarias.

Etiología

Las causas de este síndrome son múltiples, aunque las más frecuentes son las glomerulopatías primarias y algunas secundarias, como la de la diabetes mellitus y el lupus eritematoso sistémico:

1. Glomerulopatías primarias:
   a) Glomerulopatía por daño mínimo.
   b) Glomeruloesclerosis segmentaria y focal.
   c) Glomerulopatía membranosa.
   d) Glomerulonefritis crecéntica o rápidamente progresiva.
   e) Glomerulonefritis membrano proliferativa tipo I y III.
   f) Glomerulonefritis proliferativa mesangial:
      – Nefropatía por IgA.
      – Nefropatía por IgM.
2. Glomerulopatías secundarias:
   a) Enfermedades metabólicas:
      – Diabetes mellitus.
      – Mixedema.
   b) Enfermedades sistémicas:
      – Lupus eritematoso sistémico.
      – Amiloidosis.
      – Crioglobulinemias.
      – Púrpura de Schönlein-Henoch.
      – Poliarteritis nudosa.
      – Artritis reumatoide.
   c) Enfermedades infecciosas:
      – Bacterianas:
        • Glomerulonefritis posestreptocócica.
        • Sífilis.
        • Endocarditis.
      – Virales:
        • Hepatitis B.
        • Hepatitis C.
        • Citomegalovirus.
        • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
      – Parasitarias:
        • Malaria.
        • Esquistosomiasis.
   d) Enfermedades tumorales:
      – Carcinoma de pulmón y colon.
      – Mielomas.
      – Linfomas.
   e) Fármacos, tóxinas y alergia:
      – Sales de oro.
      – Captopril.
      – Vacunas.
      – Antiinflamatorios no esteroídeos.
      – Picadura de insectos.
   f) Enfermedades heredofamiliares:
      – Síndrome de Alport.
      – Síndrome nefrótico congénito.
      – Enfermedad de Fabry.
      – Drepanocitemia.
   g) Factores mecánicos:
      – Pericarditis constrictiva.
      – Trombosis de la vena cava inferior.
      – Insuficiencia cardiaca congestiva.
   h) Otros:
      – Glomerulopatía del reflujo vesicoureteral.
      – Disfunción crónica del injerto renal.
      – Glomerulopatía del trasplante.

Fisiopatología

La pared del capilar glomerular constituye la barrera que impide el paso masivo de proteínas desde su luz al espacio urinario y es, sin lugar a duda, el aumento de la permeabilidad de este capilar glomerular a las macromoléculas, el elemento primario que desencadena las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico. El origen del daño al capilar glomerular guarda relación con la causa del síndrome nefrótico; así, por ejemplo, en los casos de glomerulopatía lúpica se debe a los depósitos de complejos inmunes, mientras que en la glomerulopatía diabética está en relación con alteraciones estructurales de estos.

El síndrome nefrótico por daño mínimo parece vinculado con alteraciones en la inmunidad celular. Independientemente de la causa, ocurre una pérdida exagerada de proteínas plasmáticas por la orina, que ocasiona una hipoproteinemia (Fig. 68.3). En relación con la magnitud del daño del capilar glomerular, la proteinuria es solamente de albúmina (daño mínimo) o se pierden también globulinas (otras glomerulopatías). De todas formas, la albúmina es la proteína de menor peso y la que más fácilmente se pierde.

La hipoalbuminemia conduce a una disminución de la presión oncótica, que provoca un desequilibrio de las fuerzas de Starling, de la que depende la homoestasis del agua en los capilares y el intersticio. Así, en el extremo arteriolar la presión hidrostática dentro del capilar excede a la presión oncótica y conduce al paso de líquido al espacio intersticial, y en el extremo venoso, la presión oncótica, que es directamente proporcional a la cantidad de proteínas plasmáticas y se ejerce en sentido inverso, tiende a retener agua dentro del capilar; con el desarrollo de la hipoalbu-

SCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

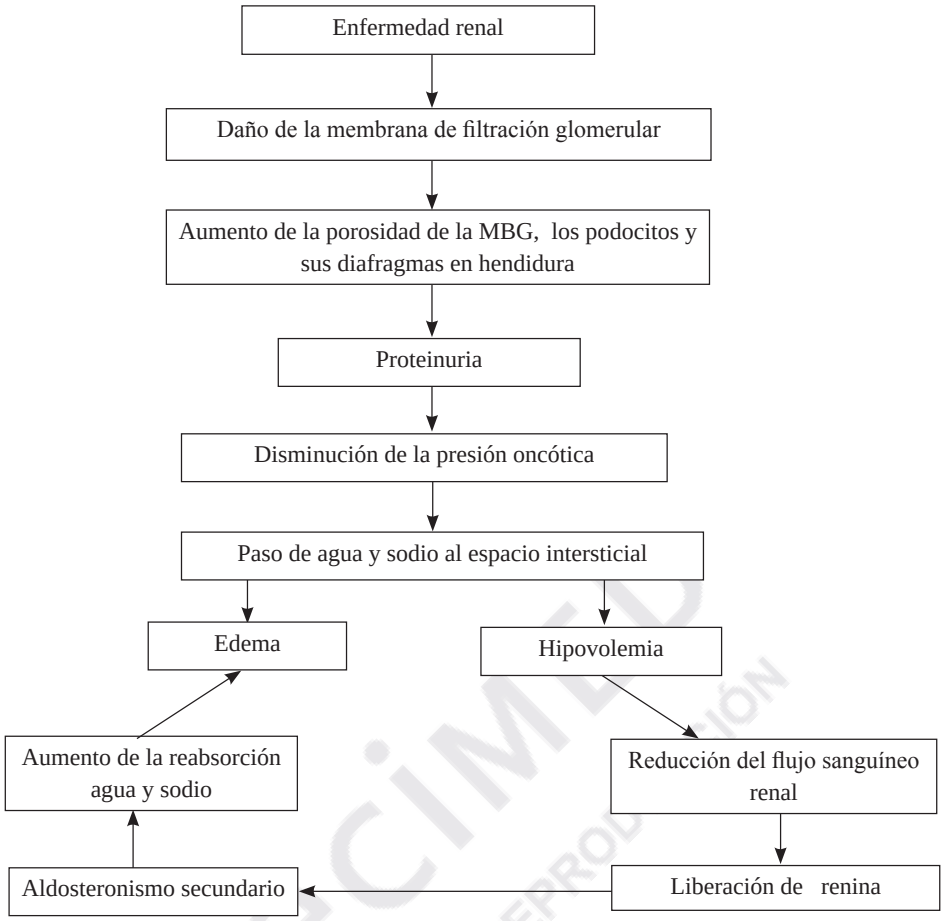


Fig. 68.3. Mecanismo clásico del edema en el síndrome nefrótico.

minemia este proceso se altera, lo que facilita que el agua pase al intersticio y traiga como consecuencia el edema, si la cantidad de líquido filtrado excede al flujo máximo linfático que reabsorbe líquidos hacia el lecho vascular y si el total de proteínas séricas ha disminuido hasta 40 g/L o menos.

Al pasar agua y sodio al intersticio por el desbalance de las fuerzas de Starling, se provoca una hipovolemia, que a su vez activa el eje renina-angiotensina-aldosterona y aumenta la retención de agua y de sodio por los túbulos renales en respuesta fisiológica a la pérdida de volumen plasmático.

De continuar la proteinuria y, por tanto, la hipoproteinemia, se perpetúa este mecanismo fisiopatógenico. Esta es la llamada *teoría clásica del edema* en el síndrome nefrótico (*underfill edema*). Sin embargo, este no es el único mecanismo del edema en el síndrome nefrótico, pues existen pacientes en los que el volumen plasmático es normal o está incrementado, con el eje renina-angiotensina-aldosterona frecuentemente normal o suprimido en los casos con expansión de volumen. A consecuencia de esto se ha elaborado la teoría del *overfilling* o retención primaria de sodio, para explicar la formación del edema en el síndrome nefrótico, que por lo general envuelve dos eventos paralelos (Fig. 68.4).

La primera expresa que la reducción de la presión oncótica conduce a un aumento en la pérdida de líquido a través de los capilares sistémicos hacia el espacio intersticial, alteración que es compensada completamente o en su mayor parte por un incremento del retorno linfático desde la periferia y por la disminución de la presión oncótica en el intersticio. La segunda plantea que a consecuencia de la enfermedad que lo origina, en el riñón nefrótico hay una disminución de su capacidad para excretar la carga de agua y sodio debido a factores renales intrínsecos (reducción del filtrado glomerular y aumento de la reabsorción tubular). Esta retención de agua y de sodio, que además no se relaciona con las necesidades del volumen plasmático, provoca una expansión de este, que aumenta la presión hidrostática a nivel del lecho capilar sistémico en el momento en que los mecanismos que emplea el organismo para contrarrestrar la formación del edema (incremento del flujo linfático y disminución de la presión oncótica intersticial), han alcanzado un grado máximo; de ahí que el edema sea el resultado de la combinación de dos procesos que se desarrollan al mismo tiempo: la retención primaria de agua y sodio, unida a la proteinuria que disminuye la presión oncótica en el plasma y en el intersticio, lo que supera las defensas del organismo contra la aparición del edema al privar al sistema linfático de su capacidad para responder al incremento de la presión hidrostática.

El organismo siempre trata de normalizar la hipoalbuminemia y con esto la presión oncótica, y comienza entonces a sintetizar proteínas de mayor peso en el hígado. Entre estas proteínas se encuentran el fibrinógeno, factores procoagulantes, las alfa-2 y betaglobulinas, donde están las lipoproteínas, hecho demostrado por la situación clínica de que en los síndromes nefróticos aparece un aumento de estos elementos, y cuando la enfermedad remite, los niveles séricos vuelven a la normalidad.

Las betaglobulinas transportan grasa de los depósitos de lípidos al hígado, vía energética utilizada por está glándula para la formación de proteínas; al mismo tiempo, la betaoxidación de las grasas provoca un aumento de los lípidos en la sangre. Se ha señalado, además, una inhibición de la lipólisis con hipoalbuminemia severa.

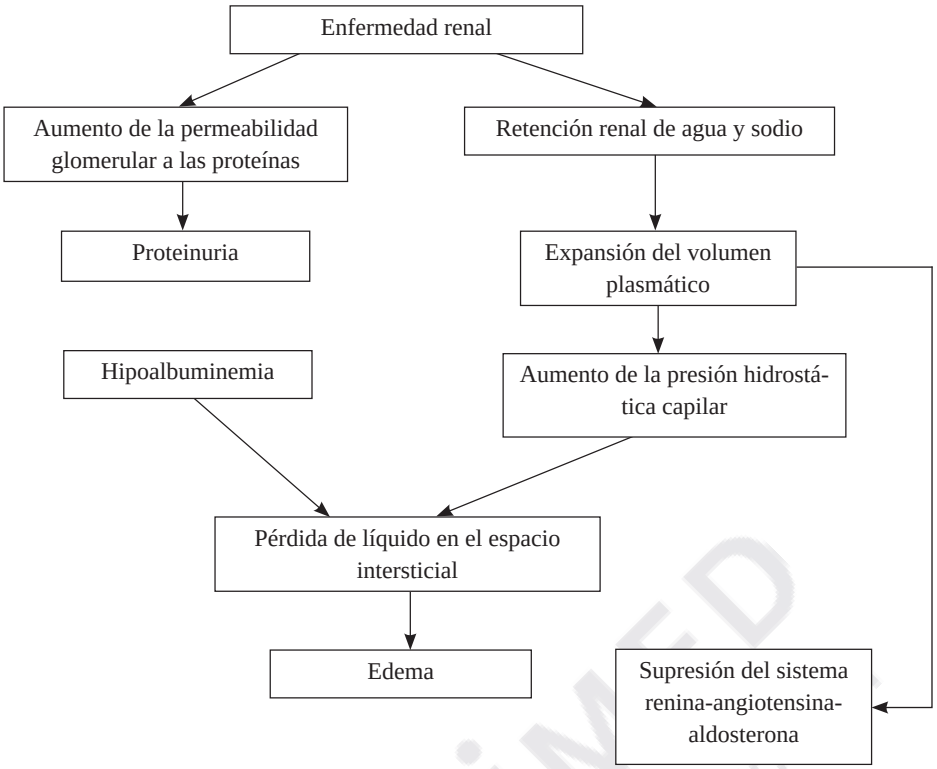


Fig. 68.4. Mecanismo de la retención renal primaria de sodio en la formación del edema en el síndrome nefrótico.

Por último, la tendencia a la hipercoagulación, comúnmente observada en el síndrome nefrótico, guarda relación con las principales manifestaciones clínicohumorales de este; así, la hipoalbuminemia como tal aumenta la agregación plaquetaria, y el esfuerzo del organismo por elevar la presión oncótica disminuida lleva a un incremento de la síntesis hepática de fibrinógeno y factores procoagulantes, lo que unido a la pérdida urinaria de inhibidores de la coagulación, tales como la antitrombina III, las proteínas C y S, la presencia de hipovolemia y la hemoconcentración con que en muchas ocasiones evoluciona la nefrosis, explican la incidencia de fenómenos tromboembólicos encontrados en ella.

Cuadro clínico-humoral

El cuadro clínico del síndrome nefrótico, con independencia de su causa, se limita a síntomas generales (astenia, anorexia, náuseas ocasionales, diarreas, y falta de aire), síntomas urinarios (oliguria) y edema, que tiene todas las características del edema renal: blanco, blando, frío, indoloro y de fácil *godet* con predilección por los tejidos laxos como el escroto, los párpados y las regiones declives. Con frecuencia el edema es generalizado, invade las serosas y constituye un anasarca; otras veces es muy escaso, prácticamente limitado a un abotagamiento facial que ocasiona la facies de muñeco chino o a discretos edemas maleolares, aunque en diferentes etapas del síndrome puede no existir; esto obedece a diversos factores que alteran el desarrollo de los trastornos clínicos y humorales que se observan, por lo general, aparte de la proteinuria, en el síndrome nefrótico, lo que explica que en pacientes con proteinurias intensas no se observan manifestaciones clínicas, mientras que otros con proteinurias más bajas en la orina presentan un síndrome nefrótico florido. El edema se instala generalmente en forma progresiva en siete o 10 días, aunque puede aparecer durante una noche.

En el examen de orina se encuentra una proteinuria mayor que 3 g/L a 3,5 g/L en 24 h. Esta proteinuria está constituida fundamentalmente por albúmina, que tiene bajo peso molecular, pero a veces se encuentran cantidades apreciables de betalipoproteínas, alfa-2-globulinas, complemento y gammaglobulinas, que según algunos autores constituye un signo de mal pronóstico porque indica una mayor lesión del capilar glomerular.

Otro hallazgo importante en el examen de orina lo constituyen los cilindros grasos, células epiteliales que contienen gotas de grasa, y los lipoides birrefringentes (cruces de Malta), que traducen la lipiduria de esta afección. Puede haber o no hematuria microscópica y leucocituria y generalmente la orina tiene una densidad elevada y es pobre en sodio; a veces se observan glucosuria y aminoaciduria, que indican lesión del túbulo proximal.

Como consecuencia de la proteinuria en la electroforesis de las proteínas hay hipoalbuminemia, con una cifra de albúmina siempre inferior a 30 g/L, y que en ocasiones desciende hasta 0,5 g/L; hay aumento de la fracción α2 y de las betaglobulinas, así como un comportamiento variable de las gammaglobulinas, según la glomerulopatía que originó el síndrome nefrótico. Hay inversión del índice serina-globulina.

Los lípidos plasmáticos, tales como el colesterol y sus ésteres, los fosfolípidos y las lipoproteínas de baja y muy baja densidad, están aumentados en grado variable, según la causa. A veces se observa una disminución del yodo unido a las proteínas causada por el descenso de la globulina transportadora de la tiroxina.

La eritrosedimentación con frecuencia está muy acelerada y no es raro encontrarla por encima de 100 mm en relación con el aumento de la alfa-2-globulina, la betaglobulina y el fibrinógeno.

Diagnóstico

Se basa en demostrar una proteinuria masiva mayor que 3 g en orina de 24 h y una hipoalbuminemia intensa, inferior a 25 g/L. Los exámenes complementarios anteriormente mencionados, unidos a investigaciones más especiales como dosificación de complemento e inmunocomplejos y la biopsia renal percutánea,

que son indicados según oriente cada caso en particular, permiten conocer el diagnóstico etiológico del síndrome.

Evolución y pronóstico

El síndrome nefrótico puede evolucionar como un episodio que desaparece con tratamiento específico, rara vez espontáneamente, o caracterizarse por remisiones y recurrencias, o adoptar una forma persistente donde se acompaña de pérdida progresiva de la función renal en dependencia de la enfermedad subyacente. Su pronóstico está influido por una serie de factores cuya presencia indica que su evolución no es favorable:

- Hipertensión arterial.
- Hematuria significativa y prolongada.
- Anemia.
- Elevación de los azoados.
- Colesterol sérico bajo.
- Proteinuria no selectiva.
- Síndrome nefrótico que aparece en pacientes ancianos.
- Complemento sérico disminuido.
- Duración del síndrome nefrótico por más de seis meses.
- Corticorresistencia y recaídas frecuentes.

Complicaciones

Se enuncian exclusivamente las complicaciones del síndrome nefrótico propiamente dicho:

- Complicaciones infecciosas, favorecidas por la pérdida urinaria de inmunoglobulinas con reducción de la inmunidad celular (neumonías, septicemia, abcesos subcutáneos y peritonitis).
- Malnutrición proteica grave.
- Disfunción tubular por incremento de la reabsorción tubular de las proteínas.
- Complicaciones tromboembólicas que resultan de la hipovolemia y hemoconcentración, de la pérdida urinaria de algunos inhibidores de la coagulación sanguínea, específicamente antitrombina III, y del aumento de la síntesis hepática de fibrinógeno (trombosis de la vena renal, reconocida actualmente como consecuencia del síndrome nefrótico y no como causa); trombosis del seno sagital y de la arteria pulmonar.
- Pérdida de proteínas transportadoras de hormonas, vitaminas y minerales (pérdida de transferrina plasmática y de la proteína transportadora de colecalciferol, con tendencia a la hipocalcemia y resistencia a la acción calcémica de la paratormona).
- Complicaciones dolorosas abdominales del síndrome nefrótico, accidente clásico pero excepcional en la aactualidad y de naturaleza e individualidad inciertas.
- Alteraciones en el metabolismo de las drogas debido a disminución en la unión a las proteínas.
- Resistencia diurética.

Glomerulopatías primarias de comienzo insidioso

Glomerulopatía por cambios glomerulares mínimos

Es la enfermedad glomerular que se caracteriza clínicamente por la presencia de un síndrome nefrótico que muchas veces aparece después de una infección del tracto respiratorio superior y que en ocasiones regresa con el tratamiento o después de una infección intercurrente, como sarampión, varicela, entre otras. Es más frecuente en el niño y solo representa el 25 % o 30 % de los síndromes nefróticos del adulto.

El síntoma fundamental lo constituye el edema, que puede llegar al anasarca. La hipertensión arterial y la hematuria microscópica solo están presentes en una minoría de pacientes. Estos son muy propensos a las infecciones, las que fueron causa frecuente de muerte antes del empleo de los antibióticos. En ocasiones se presenta la llamada crisis nefrótica, que se caracteriza por signos de peritonismo con fiebre o no y que se trata con transfusiones de plasma, albúmina humana por vía intravenosa y antibióticos. En realidad, el advenimiento de los antibióticos y de diuréticos potentes ha hecho excepcional esta contingencia.

La fisiopatogenia exacta de este síndrome aún se desconoce, aunque los mecanismos de lesión glomerular han podido ser mejor dilucidados. Así, actualmente se les da una función preponderante a las citoquinas, las que provocan alteraciones de la polaridad de la membrana basal del glomérulo que facilitan el paso de las proteínas plasmáticas, fundamentalmente de la albúmina. Estudios recientes han demostrado que el daño directo a los podocitos también influye en la aparición de la proteinuria.

Desde el punto de vista histológico, con el microscopio óptico no se aprecian lesiones glomerulares (Fig. 68.5), pero con el microscopio electrónico puede observarse la fusión de los pedicelos de los podocitos y el citoplasma de estas células epiteliales extendido irregularmente sobre la superficie externa de la membrana basal del glomérulo. En ocasiones se observa un engrosamiento segmentario de esta. No existen depósitos de inmunocomplejos a la inmunofluorescencia.

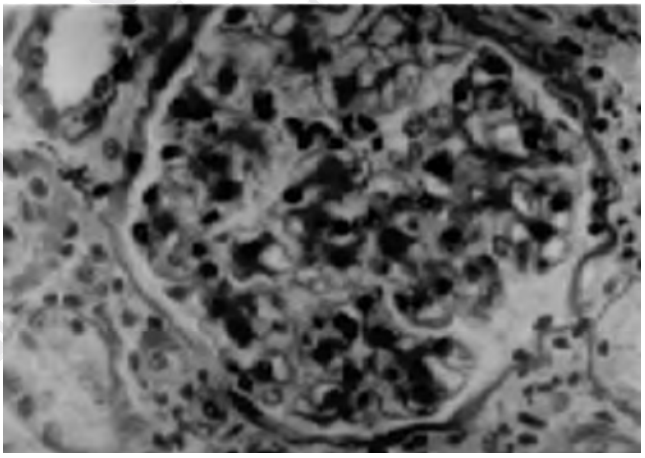


Fig. 68.5. Glomerulopatía por daño mínimo. Se nota el aspecto prácticamente normal del glomérulo visto en el microscopio óptico.

La orina tiene las alteraciones propias de un síndrome nefrótico. La hematuria microscópica solo aparece en el 20 % de los pacientes, la proteinuria es casi exclusivamente a base de albúmina y en la química sanguínea se destaca la existencia de hipogammaglobulinemia.

Esta enfermedad se caracteriza por su respuesta satisfactoria al tratamiento con esteroides y en los pacientes corticorresistentes, a su asociación con un medicamento inmunosupresor.

Glomeruloesclerosis segmentaria y focal

Esta enfermedad clinicopatológica, también denominada *hialinosis segmentaria y focal*, se presenta con una proteinuria que suele alcanzar los valores de un síndrome nefrótico. La frecuencia de hematuria e hipertensión arterial, así como su evolución a la insuficiencia renal crónica, la distinguen de la glomerulopatía por daño mínimo.

La etiología exacta de esta enfermedad no es aún bien conocida. Actualmente se describe la existencia de ciertos "factores circulantes" todavía no bien dilucidados (linfoquinas, factores virales, genéticos, los macrófagos, entre otros), los que lesionan

las células epiteliales viscerales (podocitos) y alteran su permeabilidad y función. Estas células dañadas quedan separadas de la membrana basal del glomérulo, sobre la que descansan. La membrana basal desprotegida se pone en contacto con las células epiteliales parietales, lo que da lugar a sinequias y, por último, a la esclerosis glomerular. Los capilares glomerulares quedan obliterados por un material acelular.

Solo se afectan parcialmente (segmentario) algunos glomérulos (focal), con prefernecia los que se localizan en la región yuxtamedular, por lo que una biopsia renal muy superficial puede no alcanzar las áreas afectadas y provocar el diagnóstico erróneo de glomerulopatía por daño mínimo. Existe, además, marcada fibrosis intersticial y atrofia tubular severa.

La evolución clínica de la enfermedad está relacionada con la intensidad de la proteinuria. La presencia de un síndrome nefrótico ensombrece el pronóstico, pues la evolución a la insuficiencia renal crónica ocurre en un periodo de tiempo relativamente corto (dos a tres años). Los pacientes por lo general no responden al tratamiento con corticosteroides ni aun asociados a los inmunosupresores; sin embargo, en las últimas décadas se han ensayado estos medicamentos a altas dosis y por un periodo prolongado (seis meses o más) y se describen resultados alentadores.

Glomerulopatía membranosa

La glomerulopatía membranosa es una de las principales causas de síndrome nefrótico idiopático en el adulto.

Originalmente se pensó que dependía del aumento del material de la membrana basal, pero actualmente se conoce que se debe a la presencia de inmunocomplejos de localización subepitelial adyacentes a la membrana basal, formados *in situ*, por la reacción de anticuerpos contra antígenos locales. De ahí sus sinónimos de perimembranosa, epimembranosa y extramembranosa.

Cuando no está relacionada a ningún factor, constituye la *glomerulopatía membranosa idiopática*; en otras ocasiones se asocia a enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, infecciones como hepatitis B y lúes, neoplasias (carcinoma del pulmón y colon), enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus, entre otras, y se le denomina entonces *glomerulopatía membranosa secundaria*.

La glomerulopatía membranosa idiopática se presenta a cualquier edad, pero se observa más a partir de la tercera década de la vida (es más frecuente en la quinta) y en el sexo masculino. De manera habitual se manifiesta como un síndrome nefrótico con hematuria microscópica o sin esta. Su comienzo es insidioso y evolutivamente puede aparecer hipertensión arterial y grados variables de merma de la función renal.

Histológicamente, con el microscopio óptico y con la coloración de plata metenamina, se aprecian prolongaciones de la membrana basal glomerular en el espacio subepitelial, llamadas púas o *spikes*. En la inmunofluorescencia se encuentran depósitos granulosos de IgG y C3, en las paredes capilares periféricas. Con la microscopia electrónica se comprueba la presencia de las prolongaciones mencionadas antes. Con el progreso de la enfermedad van aumentando en tamaño y número los depósitos subepiteliales hasta obliterar la luz de los capilares glomerulares. Morfológicamente se clasifica en estadios según la topografía de los depósitos, el grosor de las membranas basales y el grado de esclerosis glomerular.

En el estadio I los depósitos subepiteliales son pequeños y dispersos, asociados con irregularidades de la superficie epitelial de la membrana basal. También se observa edema y distorsión de los podocitos.

En el estadio II, los depósitos son más grandes y numerosos, distribuidos de forma uniforme en el ovillo, alcanzando incluso los espacios submesangiales. Las espículas de la membrana basal se hacen prominentes y se fusionan los pies podocitarios.

En el estadio III los depósitos electrodensos están englobados por las espículas que los abrazan y los incorporan a la membrana basal.

En el estadio IV existe un marcado engrosamiento difuso de la membrana basal por la inclusión de los depósitos en la propia membrana. Los depósitos electrodensos son escasos a nivel mesangial y la aparición de muchos depósitos hace plantear la posibilidad de enfermedad sistémica, infecciosa, neoplásica o una reacción a drogas.

Los estadios I al IV indican un daño creciente y el estadio V es el de reparación.

En general, la nefropatía membranosa se considera una enfermedad de evolución crónica y lenta, hasta en 40 % de los pacientes el síndrome nefrótico remite de manera espontánea y completa. En 30 % a 40 % adicional, la evolución natural se caracteriza por recidivas y remisiones constantes, si bien, no inexorablemente progresivo. El resto termina con una insuficiencia renal terminal al cabo de 10 a 15 años.

La decisión del tratamiento, frente a un paciente determinado, depende del riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal. Mientras algunos autores recomiendan una conducta conservadora dada la posibilidad de remisión espontánea y el buen pronóstico a largo plazo, de los pacientes de bajo riesgo, otros prefieren administrar drogas inmunosupresoras a todos los pacientes, especialmente a los que tienen con síndrome nefrótico sintomático.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Es una forma difusa de glomerulonefritis proliferativa de evolución crónica con hipocomplementemia, que se caracteriza morfológicamente por engrosamiento de la pared de los capilares y proliferación celular (Fig. 68.6). También se le denomia glomerulonefritis mixta, lobular o mesangio-capilar.

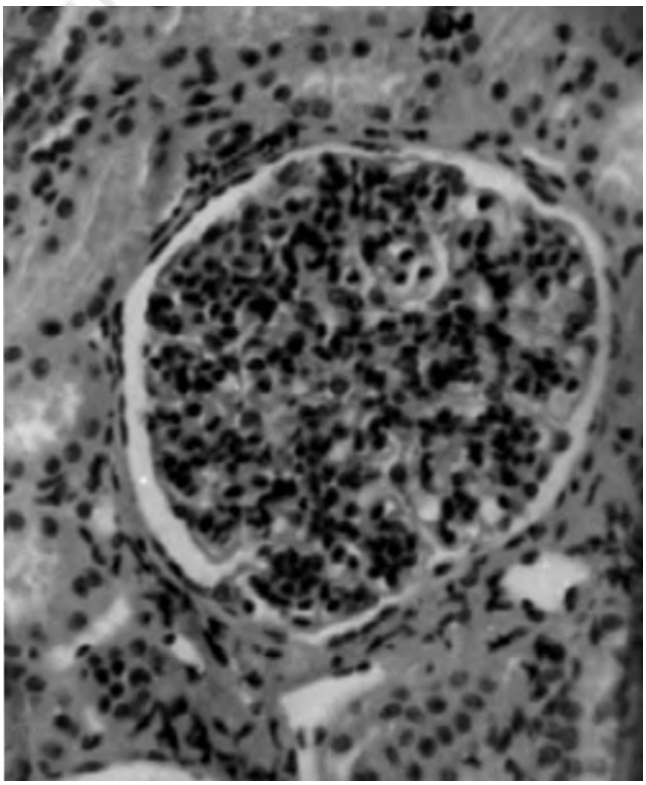


Fig. 68.6. Glomerulonefritis proliferativa. Marcada proliferación celular del capilar glomerular.

Desde el punto de vista clínico se presenta a cualquier edad, aunque predomina entre los cinco y 28 años. En 30 % de los casos está precedida de un episodio respiratorio o amigdalino. Su forma de aparecer habitual es la de un síndrome nefrótico. En una tercera parte de los casos el cuadro clínico inicial consiste en un síndrome nefrítico agudo (proteinuria, hematuria macroscópica con insuficiencia renal o sin esta, e hipertensión arterial).

Además de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico debe sustentarse en la existencia de una hipocomplementemia persistente y en el examen histológico del parénquima renal. Los estudios con microscopia óptica, y principalmente microscopia electrónica, han demostrado que las glomerulonefritis membranoproliferativas se pueden clasificar en tres tipos, según la localización de los depósitos en la pared de los capilares glomerulares.

En el tipo I, las paredes presentan una imagen de doble contorno y en todos los casos se encuentran depósitos mesangiales y subendoteliales. En el tipo II, el engrosamiento de las paredes capilares se debe a la presencia de material anormal, electrodenso, localizado en el seno de la membrana basal. Igualmente, estos depósitos se encuentran en la cápsula de Bowman y en las membranas basales tubulares. Esta forma se denomina *glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos densos intramembranosos o enfermedad de los depósitos densos.*

Recientemente se ha descrito una tercera forma, cuya característica es la presencia de depósitos subendoteliales y subepiteliales contiguos a la ruptura, reduplicación y aspecto laminar de la lámina densa.

El pronóstico a largo plazo es desfavorable. La evolución de la enfermedad es muy variable y comprende desde un proceso rápidamente progresivo hasta una enfermedad benigna caracterizada por una proteinuria permanente aislada o una hematuria macroscópica recidivante. Salvo algunos casos de remisión completa, la evolución suele ser lenta y progresiva hacia la insuficiencia renal. No parece existir ninguna medida que sea eficaz en el tratamiento de la glomerulonefritis membranoproliferativa. En la actualidad se aconseja un tratamiento sintomático con especial interés en el control de la tensión arterial.

Glomerulonefritis proliferativa mesangial

En su conjunto, a las lesiones glomerulares caracterizadas por un aumento de la celularidad mesangial, se les denomina glomerulonefritis proliferativa mesangial. En muchos casos este patrón de lesión al microscopio de luz se asocia con depósitos inmunes granulares en regiones del mesangio.

Existen numerosos trastornos que tienen esa apariencia, como es el caso de enfermedades con inmunopatología o características clínicas específicas, como la nefropatía por IgA, púrpura de Schölein-Henoch, lupus eritematoso sistémico, además de artritis reumatoide, fiebre reumática y fases resolutivas de las glomerulonefritis posinfecciosas.

En este acápite se abordan las glomerulonefritis proliferativa mesangial no asociadas a estas enfermedades ni a depósitos de IgA. Estas glomerulonefritis proliferativa mesangial primarias se nombran según el tipo de depósito inmune que predomina en las regiones del mesangio mediante la inmunofluorescencia; así, la glomerulonefritis proliferativa mesangial por IgM es el tipo que se encuentra con mayor frecuencia. Otras glomerulonefritis proliferativa mesangial incluyen los tipos por C1q, IgG y C3, todas en extremo poco frecuentes. En general, las glomerulonefritis proliferativa mesangial se encuentran en menos del 10 % de las biopsias de pacientes con síndrome nefrótico primario.

Rasgos patológicos

La apariencia al microscopio óptico varía desde glomérulos normales hasta los que tienen grados moderados de hipercelularidad mesangial; en general, todos los glomérulos en una biopsia tienen un grado similar de afectación. La luz y paredes capilares y las membranas basales son normales. No hay segmentos de esclerosis. Desde el punto de vista ultraestructural, hay pequeños depósitos electrodensos en regiones mesangiales en aproximadamente el 50 % de los casos. Cuando la proteinuria es importante hay fusión de los pies de los podocitos.

Cuadro clínico

Aparece a cualquier edad, pero es más común en niños y adultos entre la segunda y tercera décadas de la vida, con predominio en el sexo masculino.

Hay cuatro formas clínicas mediante las que la glomerulonefritis proliferativa mesangial se manifiestan con mayor frecuencia:

– Proteinuria asintomática.
– Proteinuria importante, a menudo nefrótica.
– Hematuria microscópica aislada.
– Proteinuria con hematuria.

Lo más común es la instalación insidiosa de una proteinuria importante. La hipertensión arterial ligera está presente en más de un tercio de los pacientes. Es posible que ya exista una azoemia moderada en el momento del diagnóstico en 25 % a 50 % de los casos.

La evolución es variable y para la mayoría depende de la manifestación inicial. Los pacientes con hematuria aislada usualmente mantienen una función renal normal por un tiempo considerable, a pesar de que el grado de hematuria puede ser bastante variable.

La evolución clínica puede incluir remisiones intermitentes y episodios ocasionales de hematuria macroscópica. Los pacientes con proteinuria importante progresan a la insuficiencia renal crónica, aunque de forma común esto ocurre en varios años.

La terapeútica no está bien definida. Los esteroides están indicados solo en los casos con síndrome nefrótico. El uso de citostáticos es polémico.

Glomerulopatía por depósitos de inmunoglobulina A (nefropatía por IgA)

Es la enfermedad glomerular más frecuente en el mundo.

El diagnóstico de los pacientes que tienen como expresión clínica una hematuria aislada, es siempre muy difícil, y hasta hace poco tiempo la mayoría de estos se clasificaban como portadores de hematurias “fantasmas”. En 1968, Berger y Hinglais describieron por primera vez una enfermedad que se caracteriza por la presencia de depósitos de IgA en el mesangio, responsable de un gran número de las antiguamente llamadas hematurias “fantasmas”.

Concepto

La nefropatía por IgA es el tipo de glomerulonefritis lentamente progresiva, caracterizada desde el punto de vista clínico por hematurias recurrentes asociadas a infecciones respiratorias o digestivas, y desde el histológico por depósitos difusos de IgA en el mesangio glomerular lo que lleva a la proliferación de esta estructura. La púrpura de Schönlein Henoch, que se caracteriza por manifestaciones digestivas, articulares y cutáneas no es más que una forma sistémica de nefropatía por IgA.

Epidemiología

Es una de las enfermedades glomerulares primarias más frecuente en todo el mundo, con algunas variaciones en algunas

partes y con una alta tasa de prevalencia en Asia, siguiéndole por orden decreciente Europa, Estados Unidos, Canadá, algunos países de América del Sur y África. La frecuencia en cuanto al sexo es similar para ambos en Asia, no así en Europa y América donde predomina el sexo masculino.

Constituye aproximadamente el 40 % de las glomerulopatías primarias en Japón y de 15 % a 20 % en el norte de Europa, pero menos del 10 % a 12 % en Norteamérica.

La nefropatía por IgA, además de su prevalencia disímil en el mundo tiene también variaciones en cuanto a su patrón histopatológico, clínico e incluso el mecanismo patogénico. Según los estudios realizados sobre la enfermedad, en realidad no existen pruebas de que la nefropatía por IgA sea una simple enfermedad e inclusive que sea la misma en todo el mundo.

Fisiopatogenia

Se piensa que la enfermedad esté asociada con una anormalidad en la regulación de la IgA.

Gracias a las investigaciones constantes sobre esta enfermedad glomerular, se han logrado avances en cuanto al conocimiento de su etiología, pues se plantea que no existe un solo tipo de nefropatía por IgA, ya que se ha observado que no tienen un mismo mecanismo patogénico, ni un cuadro clínico igual, ni una misma evolución, ni una respuesta igual a un mismo tratamiento. Hay dos isotipos de IgA: 1 y 2, ambas monoméricas y diméricas y de estas la IgA1 es la que se deposita en el mesangio posiblemente a través de dos mecanismos.

Existen varias observaciones a través de investigaciones realizadas en relación con el desarrollo de esta enfermedad, que la asocian con alteraciones en la síntesis, estructura y aclaramiento de esta inmunoglobulina, lo que trae alteraciones en la respuesta inmune celular y humoral, por lo que se invocan algunos mecanismos:

- Aumento en la síntesis de la IgA.
- Alteraciones de la inmunoglobulina y su participación en complejos inmunes circulantes.
- Disminución en su aclaramiento plasmático.
- El depósito mesangial.
- Mecanismos de daño glomerular.
- Factores genéticos.

Se ha observado que las manifestaciones de la nefropatía por IgA se relacionan con personas con afecciones respiratorias y gastrointestinales, lo que parece obedecer a una hiperrespuesta del epitelio secretor por estímulo de virus u otros antígenos, con un exceso, por tanto, de su producción.

Se plantea que la IgA sufre cambios cualitativamente anormales. La información de las investigaciones científicas señala la participación de inmunocomplejos circulantes, demostrando la presencia de estos depositados en el mesangio y se observa el aspecto granular a través de la técnica por inmunofluorescencia.

La disminución del aclaramiento del exceso de IgA, se debe a que como estos inmunocomplejos activan la vía alternativa del complemento, hace que estos no puedan unirse a los receptores C3b del sistema reticuloendotelial y, por tanto, no puedan ser catabolizadas, además por el déficit de galactosa que caracteriza a esta IgA anormal.

Estos inmunocomplejos se depositan en el mesangio y como la célula mesangial tiene receptores para las IgA1, hace más difícil el catabolismo de esta, lo que asociado a su producción excesiva, favorece el daño glomerular a través de sus mecanismos de lesión, como son la proliferación de la célula mesangial y también de su matriz, lo que conduce con el tiempo a la fibrosis y el daño tubulointersticial. En esto interviene un aumento en la liberación de interleuquina-6, la que puede promover dicha expansión mesangial. Análisis por inmunohistoquímica realizados en Japón, demuestran que en la infiltración leucocitaria desempeña una función importante la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y el antígeno asociado a función leucocitaria (LFA-1).

Las nefropatías glomerulares con depósitos mesangiales de IgA se clasifican en:

1. Primarias:
   a) Sin manifestaciones sistémicas: nefropatía IgA idiopática (enfermedad de Berger).
   b) Con manifestaciones sistémicas: púrpura de Schönlein-Henoch.
2. Secundarias:
   a) Enfermedades autoinmunes:
      - Nefropatía membranosa.
      - Espondilitis anquilopoyética.
      - Enfermedad de reiter.
      - Artritis soriásica.
      - Artritis reumatoide.
      - Enteropatía por gluten.
      - Dermatitis herpetiforme.
      - Enfermedad de Crohn.
      - Granulomatosis de Wagener.
      - Crioglobulinemia mixta.
      - Inmunotrombocitopenia familiar.
      - Uveítis.
      - Episcleritis.
   b) Enfermedades neoplásicas:
      - Carcinoma de faringe, laringe, pulmón y páncreas.
      - Ganmapatía monoclonal IgA.
      - Carcinoma secretor de mucina.
      - Micosis fungoide.
      - Linfoma no Hodgkin.
      - Mieloma.
   c) Enfermedades infecciosas:
      - Virus de inmunodeficiencia humana.
      - Tuberculosis.
      - Toxoplasmosis.
      - Osteomielitis.
      - Brucelosis.
      - Virus de Epstein Barr.
      - Citomegalovirus.
   d) Otras:
      - Hepatopatía crónica.
      - *Shunts* portosistémicas.
      - Hemosiderosis pulmonar.
      - Enfermedades broncopulmonares (hemorragias alveolares).
      - Mastitis recurrentes.
      - Eritema nodoso.

Anatomía patológica

La lesión más común y típica al microscopio de luz es la hipercelularidad del mesangio y el aumento o espesamiento de su matriz mesangial (Fig. 68.7). En ocasiones esta alteración es focal y segmentaria en el glomérulo, pero en otras puede ser difusa. La nefropatía por IgA se clasifica histológicamente de nacuerdo con el grado de daño glomerular y tubulointersticial:

- Grado 1: cambios mínimo, donde los glomérulos lucen normales o con muy poca proliferación del mesangio y sin alteraciones tubulointersticial.
- Grado 2: glomerulonefritis proliferativa mesangial. Hay proliferación de las células mesangiales en menos del 50 % de los glomérulos y sin alteraciones tubulointersticiales.
- Grado 3: glomerulonefritis proliferativa mesangial focal y segmentaria. La proliferación es solo en algunos glomérulos y de estos solo un segmento, pueden haber semilunas epiteliales. Se asocia a edema e infiltración intersticial.
- Grado 4: glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa.

La proliferación mesangial es difusa, con semilunas y adherencias a la cápsula de Bowman en más del 50 % de los glomérulos. Se asocia, además, a atrofia tubular, fibrosis intersticial y esclerosis arteriolar.

– Grado 5: glomerulonefritis difusa esclerosante. Se caracteriza por esclerosis glomerular segmentaria con adherencias y semilunas epiteliales en más del 50 % de los glomérulos con gran afectación tubulointersticial y de los vasos.

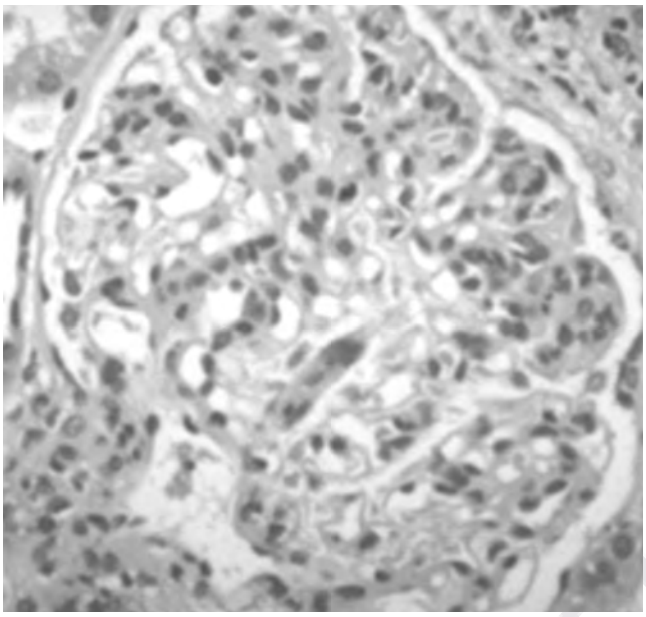


Fig. 68.7. Glomérulo con proliferación de células mesangiales y de su matriz (nefropatía por IgA).

La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgA, complemento y en ocasiones IgG, IgM y fibrina de aspecto granular y a nivel del mesangio (Fig. 68.8).

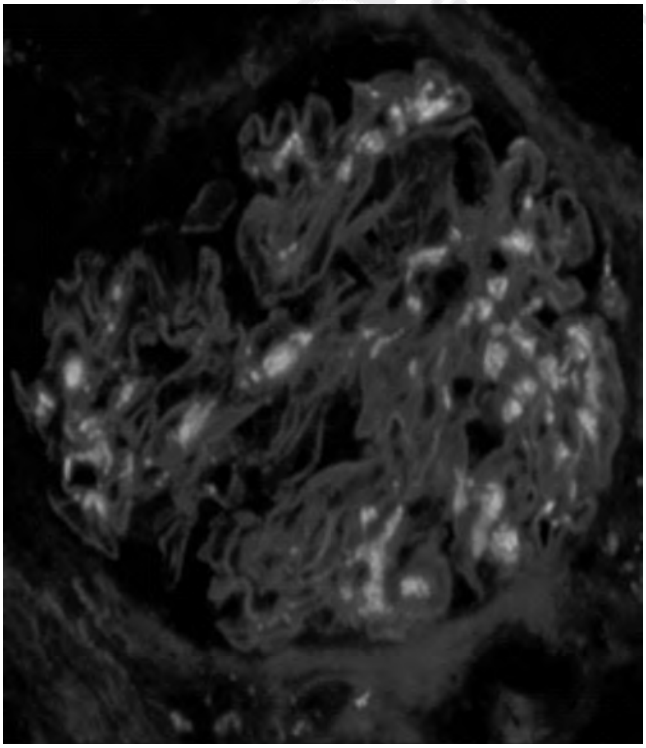


Fig. 68.8. Inmunofluorescencia. Depósitos de IgA en el mesangio.

Cuadro clínico

El cuadro clínico está en dependencia de la forma clínica de presentación:

– Hematuria aislada o recurrente que puede coincidir con una infección respiratoria o gastrointestinal (más frecuentemente en la infancia y juventud).
– Síndrome nefrótico (más frecuentemente en la infancia y juventud).
– Hematuria o proteinura asintomática (más frecuentemente alrededor de los 40 años de edad).
– Insuficiencia renal aguda o crónica acompañado de proteinuria e hipertensión (más frecuentemente alrededor de los 50 años).
– Síndrome rápidamente progresivo.
– Púrpura de Schönlein-Henoch (frecuentemente en la infancia).

Diagnóstico

Se sospecha siempre ante cualquiera de las formas clínicas de presentación antes señaladas.

El diagnóstico confirmativo de la enfermedad se realiza a través de la biopsia de riñón (percutánea), se deben realizar los estudios pertinentes al microscópio de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica. La proliferación de las células mesangiales y el aumento de su matriz mesangial con depósitos de IgA hacen el diagnóstico, con o sin daño glomerular o tubulointersticial, lo que va a estar en dependencia de la forma clínica de presentación.

Evolución

Durante mucho tiempo la glomerulopatía por depósitos de IgA fue considerada como una enfermedad de buen pronóstico; actualmente se sabe que alrededor del 50 % de los pacientes tienen una buena evolución, el 40 % tienen una evolución crónica, el 20 % alcanza la enfermedad renal crónica terminal a los 20 años y el 10 % desarrollan una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Se han comprobado, además, recidivas de la afección en riñones trasplantados.

Tratamiento

Está en dependencia de la forma clínica que presente el paciente. El tratamiento tiene varios aspectos:

– Prevención de la exposición a antígenos ambientales: erradicación de focos infecciosos (tonsilectomía, cuando sea necesario), restricción de antígenos alimentarios (gluten) y reducción de la permeabilidad a antígenos alimentarios (ensayos con ácido 5-aminosalicílico y cromoglicato sódico).
– Manipulación de la respuesta inmune anormal con: esteroides (prednisona, metilprednisolona), azatioprina, ciclofosfamida, omega 3 (ácidos grasos poliinsaturados contenidos en el aceite de pescado que modifican la síntesis de citocinas y eicosanoides y disminuyen la agregación plaquetaria).
– Control de la hipertensión arterial y la proteinuria debe realizarse con la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II. También pueden indicarse las estatinas en los casos que no esté contraindicado.
– El trasplante renal es la elección una vez establecida la insuficiencia renal crónica terminal.

Glomerulopatías secundarias de comienzo insidioso (nefropatía diabética)

La nefropatía diabética no es solamente la causa más importante de insuficiencia renal en el mundo, sino que además

es una de las complicaciones a largo plazo más importantes de la diabetes mellitus.

Según los indicios históricos de la diabetes mellitus estos se señalan desde el siglo xv a. C. Sin embargo, a partir del siglo I d. C. fue que se encontraron evidencias reales de su existencia. Posteriormente ya en la segunda mitad del siglo XIX, Griesinger (1859) y Seeger (1875) describieron por vez primera la asociación clínica entre diabetes mellitus, proteinuria y deterioro de la función renal. Años después, Armani y Ebstein describieron depósitos de colágeno en el interior de las células epiteliales tubulares de pacientes diabéticos. Klimmestiel y Wilson (1936) encontraron unas lesiones nodulares en tejido renal de pacientes diabéticos que presentaban proteinuria nefrótica, edema e hipertensión y hasta la actualidad son consideradas lesiones patognomónicas de diabetes mellitus. Sin embargo, con el descubrimiento de la insulina, estas lesiones renales atribuibles a la diabetes mellitus han aumentado e incluso han modificado las características del cuadro histológico inicial, haciéndolas cada vez más complejas.

La afectación del sistema urinario en la evolución de la diabetes mellitus puede ser múltiple y se incluyen en esta la disfunción vesical como consecuencia de la neuropatía diabética, la infección del tracto urinario, la papilitis necrotizante y la glomerulopatía diabética. En este acápite solo se hace referencia a esta última, conocida también como *nefropatía diabética*.

Concepto

La nefropatía diabética se define clásicamente como un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente (mayor que 300 mg/24 h), reducción de la tasa de filtración glomerular, tensión arterial elevada y alta morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Epidemiología

La nefropatía diabética se desarrolla en el 30 % de los pacientes diabéticos de tipo 1. El riesgo acumulativo de nefropatía en diabéticos de tipo 2 varía considerablemente según la raza; fluctúa de un 25 % en personas de origen europeo hasta 50 % en otros grupos étnicos tales como afrocaribeños, indios asiáticos y japoneses. En Cuba la nefropatía diabética es una de las causas principales de incorporación a los planes de diálisis.

Estudios recientes aseveran que la nefropatía diabética constituye el 35 % de las causas de insuficiencia renal crónica en los Estados Unidos y el 30 % en Europa. De los que 20 % a 30 % son diabéticos tipo 1 y el del 70 % a 80 % tipo 2.

Actualmente, junto con la nefropatía hipertensiva, la nefropatía diabética constituye una de las principales causas de insuficiencia renal crónica en el mundo, tomándose el primer lugar en casi todo el mundo. En Estados Unidos constituye el 33 % de los pacientes que se incorporan a los planes de diálisis, con un costo aproximado de 1,8 billones de dólares por año, por lo que representa no solo un problema médico, sino también económico. La microalbuminuria es la manifestación inicial de la nefropatía diabética

Fisiopatología

Para que un paciente diabético desarrolle enfermedad renal se plantea que debe existir una interacción entre factores genéticos, hemodinámicos y metabólicos (Fig. 68.9), por lo que en la fisiopatogenia de la nefropatía diabética se invocan varios factores, entre los que se encuentran las alteraciones metabólicas, los cambios hemodinámicos, los factores genéticos, los factores de crecimiento y las citoquinas.

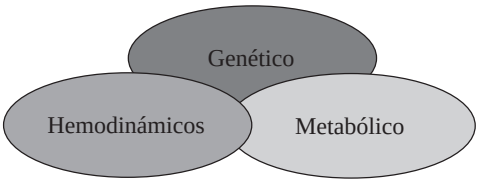


Fig. 68.9. Interrelación de factores genéticos, hemodinámicos y metabólicos.

Alteraciones metabólicas

A nivel del glomérulo, la hiperglucemia altera la funcionabilidad de la célula endotelial, generalmente asociada a otros factores que lesionan la estructura del glomérulo favoreciendo la vasoconstricción, el engrosamiento de su membrana basal y la proliferación de las células mesangiales. Entre estas alteraciones metabólicas se invocan las favorecidas por el incremento de la acumulación de productos de glicosilación avanzada que ocurre en los pacientes diabéticos y las desencadenadas por la vía del poliol. La glicosilación es un proceso no enzimático por el que ocurre la unión de azúcares reductores como la glucosa a diferentes moléculas como proteínas, pero que sus productos de glicosilación avanzada ejercen efectos tóxicos estimulando la producción de diferentes factores de crecimiento como el transformante, el del endotelio-vascular y el del tejido conectivo, también ocurre liberación de citoquinas inflamatorias aumentando las proteínas de la matriz extracelular y el colágeno tipo IV, lo que favorece la expansión mesangial y la hipertrofia glomerular, y unido a esto ocurre un aumento de la permeabilidad capilar, favoreciéndose el pasaje de proteínas, lipoproteínas y células mononucleares y la proliferación celular, además de la vasoconstricción que se establece, entre otros efectos y que a la larga conducen a la aterosclerosis.

Es importante señalar que esta hiperactividad metabólica del riñón, contribuye a la generación de una no despreciable cantidad de moléculas oxidantes entre las que se encuentran el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido, constituyendo esto el llamado *estrés oxidativo* con su consiguiente efecto deletéreo a nivel celular.

Por otro lado, a través del ciclo de los polioles y con la ayuda de la enzima aldolasa reductasa, el exceso de glucosa se metaboliza por el riñón formando sorbitol y el acúmulo intracelular de este aumenta la osmolaridad intracelular disminuyendo el monoinosito, el que a su vez desencadena un grupo de eventos patológicos en la célula que concluyen con la pérdida de la función de las células endoteliales, glomerulares y tubulares. También esta misma enzima aldolasa reductasa no solo provoca el daño por sí misma, sino que aumenta el daño ocasionado por otros mecanismos como es el de la activación de la protein kinasa C y la glicosilación proteica (Fig. 68.10).

Cambios hemodinámicos

Se señala que existe una vasodilatación selectiva de la arteriola aferente que condiciona la hipertensión glomerular, y por tanto hiperfiltración glomerular (Fig. 68.11). Entre los factores que intervienen en estos procesos se encuentran hormonas como la del crecimiento, el glucagón, las prostaglandinas, la renina, el péptido atrial natriurético y la glomerulopresina, y entre otros factores se encuentran el óxido nítrico, la hipertensión arterial, el aumento de la reabsorción de sodio y alteraciones en el cotransporte de sodio-litio.

El sistema renina-angiotensina, constituye uno de los principales mecanismos que intervienen en el daño vascular y renal. La angiotensina II, ejerce un importante efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas eferentes del glomérulo provocando un au-

Ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

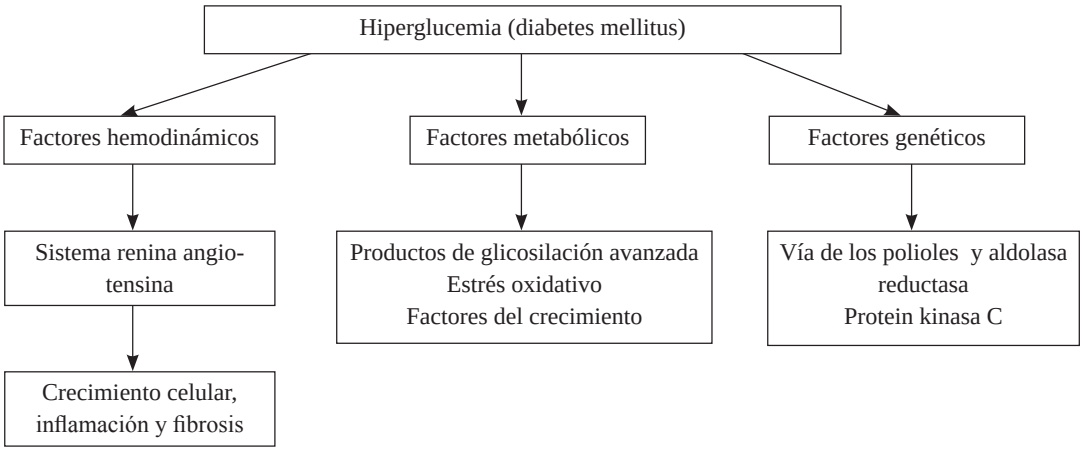


Fig. 68.10. Fisiopatogenia de la nefropatía diabética. Mecanismos celulares.

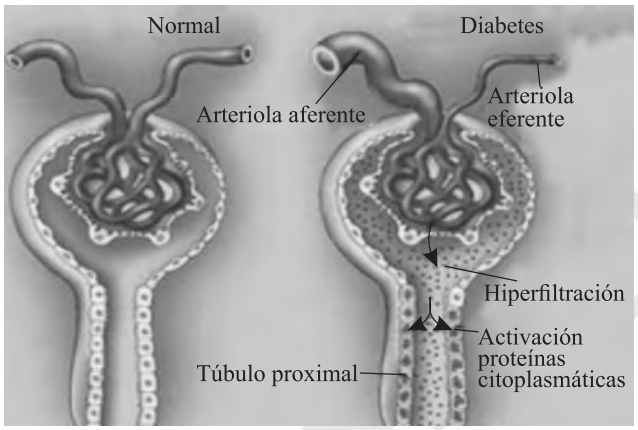


Fig. 68.11. Cambios hemodinámicos en el glomérulo.

mento de la presión intraglomerular, lo que conlleva, a una mayor ultrafiltración de proteínas que contribuye a la proteinuria, efecto tóxico que favorece la progresión del daño renal. También la angiotensina II, actúa como una verdadera citoquina favoreciendo al crecimiento celular, la inflamación y la fibrosis.

Factores genéticos

Además del propio riesgo de la herencia, se plantea la presencia de determinados locus cromosómicos como el alelo Gβ3825T, más frecuentes en los pacientes diabéticos tipo II.

Todos estos factores antes expuestos, actúan sobre el riñón provocan una serie de cambios y adaptaciones que llevan a la aparición de la microalbuminuria al inicio, los que si persisten evolucionan hacia la proteinuria la que progresivamente como factor tóxico provoca el deterioro progresivo de la función renal (Fig. 68.12).

Los factores de riesgo para la aparición de nefropatía diabética son:

- Hipertensión arterial.
- Hiperglucemia.
- Alteración del metabolismo de los lípidos.
- Dieta hiperproteica.
- Susceptibilidad.
- Sobrepeso y obesidad.
- Tabaquismo.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes dependen del estadio evolutivo en que se encuentren.

Raramente aparecen antes de los 10 años de evolución en la diabetes mellitus de tipo 1, mientras que de manera aproximada el 3 % de los casos nuevos de diabetes mellitus de tipo 2 la presentan antes de ese tiempo de evolución; esto se debe a que esta última suele diagnosticarse varios años después de haber comenzado la enfermedad, ya que evoluciona al inicio de forma subclínica. Estos pacientes presentan con mucha frecuencia lo que ha dado en llamarse *tripatía diabética*: nefropatía, neuropatía y retinopatía.

La hipertensión arterial es un síntoma habitual.

Los edemas aparecen en la medida en que progresa la enfermedad y a veces se desarrolla un anasarca.

La ceguera como consecuencia de una retinopatía proliferativa o maculopatía, así como la expresión de macroangiopatía (enfermedad cerebrovascular, coronaria, vascular periférica), es de dos a cinco veces más frecuente en nefrópatas que en los que no lo son.

Clasificación

La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones estructurales, que implican cambios funcionales, hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de la microalbuminuria y proteinuria.

Mogensen estratificó la progresión de la nefropatía diabética de la diabetes en cinco estadios:

- Estadio I: hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular. Tensión arterial normal y es reversible con buen control glucémico.
- Estadio II: lesión estructural renal sin alteraciones funcionales. Hay aumento de tamaño del riñón y de la tasa de filtración glomerular, desde el punto de vista estructural existe aumento del espesor de la membrana basal glomerular y expansión mesangial por depósito de proteínas. Normoalbuminuria (no hay microalbuminuria). Tensión arterial normal, qur puede ser reversible con buen control glucémico.
- Estadio III: hay microalbuminuria entre 0,03 g/día y 0,3 g/día o 20 µg/min a 200 µg/min, puede haber signos de esclerosis glomerular. Tasa de filtración glomerular aún elevada. La tensión arterial comienza a aumentar, aparece entre seis a 15 años del diagnóstico y es reversible con un control óptimo de la glucemia y la tensión arterial.

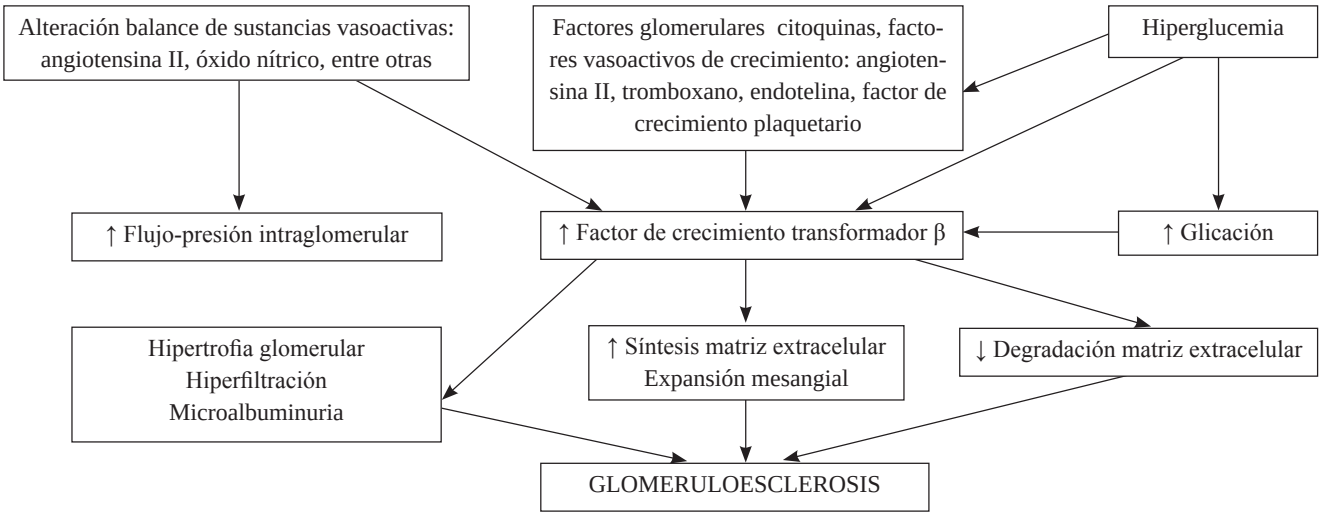


Fig. 68.12. Fisiopatogenia general del daño glomerular en la diabetes mellitus.

- Estadio IV: nefropatía establecida con albuminuria mayor que 200 µg/min, o mayor que 300 mg/24 h. Tensión arterial elevada y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular implicando insuficiencia renal crónica progresiva. Aparece después de 15 a 25 años de la diabetes.
- Estadio V: insuficiencia renal crónica terminal con proteinuria que puede estar a rango nefrótico o no. Son necesarios los métodos sustitutivos de la función renal.

Anatomía patológica

Aunque no existen lesiones histológicas patognomónicas de la nefropatía diabética, hay algunas que se ven con mucha frecuencia en esta afección:

- Lesión difusa: consiste en un ensanchamiento uniforme de las regiones mesangiales.
- Lesión nodular: según aumenta el volumen de la matriz mesangial, algunas áreas se hacen más prominentes que otras y toman una forma nodular (Figs. 68.13 y 68.14).
- Capuchón de fibrina: se sitúa en la pared capilar periférica y tiene forma de semiluna.
- Gota capsular: está situada en la porción más interna de la cápsula de Bowman y algunas veces se asemeja a una gota, pero puede ser más extendida.
- Hialinosis arteriolar: en el estadio inicial se acumulan pequeñas gotas de material intensamente eosinófilo en la pared de las arteriolas glomerulares.

Diagnóstico

En los estadios I y II es indispensable la determinación del filtrado glomerular. En el estadio II se observa en el microscopio electrónico ensanchamiento de la membrana basal del glomérulo. En el estadio III es necesaria la determinación de microalbuminuria; se considera como tal una tasa de excreción de albúmina entre 30 mg/24 h y 299 mg/24 h o entre 20 µg/min y 199 µg/min (Tabla 68.1). Esta debe ser positiva en al menos dos determinaciones con un intervalo de seis meses y en ausencia de infección, fiebre o hiperglucemia marcada. En el estadio IV aparece proteinuria diagnosticable por métodos convencionales, y es posible encontrar un aumento en los niveles de creatinina sérica y disminución de la tasa de filtración glomerular. Se observan los cambios histológicos característicos al microscopio de luz. El estadio V se caracteriza por anemia, por lo general severa, e incremento marcado de la creatinina sérica con la consiguiente caída del filtrado glomerular, lo que conduce a la necesidad de la utilización de métodos sustitutivos de la función renal para sobrevivir. En la ecografía resulta común ver disminución del tamaño de ambos riñones, aunque a diferencia de otras enfermedades, estos pueden permanecer relativamente grandes en relación al grado de disfunción renal.

Tabla 68.1. Diagnóstico del estadio de nefropatía diabética según la tasa de eliminación urinaria de albúmina

	Normal	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
mg/24h	< 30	30-299	≥ 300
µg/min	< 20	20-199	≥ 200
Índice albúmina/ creatinina	< 30	30-299	≥ 300

Evolución y pronóstico

De forma aproximada la tercera parte de los pacientes diabéticos desarrollan una nefropatía diabética manifiesta. Los pacientes con proteinuria tienen una mortalidad relativa 40 veces superior a los que no la poseen. Sin embargo, la importancia pronóstica de esta en diabéticos de tipo 2 es considerablemente menor que en los de tipo 1.

Una vez diagnosticado el daño renal en la diabetes mellitus, la evolución hacia el estadio final es progresiva y solo se logra enlentecerla o detenerla de manera excepcional con un tratamiento intensivo en los estadios iniciales.

Tratamiento

En los estadios I, II y III el control metabólico logra la desaparición de la microalbuminuria. La terapéutica insulínica adecuada consigue la detención del desarrollo de la nefropatía diabética en diabéticos de tipo 1; sin embargo, una vez aparecida la macroalbuminuria, este procedimiento no logra un efecto similar.

Se debe tener control de la tensión arterial hasta valores preferiblemente por debajo de 120 mmHg y 80 mmHg, pues está demostrado que la hipertensión es un factor determinante en el desarrollo de la enfermedad renal en el diabético. Se plantea que con un control óptimo de la tensión arterial se puede retardar la progresión de la nefropatía diabética y, en el mejor de los casos y según Brenner, detener la progresión del daño, mucho más en los primeros estadios de la clasificación de Mongensen.

PROHIBIDA SU REVENTA

Importante también es la asociación de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, los que han demostrado ser los hipotensores de elección, además, por su efecto renoprotector. En caso de no contarse con estos dos tipos de antihipertensivos, cualquier otro puede ser utilizado, ya que resulta obligado el control de la tensión arterial en estos pacientes.

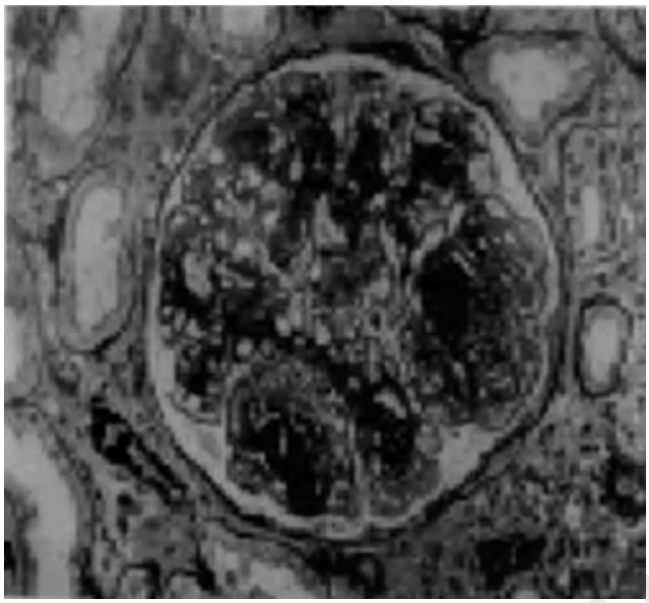


Fig. 68.13. Nódulos mesangiales hipocelulares redondeados (lesiones de Kimmelstiel-Wilson) característica de la glomeruloesclerosis diabética.



Fig. 68.14. Glomeruloesclerosis diabética (hematoxilina y eosina).

Se recomienda no utilizar antihipertensivos bloqueadores de los canales de calcio del tipo de las dihidropiridinas, especialmente de acción corta como el amlodipino y la nifedipina, solos, aunque pueden ser utilizados en combinación con los anteriores.

Se debe evitar el uso de agentes nefrotóxicos como los medios de contraste radiográficos, los aminoglucósidos, y los antiinflamatorios no esteroideos.

El control de la dislipidemia es importante a través de la dieta en primer lugar y las estatinas y fibratos aunque considerando y tomando en cuenta sus efectos tóxicos, más en los pacientes con función renal disminuida.

En los estadios iniciales la dieta debe ayudar al control metabólico y mientras no exista merma de la función renal, resulta muy discutida la reducción proteica. Una vez que se haya hecho evidente la caída de la filtración glomerular, se debe comenzar una dieta que contenga proteínas de alto valor biológico entre 0,6 g/kg/día y 0,8 g/kg/día.

Lupus eritematoso sistémico

La nefritis lúpica afecta a más de la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Su presencia aumenta la mortalidad y la morbilidad, entre otros motivos, por el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo en alrededor de 25 % de los pacientes.

Las principales anormalidades surgen después del diagnóstico de la enfermedad (por lo general entre los primeros seis a 36 meses) aunque en ocasiones constituye la manifestación inicial e incluso puede preceder por mucho tiempo la afectación de otros órganos o sistemas.

El daño renal ocurre por depósitos de inmunocomplejos que caracterizan a la enfermedad y provocan inflamación. Los glomérulos son los que con más frecuencia se afectan. El patrón de daño glomerular visto en el lupus eritematoso sistémico (Fig. 68.15) está relacionado con el lugar de formación de los depósitos inmunes. Estos complejos inmunes circulantes están compuestos de ADN-antiADN, aunque también presentan agregados de nucleosomas, cromatina, C1q, lamininas, ubiquinas y ribosomas.

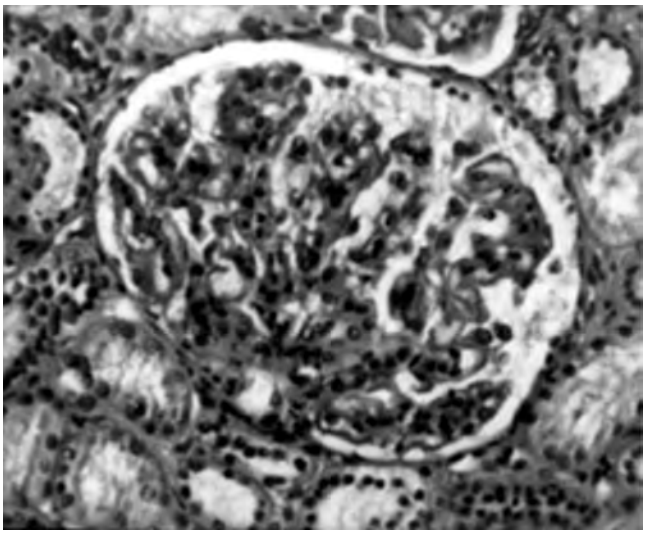


Fig. 68.15. Glomerulonefritis lúpica. El capilar glomerular presenta formaciones en "asa de alambre" y aspecto digitiforme.

Por técnicas de ELISA se han detectado niveles plasmáticos y urinarios elevados de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) y citoquinas proinflamatorias (interleuquina-6 e interleuquina-8), las que inducen la proliferación celular y los mecanismos de inflamación (Fig. 68.16).

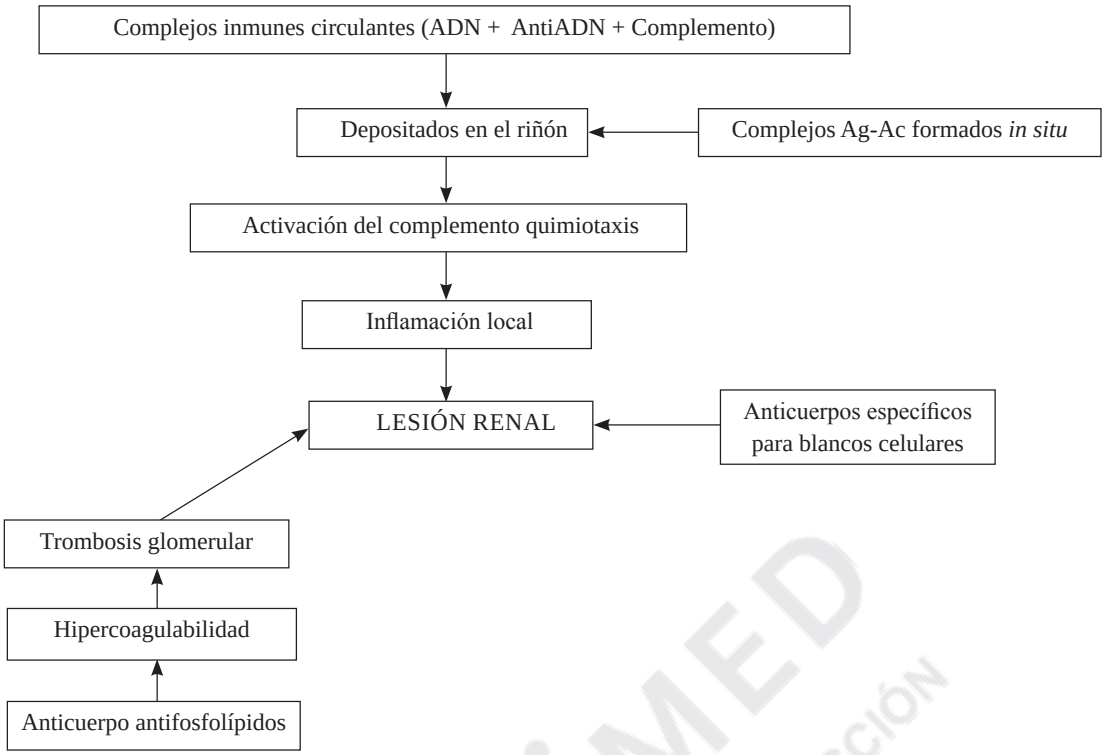


Fig. 68.16. Inmunopatología del daño renal en el lupus eritematoso sistémico.

A pesar de que aproximadamente en el 30 % de los portadores de la enfermedad se observan concentraciones elevadas de creatinina plasmática, la evidencia de disminución de la función renal es poco común en los primeros años.

Las manifestaciones renales son muy variables y pueden ir desde una proteinuria mínima y alteraciones urinarias asintomáticas, hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal.

Su presentación clínica e histopatológica es muy heterogénea y los hallazgos clínicos y de laboratorio no permiten predecir con certeza el tipo y grado de lesiones. Las lesiones glomerulares son muy variables; esta variabilidad morfológica ha conllevado a múltiples intentos de clasificaciones anatomopatológicas. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud formulada en 1982 y modificada en 1995 fue la más utilizada hasta el 2003, año en que un prestigioso grupo de expertos en el tema, incluyendo patólogos, reumatólogos y nefrólogos, y auspiciada por la *International Society of Nephrology* y la *Renal Pathology Society* formuló una clasificación:

– Clase I: nefritis lúpica mesangial mínima: normal por microscopia convencional, pero depósitos por inmunofluorescencia.
– Clase II: nefritis lúpica proliferativa mesangial. Hipercelularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopia convencional, depósitos inmunes mesangiales. Pueden haber unos pocos depósitos inmunes por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero no por microscopia convencional.
– Clase III: nefritis lúpica focal. Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva focal, segmentaria o global comprometiendo menos de 50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales:
  • Clase III (A): lesiones activas: nefritis lúpica proloferativa focal.
  • Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal.
  • Clase III (C): lesiones inactivas crónica con cicatrización glomerular: nefritis lúpica esclerosante focal.
– Clase IV: nefritis lúpica difusa. Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva difusa, segmentaria o global comprometiendo al 50 % o más de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en difusa segmentaria (IV-S) cuando 50 % o más de glomérulos tienen lesiones segmentarias, y difusa global (IV-G) cuando 50 % o más tienen lesiones globales. Se define segmentario como una lesión que compromete menos de 50 % del penacho. Se incluyen en esta clase casos con "asas de alambre" sin o con poca proliferación:
  • Clase IV-S (A): lesiones activas: *nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa*.
  • Clase IV-G (A): lesiones activas: *nefritis lúpica proliferativa global difusa.*
  • Clase IV-S (A/C): lesiones activas y crónicas: *nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa.*
  • Clase IV-G (A/C): lesiones activas y crónicas: *nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa.*
  • Clase IV-S (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa.
  • Clase IV-G (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: *nefritis lúpica.*
– Clase V: nefritis lúpica membranosa. Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopia convencional y por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales. Puede ocurrir en combinación con las clases III o IV y en estos casos se diagnosticarán ambas clases. Puede haber cualquier grado de hipercelularidad mesangial. Pueden haber lesiones crónicas esclerosantes avanzadas.
– Clase VI: nefritis lúpica esclerosante avanzada. El 90 % o más de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual.

ECIMED
VENTA PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Desde el punto de vista clínico, estas glomerulopatías pueden ser benignas y asintomáticas (clases I y II) o lentamente progresivas y fatales (clases III, IV y V). La insuficiencia renal aguda o crónica de grado variable generalmente se presenta en las clases III, IV y V.

Cuando los hallazgos clínicos son hematuria y proteinuria leves las lesiones renales suelen ser mesangiales (clases I o II), cuando hay síndrome nefrítico con algún grado de falla renal aguda o rápidamente progresiva suelen haber lesiones glomerulares activas (clases III y IV [A]), cuando se presenta como un síndrome nefrótico puro es frecuente encontrar lesiones glomerulares de tipo glomerulonefritis membranosa (clase V), y cuando hay falla renal crónica se esperan alteraciones esclerosantes avanzadas.

Cabe destacar que en esta enfermedad puede existir transición de una forma histológica a otra, habitualmente de mayor gravedad, donde la biopsia evolutiva puede estar indicada, definiendo la terapéutica y el pronóstico.

El tratamiento, cuando se ha diagnosticado el daño renal, incluye esteroides solos o en combinación con ciclofosfamida y azatioprina por vía oral o parenteral, en forma de bolos intermitentes según la severidad del daño.

En la actualidad ya se cuenta con nuevos inmunosupresores como en micofenolato mofetil, tacrolimus y terapias biológicas donde se destaca el rituximab.

La evidencia científica demuestra que la plasmaferesis no brinda ventajas sobre la inmunosupresión agresiva en el tratamiento de las formas graves de daño renal.

Amiloidosis

Es una enfermedad que se caracteriza por el depósito extracelular de material fibrilar compuesto por subunidades de bajo peso molecular de una gran variedad de proteínas plasmáticas, que incluyen inmunoglobulinas de cadena ligera en la amiloidosis primaria, proteína amiloide A en la amiloidosis secundaria, β-2-microglobulina en la amiloidosis asociada a la diálisis y proteína amiloide beta en la enfermedad de Alzheimer y en el síndrome de Down.

Estas fibrillas tienen características especiales, ya que poseen una configuración en cruz beta a los rayos X, birrefringencia verde observada mediante el microscopio de luz polarizada después de la tinción con rojo congo e intensa fluorescencia amarillo-verdosa con thioflavina-T.

La amiloidosis primaria es poco frecuente y se asocia al mieloma múltiple en menos del 1 % de los casos. La secundaria es más común y aparece en la evolución de procesos infecciosos e inflamatorios crónicos, como bronquiectasia, tuberculosis, osteomielitis, enfermedad de Hansen, artritis reumatoide, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, entre otros.

También se describe una forma hereditaria renal que es rara.

La amiloidosis interesa cualquier órgano o tejido de la economía; sin embargo, los más afectados son el riñón, hígado, corazón, bazo e intestino.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con amiloidosis suelen presentarse con hepatosplenomegalia, insuficiencia cardiaca, malabsorción intestinal y alteraciones renales.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal varían según el sitio donde se produce el depósito en la nefrona. Tanto la forma primaria como la secundaria afectan los glomérulos, y evoluciona con una proteinuria que casi siempre tiene magnitud nefrótica, acompañada de edemas. La hipertensión arterial es rara, aun en presencia de insuficiencia renal. El deterioro de la función renal es lento. Los pacientes con amiloidosis primaria casi nunca llegan a la fase terminal porque fallecen por otras causas.

Cuando el depósito es mayor en los vasos y túbulos, la proteinuria puede ser ligera o estar ausente; en esta forma predominan las manifestaciones de insuficiencia renal.

El diagnóstico de la lesión renal se basa en la demostración del depósito amiloide en el espécimen obtenido por biopsia percutánea, teñido con rojo congo y observado en el microscopio de luz polarizada. La microscopia electrónica permite ver la estructura de las fibrillas.

Los casos con amiloidosis secundaria que evolucionan a la insuficiencia renal crónica terminal, deben ser tratados con diálisis peritoneal o hemodiálisis. En la actualidad existen reportes que plantean que los pacientes con amiloidosis secundaria están en capacidad de recibir un trasplante renal siempre y cuando se logre controlar la causa de esta.

Tratamiento del síndrome nefrótico

Es característico que las glomerulopatías de comienzo insidioso sean primarias o secundarias y cursen con un síndrome nefrótico, donde la proteinuria con frecuencia es masiva y la hipoalbuminemia muy intensa, y en el que las medidas generales tomen gran valor en el tratamiento, sobre todo las dirigidas a evitar las principales complicaciones del síndrome.

Medidas generales

Reposo

El paciente debe permanecer en cama mientras la sintomatología sea activa; la primera parte del reposo se realiza en un centro hospitalario.

Dieta

Debe ser hiposódica, con restricción del cloruro de sodio a menos de 1 g en 24 h, con un contenido moderado de proteínas entre 0,6 g/kg/día a 0,8 g/kg/día, de alrededor de 35 cal/kg de peso. El grueso de las calorías se aporta en forma de carbohidratos.

El aumento de la ingestión de proteínas incrementa la proteinuria y no mejora la concentración sérica de estas; por otra parte, está demostrado que la reducción de la ingestión proteica retarda la progresión de las enfermedades glomerulares a la insuficiencia renal crónica.

Diuréticos

Están indicados en todos los síndromes nefróticos, pero antes de prescribirlos es importante apreciar el estado del volumen intravascular de cada paciente, pues si existieran cambios tensionales ortostáticos que evidencian una contracción del espacio vascular, no deben ser usados o solo bajo extrema vigilancia del paciente.

Se emplean la furosemida en dosis que oscila entre 80 mg/día y 480 mg/día y la torasemida, 40 mg a 80 mg una o dos veces al día. También se utilizarán la clorotiazida (0,5 g/día a 2 g/día), hidroclorotizida (50 mg/día a 200 mg/día), metolazone (2,5 mg/día a 20 mg/día), bumetamide (0,5 mg/día a 10 mg/día), a los que puede asociarse un diurético ahorrador de potasio como el aldactone, en dosis de 75 mg a 150 mg cuando no está presente la insuficiencia renal.

El objetivo del tratamiento diurético es establecer un balance negativo de sodio.

En ocasiones existe una respuesta inadecuada a los diuréticos. La combinación de dos o más diuréticos que actúen en diferentes lugares de los túbulos renales en los que ocurre la reabsorción de sodio, o simplemente la verificación de que se cumpla una dieta restringida de sodio, o el cambio de la vía de administración de un diurético en un paciente en anasarca, de la vía oral a la intravenosa, logra resultados favorables.

ECIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Plasma y seroalbúmina

En caso de hipoalbuminemias severas inferiores a 1,5 g%, grandes edemas o signos de contracción del espacio vascular, se utiliza plasma intravenoso, 500 mL/día o en días alternos hasta aplicar seis dosis, o albúmina humana libre de sal, 50 mL a 100 mL igual que el plasma, seguido de la administración 2 h o 3 h después de un bolo de furosemida de 100 mg a 200 mg por vía intravenosa; esto último debe hacerse con cautela en los pacientes con evidencias de disminución del volumen plasmático para tratar de inducir una diuresis efectiva.

Otros medicamentos

Debido a que la proteinuria es la manifestación clínica siempre presente en las diferentes enfermedades que evolucionan con un síndrome nefrótico y un factor de riesgo en la progresión a la insuficiencia renal crónica, se han utilizado múltiples fármacos con vistasa disminuiro frenaresta. En años más recientes, a los anticálcicos no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) se han señalado efectos antiproteinúricos por su acción vasodilatadora de la arteriola eferente, y en épocas actuales los enzima convertidora de angiotensina han probado su eficacia, principalmente en el síndrome nefrótico de la diabetes mellitus, al reducir la proteinuria por disminución de la presión intraglomerular.

De los enzima convertidora de angiotensina se utilizan el captopril, 12,5 mg, o el enalapril, 2,5 mg, al comenzar la terapéutica y se va aumentando la dosis semanalmente con monitoreo de la función renal en la primera, segunda y cuarta semanas; si existiera un grado significativo de insuficiencia renal (creatinina mayor que 319 mmol/L) o hipercaliemia, deben suspenderse. La respuesta antiproteinúrica a este tratamiento nunca es rápida, ocurre de forma gradual después de varias semanas de impuesto y si no se alcanza con dosis altas, debe ser suspendido. Resulta imprescindible detectar en algunos pacientes una estenosis de la arteria renal, principalmente en pacientes añosos con aterosclerosis de las arterias renales, pues el uso de los enzima convertidora de angiotensina puede provocar una marcada reducción del filtrado glomerular, condición que implica la suspensión inmediata de su uso.

Los aceites de pescado, ácido eicosapentanoide y el ácido decosahexanoide, parecen ejercer beneficios al limitar la producción de eicosanoides y citoquinas liberadas durante la respuesta inflamatoria en la injuria glomerular; las experiencias son pocas, pero en pacientes con insuficiencia renal avanzada (creatinina mayor que 319 mmol/L) no son satisfactorias.

Antiagregantes plaquetarios

El dipiridamol en la dosis de 300 mg/día se ha empleado con frecuencia, aunque sus resultados son irregulares. Parecen ser más beneficiosos en la nefropatía por IgA y en la membranoproliferativa.

Corticoides

Están indicados en el síndrome nefrótico por lesiones glomerulares mínimas y en el lupus eritematoso sistémico, y constituyen una alternativa terapéutica en la glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria. Están contraindicados en el síndrome nefrótico de la diabetes mellitus y de la amiloidosis. Se usa la prednisona por vía oral en tabletas de 5 mg, en dosis de 1 mg/kg de peso, sin pasar de 80 mg/día a 100 mg/día durante 12 a 16 semanas; al cabo de este tiempo se hace una valoración del paciente y, según la respuesta que haya tenido, se le clasifica en esteroideosensible si ha desaparecido la proteinuria, esteroideorresistente si está presente y esteroideodependiente si la proteinuria reaparece al suspender el tratamiento. En el primer caso, en el que generalmente se obtiene remisión a las 12 semanas, se retira la prednisona de forma gradual hasta suspenderla; en el segundo, definido como el que mantiene una proteinuria nefrótica después de cuatro meses de tratamiento con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día, se pasa a la terapéutica con inmunosupresores, y en el tercero se puede mantener la terapéutica hasta seis meses y de continuar la proteinuria, se comienza la administración de inmunosupresores.

Merece destacarse que en los pacientes añosos (más de 60 años de edad) se han observado remisiones completas con el uso del tratamiento esteroideo en doble dosis en días alternos (sin pasar de 100 mg), al comparase con adultos jóvenes con terapia esteroidea diaria. Al parecer, esta excelente respuesta al tratamiento está relacionada con la disminución en el aclaramiento de esteroides que se observa con la edad, que trae como consecuencia un efecto esteroideo más sostenido en los enfermos añosos.

Inmunosupresores

Encuentran indicación en las situaciones antes mencionadas, en los casos con cifras tensionales elevadas, en el lupus eritematoso sistémico, la periarteritis nudosa y otras vasculitis. Los medicamentos más usados son: imurán (2 mg/kg/día a 3 mg/kg/día) y ciclofosfamida (2,5 mg/kg/día a 3 mg/kg/día). Esta última es la droga que mejores resultados ha producido. Se administran por un periodo de ocho a 12 semanas, asociados a bajas dosis de prednisona (0,25 mg/kg/día) y deben suspenderse cuando la cifra de leucocitos sea inferior a 4 000/mm^3 (menor que $4 \cdot 10^9$/L).

Otros inmunusupresores más recientes, ciclosporina A y tacrolimus, se han estado ensayando en el tratamiento de los pacientes con síndrome nefrótico por lesiones glomerulares mínimas corticorresistentes y corticodependientes que no han tenido respuesta al tratamiento con ciclofosfamida, y en la glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria; de estos, el más usado es la ciclosporina A, un inhibidor selectivo de la interleuquina II, en dosis de 5 mg/kg/día a 6 mg/kg/día, dividido en dos dosis. Hay que dosificar los niveles plasmáticos de la droga y tratar de mantenerlos entre 100 mg/mL y 200 mg/mL; si no hay respuesta al tratamiento dentro de los primeros tres a cuatro meses, debe suspenderse. La necesidad de mantener el tratamiento largo tiempo (seis meses, un año o más) en caso de respuesta, obliga a disminuir la dosis lo más posible para evitar la nefrotoxicidad de esta y al seguimiento con biopsia renal percutánea cada 18 a 24 meses.

Por último, deben tenerse en cuenta los numerosos efectos secundarios de los esteroides y los inmunosupresores y valorar el riesgo-beneficio de su uso en cada paciente, individualmente.

69

Infecciones urinarias

La infección del tracto urinario es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la práctica médica diaria, que provoca una diversidad de síndromes, con un comportamiento clínico, terapéutico y pronóstico que tiene variadas características atendiendo a los grupos de edad, sexo, estados asociados y a factores de riesgo relacionados con hábitos de las personas, fundamentalmente en las mujeres, que en 50 % la presentan a lo largo de su vida, a partir del inicio de las relaciones sexuales, el uso de espermicidas o de diafragma, los embarazos y con el incremento de la edad, se estima que el 25 % presentan una recurrencia al año y que el 2,6 % tiene una segunda recurrencia.

La infección del tracto urinario es poco frecuente en el sexo masculino, excepto durante el primer año de vida y a partir de los 50 años, por la patología prostática. En varones jóvenes se ha asociado con la homosexualidad, conservación del prepucio, relaciones sexuales con mujeres colonizadas por uropatógenos o la inmunosupresión.

El tracto urinario es estéril y solo en la uretra anterior es posible encontrar una flora variable cualitativa y cuantitativamente según la edad, sexo y otros factores.

La uretra masculina está colonizada por estafilococos, estreptococos y bacilos difteroides; son raras las enterobacterias, aunque sí frecuentes en el prepucio de los niños pequeños. La secreción prostática es estéril, pero puede contaminarse al atravesar la uretra. La flora bacteriana de la uretra femenina, vagina y vestíbulo vaginal presenta lactobacilos (100 000 col/mL), estafilococos (100 col/mL a 10 000 col/mL), estreptococos y difteroides; la colonización por enterobacterias (normalmente entre 10 col/mL y 1000 col/mL) es rara y de naturaleza transitoria.

De acuerdo con los criterios de Kass, se considera que hay infección en el tracto urinario cuando se encuentran 100 000 col/mL de orina o más de un germen; sin embargo, en la actualidad nuevas experiencias han hecho recomendable hacer variaciones a criterios tan rígidos, y en ocasiones cuando existe un obstáculo al libre flujo de la orina, se encuentran infecciones renales con urocultivos negativos.

Definiciones

La infección urinaria se define como la colonización y multiplicación de microorganismo, habitualmente bacterias en el aparato urinario, se incluye desde la uretra hasta los riñones y la próstata, con o sin síntomas asociados:

– Pielonefritis: la infección afecta al riñón y la pelvis renal, cistitis si la infección es en la vejiga urinaria, uretritis si afecta a la uretra y prostatitis si la infección se localiza en la próstata.
– Bacteriuria significativa: el número de unidades formadores de colonia en la orina es mayor que 10^5; y se expresa como UFC/mL, en orinas recién emitidas. En grupos poblacionales puede variar:
  • Mayor o igual que 10^3 uropatógenos/mL de orina de la mitad de la micción en la cistitis aguda no complicada en mujeres.
  • Mayor o igual que 10^4 uropatógenos/mL de orina de la mitad de la micción en la pielonefritis aguda no complicada en mujeres.
  • Mayor o igual que 10^5 uropatógenos/mL de orina de la mitad de la micción en mujeres o 10^4 uropatógenos/mL de orina de mitad de la micción en varones (o en orina recogida directamente del catéter en mujeres) con infección del tracto urinario complicadas.
  • En una muestra obtenida por punción vesical suprapúbica, cualquier recuento bacteriano es significativo.
– Bacteriuria asintomática: la presencia en dos urocultivos realizados con más de 24 h de separación de mayor o igual que 10^5 uropatógenos/mL de la misma cepa bacteriana en pacientes sin síntomas urinarios.
– Piuria: presencia de 10 leucocitos por campo a gran aumento (x400) en el sedimento de orina centrifugada o por milímetro cúbico de orina no centrifugada. Para la exploración habitual también pueden emplearse tiras reactivas con esterasa leucocítica, que es menos sensible para identificar la piuria que el estudio microscópico, pero es una alternativa cuando no se dispone de esta prueba. Hay que considerar la posibilidad de falsos negativos en el embarazo, toma de diuréticos, infección del tracto urinario causada por gérmenes no productores de nitritos. Existen tiras comerciales que permiten detectar simultáneamente piuria y bacteriuria con un valor predictivo positivo del 66 % y negativo del 80 % a 98,5 %.

Clasificación

Son múltiples las clasificaciones descritas de las infecciones urinarias, pero es muy útil la división en dos categorías anatómicas de acuerdo con su localización: altas donde están tomados el parénquima y la pelvis renal (pielonefritis) y bajas cuando la afectación es fundamentalmente vesical (uretritis, cistitis, prostatitis y cistouretritis), si bien en este último caso la infección tiende a ascender al riñón.

Las infecciones del tracto urinario bajas y altas pueden coexistir y hasta en 30 % de los casos superponerse, lo que ha hecho que algunos autores no utilicen esta clasificación. En las

infecciones altas y en las prostatitis hay invasión tisular lo que conlleva un manejo distinto con un tratamiento más prolongado.

Según su forma de comienzo pueden ser agudas y crónicas.

The Food and Drug Administration ha recomendado clasificarlas en no complicadas, complicadas y recurrentes. Se considera *complicada* a todas las infecciones urinarias en el hombre y las que se asocian a alteraciones funcionales o estructurales de la vía urinaria o con enfermedades asociadas que facilitan, mantienen y condicionan esta, dificultando la acción de los antibióticos, como la urolitiaisis, la diabetes mellitus y la inmunosupresión, entre otras; es *no complicada* cuando transcurre en un aparato urinario normal, por regla general son las infección urinaria del tracto inferior (cistitis/uretritis). Se incluyen en este grupo las infecciones del tracto urinario en la mujer con riesgo mínimo de invasión tisular y con buena respuesta a un tratamiento corto (tres días), pero también puede aparecer en varones más jóvenes que tienen relaciones anales sin protegerse, relaciones sin protección con una mujer cuya vagina está colonizada con uropatógenos o sida. Las *recurrentes* tienen lugar tanto en las no complicadas como en las complicadas y se caracterizan por periodos asintomáticos, o infecciones que se repiten más de tres veces al año; a su vez pueden clasificarse como *recidiva* (recurrencia con la misma cepa), *reinfección* (recurrencia con bacteria diferente a la previa), *persistencia bacteriana* (la que se mantiene sin lograr la esterilidad del tracto urinario durante y después del tratamiento) y *superinfección* (cuando se aísla un microorganismo adicional durante el tratamiento antibiótico). Las *infecciones recidivantes* por la misma cepa que se manifiestan a las dos semanas de interrumpir el tratamiento son consecuencia de una infección renal o prostática no curada (recidiva) o de una colonización vaginal o intestinal persistente que ocasiona la reinfección rápida de la vejiga.

Pielonefritis aguda

Concepto

La pielonefritis aguda es la lesión renal que resulta de la colonización bacteriana del parénquima renal, cálices y pelvis.

Etiología

Hay que considerar dos factores: el huésped y los gérmenes infectantes.

Huésped

Los lactantes y en especial los del sexo femenino, desarrollan con alguna frecuencia brotes de pielonefritis; parece que la contaminación de los genitales con las heces fecales favorece el desarrollo de las infecciones urinarias en estos casos.

Entre los 20 y 40 años de edad la frecuencia de la enfermedad en el hombre y la mujer es de 1:10, lo que se explica por la cortedad de la uretra femenina, los traumatismos que esta sufre durante el coito y el parto, la estasis urinaria que ocurre durante el embarazo y la fácil contaminación por las heces y las secreciones vulvovaginales.

Las obstrucciones de las vías urinarias a cualquier nivel que ocurran, sean mecánicas o funcionales, constituyen un factor importantísimo de desarrollo y paso a la recurrencia y cronicidad de una pielonefritis. La estrechez uretral, la fibrosis periuretral, la próstata adenomatosa y el reflujo vesicoureteral son procesos que provocan estasis urinaria y favorecen la colonización de los gérmenes en las vías urinarias.

Existen otros factores del huésped que normalmente son mecanismos de defensa contra la colonización bacteriana del tracto urinario, que de estar alterados incrementan la susceptibilidad de este a las infecciones, como son la flora normal periuretral (inhibe el crecimiento y adherencia de los gérmenes), el mecanismo de vaciamiento vesical frecuente que impide la multiplicación bacteriana; la presencia de la proteína Tamm-Horsfall, que previene contra la adherencia de las bacterias; el pH ácido en la orina y la vagina, y la integridad de la mucosa vesical.

Gérmenes

La mayoría de las infecciones del tracto urinario son causadas por bacilos aerobios gramnegativos, que constituyen parte de la flora microbiana normal del intestino. El microorgamismo más frecuente es *Escherichia coli*, que representa alrededor del 80 % o más de las infecciones urinarias; *Klebsiella pneumoniae*, diferentes especies de proteus y los enterococos siguen en orden de frecuencia. Los organismos grampositivos, estreptococos y estafilococos piógenos son menos frecuentes. En pacientes hospitalizados la proporción de *Escherichia coli* desciende a un 40 % o 50 % y aumenta la de enterobacter, serratia, *Morganella morgani*, pseudomonas, acinetobacter y levaduras (la más frecuente es la *Candida albicans*).

Si el paciente está inmunosuprimido, gérmenes como las aeromonas, *Corynebacterium*, *Mycobacterium* y hongos pueden ser responsables de la infección.

Está ampliamente demostrado que no todas las bacterias tienen igual capacidad para provocar una infección del tracto urinario, y que la virulencia del germen es un factor importante en la patogénesis de la infección, pero la ocurrencia de esta está determinada por la confrontación entre los mecanismos de defensa del huésped y los factores que facilitan la virulencia del germen, entre estos últimos casos se encuentran:

- La producción de ureasa, que promueve la formación de los cálculos.
- La adherencia bacteriana al urotelio la cual se realiza a través de los pili o fimbrias o pelos que contiene la *Escherichia coli*. Las adhesinas expresadas en los pili y los receptores, son componentes de carbohidratos específicos de glucolípidos o glicoproteínas, que se expresan en la superficie celular uroepitelial.
- La presencia de antígeno O (somático o de superficie celular) en las cepas lisas de *Escherichia coli*, que la hacen más resistentes a la fagocitosis.
- La producción de adhesinas y hemolisinas por las bacterias, que incrementa la persistencia de estas con un mayor índice de adherencia y de daño de las células del epitelio del tracto urinario.

Etiología

En la patogénesis de la pielonefritis aguda se han propuesto dos vías fundamentales: la hematógena, con afectación del riñón durante la evolución de una bacteriemia hematógena; es responsable de menos del 3 % de las pielonefritis y los organismos que reconocen esta vía son *Stafilococcus aureus*, diversas especies de salmonellas, *Pseudomona aeruginosa* y las especies de candidas.

Más del 95 % de las infecciones urinarias ocurren siguiendo la vía ascendente, sin duda alguna la más aceptada por los investigadores. Los gérmenes llegan al riñón proveniente de la vejiga infectada, la que a su vez recibe las bacterias desde la uretra y vías genitourinarias en la mujer, y desde la próstata y uretra en el hombre, y colonizan en más o menos 6 h el parénquima renal, lo que provoca una pielonefritis aguda. Las bacterias se multiplican y duplican cada 20 min en la vejiga, el epitelio tubular es todavía normal a las 24 h. Los gérmenes liberan endotoxinas, se activan los macrófagos, linfocitos y otras células que liberan citoquinas e inducen la producción de óxido nítrico. A las 48 h ocurre la infiltración de polimorfonucleares que infiltran los túbulos y se manifiestan fenómenos de destrucción bacteriana y lesión tisular. Cuando el germen llega al parénquima renal provoca una alta

PROHIBIDA SU VENTA

respuesta celular y humoral. Las células inflamatorias liberan radicales libres de oxígeno y enzimas esenciales para la destrucción de bacterias, pero también dañan al tejido renal (cicatrices).

El hecho de que los gérmenes encontrados en esta afección residan habitualmente en el intestino, la mayor incidencia en la mujer, cuya uretra es más corta que la del hombre, así como una serie de trabajos en que se pone de manifiesto la importancia de la higiene meticulosa genital femenina en el control de las infecciones urinarias, son elementos que apuntan a favor de la vías ascendente como responsable de la mayoría de los casos de pielonefritis.

La *Escherichia coli*, principalmente los serotipos O4 y O6, es el patógeno más común del tracto urinario; esta bacteria posee factores de virulencia que incluyen los antígenos H, O y K, y fimbrias mediadoras de la adherencia a las células uroteliales. Las fimbrias o pilis son filamentos proteicos que reconocen receptores específicos en las células uroteliales y están presentes en más del 90 % de los colibacilos que causan pielonefritis; luego las endotoxinas por esta producidas disminuyen la motilidad uretral y contribuyen con el proceso morboso. Una vez el germen en el riñón, encuentra otros factores propicios para su desarrollo; el tejido renal, particularmente la médula, presenta mayor susceptibilidad a las infecciones por su pobreza en riego sanguíneo y tejido reticuloendotelial; la movilización de los granulocitos en la médula no es muy rápida y hay una actividad anticomplemento debido a factores físicoquímicos locales, como la hiperosmolaridad medular, que inhibe el poder bactericida del suero y crea condiciones favorables para el crecimiento bacteriano.

Anatomía patológica

Aspectos macroscópicos

La pielonefritis aguda no complicada no causa la muerte. En casos examinados y experimentos en animales se ha encontrado congestión venosa e inflamación de los cálices y pelvis, la que contenía orina purulenta y a veces teñida de sangre; en las zonas de inflamación aguda se pueden encontrar pequeños abscesos que rara vez se rompen hacia el área perinefrítica, diseminados por la zona cortical, y otros de forma lineal situados en la médula; se encuentran, además, abscesos en cuña con la base dirigida hacia la corteza y el vértice hacia la médula.

Aspectos microscópicos

Se observan microabscesos en el parénquima renal, con acumulación de polimorfonucleares que pueden estar dentro y fuera de la luz tubular en toda su longitud y alrededor del glomérulo. Este último muestra los cambios de una glomerulitis; el proceso tiende a permanecer limitado dentro del segmento de tejido renal afectado originalmente.

Cuadro clínico

Los síntomas en general se presentan con suma rapidez en unas cuantas horas o en un día y son bastante característicos: escalofríos con temblores, fiebre elevada de 39 ºC a 41 ºC, seguida de sudoración profusa unas horas después de instalada o mantenida con escasa remitencia. La cefalea con fotofobia muy molesta está presente en la mayoría de los casos. El dolor dorsal o en ambas fosas lumbares es de intensidad variable, sordo, mantenido (con sensibilidad exquisita a la percusión del ángulo costo vertebral), debido a la distensión de la cápsula renal causada por el edema intersticial provocado por la infección; se alivia poco con el reposo. Algunos pacientes aquejan también dolor en la región suprapúbica.

Los síntomas urinarios generalmente presentes consisten en orinas turbias, disuria, polaquiuria y tenesmo de grado variable según el componente bajo de la infección, y en ocasiones hematuria. A menudo se acompaña también de taquicardia, malestar, náuseas, vómitos, diarreas y cólicos abdominales. En los niños menores de cinco años suelen haber síntomas que no guardan relación directa con las vías urinarias, como convulsiones tonicoclónicas generalizadas que se deben al ascenso de la temperatura, dolor abdominal y llanto con la micción.

En los ancianos postrados, crónicamente enfermos, hiponutridos, la pielonefritis se acompaña por lo común de un estado de choque.

En el examen físico solo aporta interés el dolor en las fosas lumbares y puntos pielorrenoureterales.

Exámenes complementarios

Hemograma completo

Generalmente se encuentra leucocitosis y desviación hacia la izquierda.

Eritrosedimentación

Hay aumento de la eritrosedimentación globular.

Orina

Hay piuria (mayor o igual que 10 leucocitos/µL en orina del chorro medio y determinada en una cámara de recuento), que es un indicador de infección urinaria en los pacientes sintomáticos. Se demuestra piuria en casi todas las infecciones bacterianas agudas y su ausencia pone en duda el diagnóstico. Las pruebas con tira reactiva también se utilizan de forma habitual. La prueba de esterasa leucocitaria es muy específica para la presencia de 10 leucocitos/µL, pero es menos sensible que el estudio microscópico para identificar la piuria, esta constituye una alternativa de gran utilidad cuando no se dispone de esa prueba. Son frecuentes la albuminuria y la cilindruria (cilindros leucocitarios, epiteliales y granulosos). Se puede encontrar hematuria microscópica en el 50 % de los casos, pero no es frecuente la hematuria macroscópica. La detección de bacterias en el estudio microscópico de la orina es un signo evidente de infección, aunque la ausencia de bacterias detectables al microscopio no descarta el diagnóstico. La bacteriuria se puede detectar por medio del estudio de nitritos que las enterobacterias producen a partir de nitratos. La piuria en ausencia de bacteriuria (piuria estéril) indica infección por una bacteria poco común como *Mycobacterium tuberculosis* o por hongos.

Urea y creatinina

Son por lo general normales, excepto cuando hay una afección renal previa o factores prerrenales.

Conteo de Addis

Tiene valor en el seguimiento de la convalecencia; la albuminuria es inferior a 3 g/L, las cifras de leucocitos habitualmente superiores a 100 000/min y hay más de 3 cilindros/min.

Urocultivo

Permite identificar el germen causal y su sensibilidad a los antibióticos. Siempre debe tomarse una muestra de orina antes de iniciar el tratamiento y se evitar el cateterismo vesical; la muestra adquirida de la porción media de la micción, directamente en un frasco estéril de boca ancha, y previa limpieza y desinfección del meato y los genitales externos en caso de tratarse de una mujer, tiene el mismo valor que la obtenida por sonda. La orina se debe cultivar lo más pronto posible o almacenarse a 4 ºC si se espera una demora mayor que 10 min.

Los cultivos se recomiendan cuando hay síntomas sugestivos, pero el análisis de orina no es diagnóstico; para las infección urinaria complicadas, o infección urinaria recurrente, pacientes de más de 65 años, y quizás lo que presenten síntomas de pielonefritis.

El conteo de gérmenes adquiere valor diagnóstico de infección urinaria en las mujeres cuando es superior a 100 000 col/mL de orina y en los varones cuando es de 10^4 col/mL.

En las mujeres de edad avanzada y en las que tienen sangrado vaginal o flujo vaginal, se debe obtener la muestra mediante sonda, considerándose significativo de 10^3 col/mL.

La muestra para el urocultivo se toma preferiblemente de la primera micción de la mañana, porque al permanecer en la vejiga durante la noche, la orina alcanza condiciones favorecedoras de la multiplicación bacteriana, lo que facilita el crecimiento de los gérmenes en los caldos de cultivo. Otra precaución que debe tomarse es la de sembrar la muestra lo más rápido posible, pues el conteo es capaz de falsearse por proliferación bacteriana en la orina recogida y dejada en la temperatura ambiente; de no sembrarse en el transcurso de 1 h, se guarda a 4 ºC no más de 24 h.

Tinción de Gram en la orina

Puede ayudar en la selección del antibiótico que se va a usar.

Ecocardiografía renal

Es recomendable hacer ultrasonido diagnóstico a todos los pacientes de ambos sexos y de cualquier edad desde el primer episodio; permite conocer el tamaño renal y si existen dilataciones de sus cavidades por un factor obstructivo.

Tomografía computarizada abdominal con contraste

Es más sensible que la ecografía para identificar abscesos de pequeño tamaño (menos que 2 cm de diámetro) y áreas de nefritis focal aguda.

Urograma descendente/cistografía miccional

Solo tiene indicaciones en los casos agudos que no responden a las medidas terapéuticas correctamente indicadas y en los niños menores de cinco años para la detección temprana de anomalías del tracto urinario, principalmente el reflujo vesicoureteral. La práctica de la urografía se ha de intentar retrasar hasta dos a cuatro semanas después del episodio agudo de pielonefritis.

Diagnóstico

El diagnóstico resulta por lo general fácil cuando el cuadro clínico es típico; los exámenes complementarios mencionados, y sobre todo el urocultivo, son concluyentes. A veces los síntomas y signos son poco aparentes y el estado del paciente no le permite expresar los síntomas que aqueja. En estos casos, un urocultivo positivo con o sin orina patológica debe tomarse en consideración, principalmente si no se demuestra otra localización del proceso infeccioso; si hay antecedentes de cateterismo vesical, o encamamiento prolongado, el diagnóstico de pielonefritis cobra fuerzas.

Son tres los criterios sobre los que se basa fuertemente el diagnóstico de una pielonefritis aguda: el clínico, dado por las manifestaciones clínicas, el microbiológico (urocultivo positivo) y el que tiene en cuenta el sedimento urinario con presencia de piuria, o bacteriuria; dos de estos criterios confirman el diagnóstico.

En ocasiones los procesos abdominales agudos, principalmente la apendicitis retrocecal o pelviana, se acompañan de síntomas que hacen pensar en una infección de las vías urinarias; esta situación, que pone a prueba la pericia del médico, necesita de una historia cuidadosa del comienzo de los síntomas, búsqueda meticulosa de signos peritoneales y disociación de la temperatura axilar y rectal, si no quiere cometerse un grave error.

Por lo general, con una buena historia clínica se encuentra la orientación necesaria para resolver las dudas diagnósticas mediante los exámenes complementarios adecuados.

Complicaciones, evolución y pronóstico

La pielonefritis aguda generalmente evoluciona hacia la desaparición de los síntomas. Con el tratamiento adecuado y sin enfermedad renal o afección urológica complicante (estasis y obstrucción urinaria), suele evolucionar sin provocar daño renal permanente; las complicaciones son raras cuando no hay obstrucción, y las más importantes son el choque séptico, que es la más grave, pionefrosis, abscesos renales y perinefríticos y la necrosis papilar, frecuente en los diabéticos.

La persistencia de fiebre y leucocitosis sugiere la presencia de obstrucción del flujo de la orina por cálculos u otros medios mecánicos que deben ser detectados por un examen urológico completo para su corrección, si fuera posible.

En mujeres sin obstrucción, la recurrencia se debe a reinfección con una nueva cepa bacteriana; el examen de vigilancia frecuente de la orina del paciente es esencial para el tratamiento.

El pronóstico de una pielonefritis aguda depende de las condiciones generales del paciente (enfermedades previas y locales de sus vías urinarias). La enfermedad puede curar sin secuelas, conducir la muerte o pasar a la cronicidad.

La mayor parte de las infecciones urinarias presentan una morbilidad limitada y una buena respuesta a la terapéutica; sin embargo, infecciones inocuas en pacientes de alto riesgo como niños, mujeres embarazadas o portadores de catéteres pueden tener una alta morbilidad. Del mismo modo, las infecciones causadas por bacterias virulentas o en pacientes inmunocomprometidos o en un aparato urinario patológico, con frecuencia son difíciles de tratar y están asociadas a graves complicaciones.

Tratamiento

Tratamiento profiláctico en la mujer

Medidas tendientes a conservar el mucus uretral protector y evitar la colonización y adherencia de enterobacterias de origen fecal en el introito vaginal:

- Evitar lavados repetidos del introito vaginal después de las micciones.
- Aseo anal frecuente y separado del genital.
- Uso correcto de la almohadilla sanitaria durante la menstruación.
- Evitar coito contra natura.

En mujeres que han tenido tres infecciones urinarias en un año:

- Micción después del acto sexual y evitar el empleo de diafragmas.
- Beber zumo de arándano disminuye la piuria y la bacteriuria.

Si lo anterior no es suficiente, se indica profilaxis antimicrobiana por vía oral a bajas dosis:

- Trimetropin-sulfametoxazol: 40/200 mg una vez al día o tres veces a la semana.
- Nitrofurantoína: 50 mg o 100 mg una vez al día.
- Una fluoroquinolona.

Puede ser útil trimetropin-sulfametoxazol o una fluoroquinolona poscoital.

Si las infecciones urinarias recaen después de seis meses con este tratamiento, debe restituirse la profilaxis durante dos o tres años.

Si se utilizan fluoroquinolona, la mujer debe hacer una eficaz anticoncepción debido al daño que puede provocar al feto.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Pielonefritis aguda no complicada en mujeres, sin criterio de gravedad

Si la paciente es capaz de cumplir las indicaciones del médico, es joven con una infección adquirida ambulatoriamente y no presenta náuseas ni vómitos, ni signos de deshidratación y sin complicaciones, enfermedades asociadas, o subyacentes conocidas o sospechadas o evidencia de cuadro séptico, se puede indicar tratamiento ambulatorio con antimicrobianos vía oral, con el objetivo de erradicar la infección, evitar las recurrencias y la lesión renal persistente.

Al escoger el antibiótico se deben tener en cuenta una serie de características que lo hacen ideal para tratar la pielonefritis, como:

- Conocer los patrones de sensibilidad locales, dada la aparición de resistencias de los uropatógenos habituales a diferentes antimicrobianos de uso común en el tratamiento de la infección del tracto urinario.
- Tener actividad contra gérmenes grampositivos y gramnegativos.
- Alcanzar una alta concentración en la orina.
- Poseer una vida media larga para mayor intervalo entre las dosis.
- Tener poco o ningún efecto colateral.
- Ser de bajo costo.
- No ofrecer peligro durante el embarazo y tener mínimos efectos sobre la flora normal de la vagina y la uretra.

En los casos en que no se haya utilizado antibioticoterapia previa y la tasa de resistencia a las fluorquinolonas sea menor que el 10 % se indica quinolonas por vía oral de siete a 10 días (si se desea, dosis inicial intravenosa):

- Ciprofloxacina: 500 mg cada 12 h.
- Ofloxacina: 200 mg a 300 mg cada 12 h.
- Lomefloxacina: 400 mg/día.
- Enoxacino: 400 mg cada 12 h
- Gatifloxacina: 400 mg/día.
- Levofloxacina: 200 mg cada 12 h.
- Moxifloxacina: 400 mg/día.

No deben usarse en el embarazo por las potencialidades de provocar daño fetal.

En caso de tratamiento previo o tasa de resistencia a las fluoroquinolona mayor que 10 %, está indicado una dosis intravenosa de ceftriaxona (1 g) o gentamicina (3 mg/kg a 5 mg/kg) intravenosa durante 12 h a 24 h seguida de trimetropin-sulfametoxazol (fórmula compuesta con 80 mg y 400 mg, respectivamente), cuatro a ocho tabletas diarias (dos a cuatro tabletas cada 12 h oral durante 14 días, no usar en el embarazo) o amoxicilina-clavulánico (500/125 mg/8 h, durante14 días) o cefuroxima (500 mg/12h) o cefixima (400 mg/24h, durante 10 días).

Pielonefritis aguda no complicada y complicada con criterio de gravedad

Estos pacientes se ingresan, deben guardar reposo en cama, se le administran analgésicos y antipiréticos para combatir el malestar, la fiebre y el dolor si fuera muy intenso, es útil la aspirina en dosis de 2 g/día a 4 g/día.

La ingesta hídrica debe ser liberal y superior a 2 L/día y en caso de vómitos o cualquier otra circunstancia que impida o dificulte su ingestión, se administra por vía parenteral en cantidad de 3 000 mL en 24 h; con esta medida se pretende garantizar una diuresis de 1 500 mL o más por día.

Debe instituirse por vía parenteral el tratamiento antibiótico empírico contra los gérmenes urinarios sospechados, previa toma de las muestras necesarias para cultivos de orina y sangre, según oriente el cuadro clínico. La tinción de Gram en la orina puede ayudar en la selección del antibiótico empírico hasta obtener los resultados de los cultivos de orina, para establecer un tratamiento más selectivo y específico. Los antibióticos a seleccionar incluye quinolona, gentamicina, ampicilina, ceftriaxona o aztreonam, y además ticarcilina/ácido clavulánico o imipenem-cilastatina, en las pielonefritis aguda complicadas, que se mantiene hasta la mejoría; después, quinolona o cefalosporina o trimetropin-sulfametoxazol por vía oral, durante 14 días y hasta 21 días en las pielonefritis aguda no complicadas y complicadas respectivamente. La dosis recomendada es:

- Quinolonas:
  - Ciprofloxacina: 400 mg cada 12 h.
  - Ofloxacina: 400 mg cada 12 h.
  - Gatifloxacina: 400 mg/día.
  - Levofloxacina: 500 mg/día.
- Ampicilina: 1 g cada 6 h asociado a gentamicina, 1 mg/kg a 3 mg/kg o amikacina, 10 mg/kg o 15 mg/kg, cuando se sospecha un enterococo.
- Ceftriaxona: 1 g/día a 2 g/día.
- Aztreonam: 1 g cada 8 h a 12 h.
- Ticarcilina con clavulanato: 3,2 g cada 8 h.
- Imipenen con cilastatina: 250 mg a 500 mg cada 6 h a 8 h.

Si en el urocultivo con antibiograma se demuestra sensibilidad a la droga empleada y hay mejoría clínica ostensible, se mantiene el mismo tratamiento impuesto. De suceder lo contrario, que el paciente no mejora y hay sensibilidad del germen a otra droga, se hacen los cambios pertinentes. En caso de discordancia, es decir, una mejoría incuestionable, pero antibiograma con diferente sensibilidad, se continúa con el tratamiento inicial.

El tratamiento antibiótico se mantiene de 14 a 21 días; la terapéutica parenteral debe proseguirse hasta que el paciente esté estable y hayan pasado de 24 h a 48 h sin fiebre, para cambiar a los antibióticos orales y completar el tiempo de tratamiento, siempre evaluando cada caso en particular, sus antecedentes y los beneficios y riesgos. Tres días después de suspendido el tratamiento se realiza un nuevo urocultivo, que de ser positivo se repiten las medidas específicas durante otros 15 días y se realiza otro urocultivo en la misma forma; si fuera nuevamente positivo, se debe ordenar un urograma descendente. El fracaso de respuesta al tratamiento tras 48 h o 72 h después de instituido, exige una evaluación sonográfica y, si fuera necesario, radiológica profunda para identificar factores obstructivos (litiasis y anormalidades anatómicas) que puedan complicar o enlentecer la evolución e impedir una rápida respuesta a la terapéutica.

Mensualmente se hace un urocultivo, después de tres urocultivos consecutivos negativos, examen de orina y conteo de Addis normales, se considera al paciente curado.

Pielonefritis crónica

Concepto

Se define como pielonefritis crónica una inflamación del riñón, al inicio tubulointersticial, pero que secundariamente afecta a los vasos y los glomérulos, y da lugar a un riñón atrófico, pequeño, retraído, con un daño cicatrizal ostensible provocado y mantenido por gérmenes alojados en el parénquima renal.

Etiología

Prácticamente no se discute que la vía ascendente es la única responsable de la llegada y mantenimiento de microrganismos en el parénquima renal; en la mayoría de los pacientes con pielonefritis crónica la infección bacteriana se ha superpuesto a una anomalía anatómica del tracto urinario, a una obstrucción urinaria o, de manera más frecuente, en ausencia de una anormalidad del tracto urinario, a un reflujo vesicoureteral subyacente.

Se ha demostrado la importancia fisiopatogénica del reflujo vesicoureteral en el desarrollo y mantenimiento de la pielonefritis crónica. La acción de la hiperpresión retrógrada con reflujo

pielointersticial asociado a la sepsis, constituye el mecanismo que explica la formación de las cicatrices renales típicas de esta enfermedad; es por esto que se denomina *nefropatía de reflujo*. Este último puede ser consecuencia de una obstrucción del tracto urinario inferior o presentarse sin obstrucción, en cuyo caso se denomina *reflujo primario*.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

Los riñones son pequeños y presentan cicatrices superficiales en forma de U; la corteza está estrechada, hay áreas nodulares que corresponden a túbulos dilatados y la mucosa de la pelvis y de los cálices aparece congestiva.

Aspecto microscópico

Histológicamente los túbulos están dilatados y contienen material coloide en su interior, por lo que recuerdan el flóculo tiroideo, por eso su denominación de "campos estrumosos". Hay infiltración de células redondas (linfocitos, células plasmáticas) y tejido do fibroso que engloba a los túbulos en grado variable; las arteriolas y las arterias muestran cambios degenerativos de endarteritis crónica que a veces conducen a la trombosis; están presentes también los cambios vasculares de la hipertensión arterial. Al igual que en la variedad aguda, estas alteraciones son focales, en parches.

En ocasiones el cuadro histológico se enriquece con las modificaciones que le imprime la inflamación aguda, la que luego cede su paso a la fibrosis e infiltración de células redondas, con extensión del proceso a otras zonas.

Cuadro clínico

La pielonefritis crónica adopta en la práctica diversas formas clínicas, de las que la más importante y a la vez más frecuente es la relacionada con la infección, con ataques agudos recurrentes: fiebre, dolor lumbar, polaquiuria y bacteriuria, que en ocasiones puede ser asintomática; otra forma es la que evoluciona con hipertensión arterial, en la que tiene un valor extraordinario que la afectación renal sea unilateral por la posibilidad de solución quirúrgica.

Existe otra forma clínica que está relacionada con la extensión y localización de la lesión intrarrenal, con alteraciones resultantes de la afectación tubular, que incluyen la incapacidad para conservar el sodio, disminución de la capacidad de concentración urinaria y tendencia a la hipercalcemia y a la acidosis, que se traducen en un cuadro de insuficiencia renal crónica con poliuria, sed intensa, calambres y astenia marcada.

Exámenes complementarios

Los hallazgos de laboratorio son tan inesperados como los clínicos.

Orina

Tiene baja densidad; hay leucocituria, con cilindruria y albuminuria.

Conteo de Addis

La albuminuria es menor de 3 g/L, hay leucocituria superior a 100 000/min, microhematuria y cilindros leucocitarios; la cilindruria es superior a 3/min.

Filtrado glomerular

Se afecta poco hasta los estadios finales y siempre en desproporción en relación con la disfunción tubular.

Capacidad de concentración

Se altera precozmente y está disminuida.

Electrólitos en la sangre y orina

Generalmente hay hipocalcemia, pero en ocasiones se desarrolla un hiperparatiroidismo secundario que lleva los niveles de calcio a cifras normales o elevadas. La natriuria puede estar aumentada y provocar una nefritis perdedora de sal. Otras veces es la caliuria lo que se incrementa de forma exagerada por hiperaldosteronismo secundario y se constituye una nefritis perdedora de potasio.

Urocultivo

Es positivo en el 40 % o 50 % de los casos. Cuando se presenta un ataque agudo, permite la identificación del germen y la elección del antibiótico más efectivo.

Estudios radiológicos contrastados

Solo los estudios radiológicos demuestran las alteraciones anatómicas relativamente específicas utilizadas como criterios diagnósticos de una pielonefritis crónica: la presencia de cicatrización focal en la corteza y el ensanchamiento y la deformidad calicial subyacente. El riñón afectado es pequeño, atrófico, con muescas y abolladuras en la corteza, que está disminuida, hay diferencia de tamaño entre ambos órganos e hidronefrosis de diverso grado.

Biopsia renal

Tiene un valor limitado si no se valora con la clínica y los exámenes complementarios, principalmente los radiológicos.

pH urinario

Siempre tiende hacia los valores neutros o alcalinos; con una sobrecarga de ácido (cloruro de amonio), muchas veces el riñón pielonefrítico no logra un pH urinario inferior a 5,3, de lo que resulta una orina alcalina, es decir, una acidosis renal tubular.

Evolución, complicaciones y pronóstico

Están condicionados a los accidentes que la hipertensión arterial, en caso de evolucionar con esta, ocasione sobre los órganos diana (corazón, riñón y vasos sanguíneos), a las posibilidades de corrección quirúrgica de los factores predisponentes y al control que pueda ejercerse sobre la insuficiencia renal crónica una vez establecida y sobre las infecciones.

Tratamiento

El tratamiento va dirigido a suprimir la infección y prevenir su recurrencia. Se hace necesario corregir los factores anatómicos contribuyentes y tratar precozmente las complicaciones.

En general, la conducta terapéutica está en relación con el grado de insuficiencia renal, en caso de existir, que presente el paciente. Se reportan buenos resultados en el control de las infecciones con tratamiento antibiótico a largo plazo, de seis meses a dos años o más, en dosis única y baja a la hora de dormir.

El paciente debe ser chequeado mensualmente y las recidivas y superinfecciones tratadas de forma enérgica de acuerdo con la sensibilidad del germen en el antibiograma. Algunas formas clínicas de la pielonefritis crónica presentan alteraciones electrolíticas; el tratamiento debe ser el sustitutivo del electrólito en déficit.

70

Enfermedad renal crónica

La insuficiencia renal crónica es la pérdida lenta y progresiva de las funciones renales, de carácter irreversible, y la resultante final de un grupo de nefropatías. En ocasiones estas enfermedades tienen una base inmunitaria y el desarrollo de la afección se debe a la persistencia de estos mecanismos inmunológicos; en otros casos se postula la presencia de mecanismos autoinmunes secundarios iniciados en un tejido renal previamente alterado. Se ha demostrado, además, que la reducción de la masa renal provoca lesiones estructurales en las nefronas remanentes, que las lleva de manera progresiva hacia una esclerosis total. Su expresión clínica comprende síntomas de la enfermedad que la causó y manifestaciones propias de la pérdida de las funciones renales.

La insuficiencia renal crónica o disfunción renal crónica constituye una etapa de la enfermedad renal crónica, la que se clasifica según el grado de reducción de su función, mediante el índice de filtración glomerular y la creatinina sérica.

En relación con la enfermedad renal crónica (donde se encuentra incluida la insuficiencia o disfunción renal crónica) se han usado diferentes términos que muchas veces han conducido a confusión, por eso y con el objetivo de introducir una terminología uniforme, la *National Kidney Foundation* en el 2002 propuso una definición formal para la enfermedad renal crónica. Esta terminología ha permitido estandarizar las comunicaciones médicas tanto clínicas como epidemiológicas y también hacerlas más comprensibles a los pacientes. Además, facilita su detección precoz, evaluación y tratamiento, lo que permite establecer planes de acción según el estadio.

La *Kidney Disease Quality Outcome Initiative* de la *American Journal Kidney Disease* en el 2002 definió la enfermedad renal crónica de esta manera: filtrado glomerular menor que 60 mL/min/1,73 m^2 de superficie corporal en un periodo mayor o igual que tres meses, con o sin daño renal, o daño renal igualmente en un término mayor o igual que tres meses, definido como anormalidades funcionales o estructurales del riñón con índice de filtración glomerular normal y puestos de manifiesto indirectamente por marcadores de daño renal que incluye la presencia de proteinuria, otras anormalidades urinarias como la hematuria de causa renal o ecografía patológica de los riñones.

Etiología

La insuficiencia renal crónica puede deberse a enfermedades primarias y secundarias del riñón:

– Nefropatías primarias:
  - Glomerulopatías crónicas.
  - Nefritis intersticial crónica.
  - Nefropatías obstructivas.
  - Riñones poliquísticos.
  - Nefritis hereditaria (Alport).
  - Nefronoptisis (enfermedad quística medular).
  - Hipoplasia renal.
  - Tubulopatías crónicas congénitas.

– Nefropatías secundarias:
  - Hipertensión arterial.
  - Diabetes mellitus.
  - Lupus eritematoso diseminado.
  - Angeítis.
  - Amiloidosis primaria y secundaria.
  - Nefropatías producidas por drogas.
  - Púrpura trombocitopénica trombótica.
  - Hiperparatiroidismo primario.
  - Cistinosis, oxalosis.
  - Anemia drepanocítica.
  - Nefropatía por virus de inmunodeficiencia humana.

Epidemiología

Estudios epidemiológicos actualizados en Cuba coinciden con otros en Estados Unidos, Latinoamérica y España, donde son cuatro las enfermedades que con mayor frecuencia provocan daño renal: diabetes mellitus, hipertensión arterial, glomerulopatías crónicas y riñones poliquísticos. El predominio de una u otra varía en dependencia del país e incluso del área poblacional estudiada, lo que está en relación con la raza. Aunque por lo general es la diabetes mellitus la que predomina en todos los estudios epidemiológicos, lo que se explica por el aumento marcado de esta enfermedad en el mundo.

En Cuba, debido a la atención médica existente y a los programas de salud establecidos con el médico de la familia, se ha logrado la dispensarización de un grupo de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, lo que permite que se realice un adecuado control y seguimiento de estos pacientes, se lleve a cabo un mejor tratamiento y, por tanto, se prevenga el daño renal. Por otro lado, si se ha establecido el daño renal, se pueden instituir medidas terapéuticas adecuadas para evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad.

Se estima que la enfermedad renal crónica estará incluida dentro de las principales causas de discapacidad para el 2020 según la Organización Mundial de la Salud, formando parte actualmente de las principales causas de muerte, dentro del grupo de enfermedades crónicas no comunicables.

Los estudios epidemiológicos en la población general adulta demuestran que aproximadamente entre 8 % a 10 % tienen algún

daño en el riñón, evidenciado por proteinuria o microalbuminuria y si se incluye la hematuria puede incrementarse hasta 18 %. En Cuba el comportamiento es similar. Estudios estadísticos a nivel mundial aseveran que aproximadamente 2 millones de pacientes se encuentran bajo tratamiento dialítico (hemodiálisis y diálisis peritoneal) incluyendo a los trasplantados con función renal.

En los países desarrollados la tasa de prevalencia es aproximadamente de 500 pacientes por millón de población a 1 400 pacientes por millón de población y la incidencia de 300 pacientes por millón de población a 340 pacientes por millón de población incrementándose alrededor de un 10 % anualmente.

Específicamente en Latinoamérica la prevalencia es de 447 pacientes por millón de población y la incidencia de 147 pacientes por millón de población, variando estas cifras entre los diferentes países como, por ejemplo, en Puerto Rico que se plantea una prevalencia de 1026 pacientes por millón de población y en Bolivia 63 pacientes por millón de población.

Actualmente en Estados Unidos se evidenció un aumento de la prevalencia de la enfermedad renal crónica al 40 % en relación al periodo comprendido entre 1988 a 1994 principalmente en los estadios 3 a 5, lo que implica una afectación del 13,5 % a 15,8 % de la población general, situación que también afecta a países como Australia, Asia, y Europa. La incidencia anualmente se encuentra alrededor de los 350 pacientes por millón de población.

En España la incidencia actual de la enfermedad renal crónica en la población general es de 129 pacientes por millón de población y su prevalencia según los diferentes estudios realizados y el método utilizado está entre 7,5 % y 18,4 %.

Como se ha señalado por evidencia científica la enfermedad renal crónica aumenta con la edad, por lo que estudios epidemiológicos realizados en España concuerdan en que de 20 a 39 años se afecta alrededor de 0,10 % de la población, de 40 a 64 años el 3,3 % y más de 64 años el 21,4 %. En cuanto a Cuba, el comportamiento es similar, la prevalencia oscila en 225 pacientes por millón de habitantes. En cuanto a la incidencia, no es muy bien conocida.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

Las piezas obtenidas de nefrectomías realizadas en pacientes que recibieron un trasplante renal, permitieron a Heptinstall crear el término de riñón en estadio terminal. Se trata de riñones que desde el punto de vista macroscópico son muy pequeños y usualmente pesan entre 80 g y 90 g; al corte no se puede apreciar el límite entre la corteza y la médula.

Aspecto microscópico

Cuando la insuficiencia renal crónica es reciente, el riñón presenta el aspecto histopatológico característico de la enfermedad que la originó. Si, por el contrario, se trata de un paciente con insuficiencia renal muy avanzada, entonces los hallazgos anatomopatológicos no permiten establecer en la mayoría de los casos qué tipo de dolencia ocasionó la merma de las funciones renales. En el examen con el microscopio óptico, los glomérulos aparecen totalmente esclerosados y los túbulos atróficos, y existe un marcado aumento del tejido conectivo. Se puede observar un infiltrado inflamatorio de células redondas (linfoplasmocitarias).

Fisiopatología

Las funciones del riñón son múltiples y, entre estas, la de eliminar las sustancias de desecho quizás sea la menos significativa. Existen otras de extrema importancia como son la del control de la homeostasis, la regulación de la tensión arterial y la función para la liberación de hormonas, como la eritropoyetina, metabolitos activos de la vitamina D, como lo es la 1,25-(OH)2 colecalciferol, prostaglandinas, entre otras, capacidades que se van perdiendo a medida que va disminuye la función renal, o sea, la tasa de filtración glomerular; sin embargo, la reducción de estas funciones solo comienza a hacerse evidente cuando la filtración glomerular ha descendido por debajo de 30 mL/min, y es totalmente manifiesta cuando dicha filtración cae por debajo de 15 mL/min.

Cuando ocurre una agresión al riñón, ya sea inmunológica o no, se daña la nefrona, que es la estructura anatomofuncional del órgano; tiene lugar entonces un proceso de adaptación secundario a la reducción del número de nefronas, lo que conduce a alteraciones en la estructura y función del glomérulo y de los túbulos. En el primero, por un aumento del índice de filtración glomerular y alteraciones del flujo renal en esta estructura, que no es más que la hiperfiltración e hipoperfusión glomerular; aquí, el candidato más promisorio entre las hormonas vasomotoras, después de la reducción del número de nefronas, es el péptido atrial natriurético, que contribuye a la elevación del índice de filtración glomerular de la nefrona remanente. En los segundos, que concierne a la alteración en la estructura y función de los túbulos, ocurre un mecanismo de hipertrofia renal compensadora que consiste en cambios bioquímicos y presencia de factores de crecimiento (hormona renotrófica). Según la hipótesis de las nefronas que se adaptan de modo significativo en la evolución de la uremia crónica, se logra mantener así el balance glomerulotubular hasta etapas avanzadas de la enfermedad. De esa forma tiene lugar un aumento en la excreción de sodio y con esto la regulación del volumen del espacio extracelular, así como un incremento en la excreción de agua y, en consecuencia, la regulación de la tonicidad del líquido corporal.

Todos estos mecanismos de adaptación secundarios a la reducción del número de nefronas, tienen un precio biológico final, que no es más que el deterioro de las nefronas remanentes adaptadas, con el consiguiente daño glomerular y tubulointersticial, que contribuye a la progresión de la insuficiencia renal.

De acuerdo con lo explicado anteriormente, se deduce que por los mecanismos de adaptación de las nefronas (según hipótesis de Bricker), se logra eliminar la carga de catabolitos proteicos por un lado, y por otro se reajusta el metabolismo del sodio, potasio y agua, mecanismo que se va perdiendo en periodos avanzados de la enfermedad. A pesar de esto, la capacidad de concentración de la orina se pierde en etapas tempranas, razón por la que aparece la poliuria isosmótica.

Cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 30 mL/min, estos mecanismos de compensación comienzan a fracasar, el equilibrio homeostático se torna cada vez más precario y entonces se hace más evidente la retención de azoados, así como la incapacidad de manejar el ion hidrógeno, lo que se expresa por una acidosis metabólica, ya que en esta fase la amoniogénesis y la acidificación de tampones se perturban por la reducción del número de nefronas.

Ya en esta etapa de la afección, el riñón no es capaz de mantener el equilibrio fosfocálcico por la incapacidad de sintetizar 1,25-(OH)2 colecalciferol, y comienzan a aparecer las manifestaciones propias de la hipocalcemia e hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario. También en este momento se hace más evidente la anemia, por la cada vez más deficiente producción de eritropoyetina, y aunque es el factor más importante, existen otros como el trastorno en la incorporación del hierro a la molécula de protoporfirina; en algunos pacientes se presenta, además, una anemia hemolítica microangiopática. Ya en pacientes en régimen dialítico se asocian otras causas, como la pérdida de folatos, hierro, vitamina B12 y de sangre en las máquinas, y en las extracciones para evaluación humoral.

La presencia de hipertensión arterial se explica por dos mecanismos fundamentalmente: el exceso de volumen por mal

manejo del agua y el sodio, y el de angiotensina y aldosterona, por la exagerada producción de renina. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina controlan con eficacia la hipertensión arterial en la insuficiencia renal crónica y pueden utilizarse en tanto la hipercaliemia no sea un problema.

Cuando el índice de filtración glomerular disminuye por debajo de 15 mL/min, los mecanismos de adaptación de la nefrona son ya casi imposibles; se agrava la anemia, se presenta la osteodistrofia renal, producto de los trastornos del fósforo y el calcio secundarios al déficit de metabolitos activos de la vitamina D, y se incrementa el hiperparatioidismo secundario. Es muy frecuente la retención hidrosalina, manifestada por la expansión del espacio extracelular (hipertensión arterial, edemas y estasis pulmonar) debido al mal manejo del agua y el sodio, que en algunos pacientes es más marcado que en otros y se nota por la presencia o no de diuresis residual, que muchas veces está relacionada con la etiología de la enfermedad renal crónica.

En esta fase también se agrava la acidosis metabólica crónica por la imposibilidad del riñón para manejar los iones hidrógeno y potasio, las concentraciones séricas de bicarbonato oscilan entre 12 mEq/L y 15 mEq/L, la brecha aniónica está aumentada y, aparejado a esto, ocurre una hipercaliemia, más marcada en los pacientes oligoanúricos.

La retención de sustancias tóxicas en esta fase, que reciben el nombre de *toxinas urémicas* y son el resultado del metabolismo de las proteínas (urea, guanidina y arginina) y del metabolismo bacteriano (toxinas exógenas ingeridas o sintetizadas por bacterias intestinales) y las responsables de las manifestaciones digestivas y dermatológicas, de los trastornos de la circulación de la sangre y de las manifestaciones de polineuropatía periférica.

La denominación de toxina urémica se remonta a muchos años atrás, responsabilizándose a la urea de efectos nocivos. Pero actualmente se ha evidenciado que esta por sí sola no es la responsable de la toxicidad, y se reconocen alrededor de 90 sustancias como toxinas urémicas, las cuales se clasifican en pequeñas (menor que 500 δ), medias (mayor que 500 δ) y moléculas pequeñas unidas a las proteínas (menor que 500 δ), y como ejemplos de muchos de estos compuestos están las guanidinas con acción neurotóxica, dimetilarginina, inhibidor endógeno de la sintetasa del óxido nítrico que por ende ocasiona la disminución de este potente vasodilatador provocando como consecuencia la disfunción endotelial. Otro es la homocisteína que se deriva de la desmetilación de la metionina, que en la insuficiencia renal crónica aumenta a medida que se va agrava la función renal, y la misma es tóxica para el endotelio vascular lo que favorece la proliferación de la fibra muscular lisa, la agregación plaquetaria y la trombosis.

La leptina es otra sustancia peptídica producida por los adipocitos que se acumula en la enfermedad renal y provoca disminución del apetito, aumenta la termogénesis, disminuye la grasa corporal y por ende el peso corporal, por lo que se ha sugerido ser la responsable de la anorexia y caquexia urémicas.

Al igual que en la diabetes mellitus, en la disfunción renal crónica hay acumulación de productos avanzados de la glicación que inducen la producción de citoquinas, apoptopsis de los polimorfonucleares, estimulación del estrés oxidativo y la inhibición de la sintetasa del óxido nítrico. Estos productos avanzados de la glicación se han localizados en la pared arteriolar de los pacientes urémicos y se han relacionado con disfunción endotelial y aterogénesis acelerada.

Se han detectado también niveles séricos elevados de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, las que interfieren con las funciones de los neutrófilos, inhibiendo la quimiotaxis y contribuyen de esa manera a una mayor susceptibilidad a las infecciones.

En el estadio avanzado de la enfermedad, en los pacientes en método dialítico se observa un incremento de la β2 microglobulina, que constituye el factor principal de la amiloidosis secundaria a la uremia.

En resumen, de forma sintetizada y a grandes rasgos se puede decir que el daño renal por diferentes vías progresa y conduce a la reducción de la masa nefronal y esto a la hipertensión intraglomerular que favorece al incremento de la filtración de las proteínas como albúmina, transferrina, IgG, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento insulínico 1, factores del complemento y angiotensina II y que constituye un índice de daño renal (Fig. 70.1).

La excreción anormal de proteínas por el glomérulo conduce a una reabsorción exagerada por los túbulos renales que favorece liberación de sustancias vasoactivas e inflamatorias a nivel del intersticio y otras como citoquinas y factores de crecimiento hístico, que estimulan la proliferación de fibroblastos, disparándose por ende el fenómeno de la fibrogénesis que conduce a la esclerosis renal (Fig. 70.2).

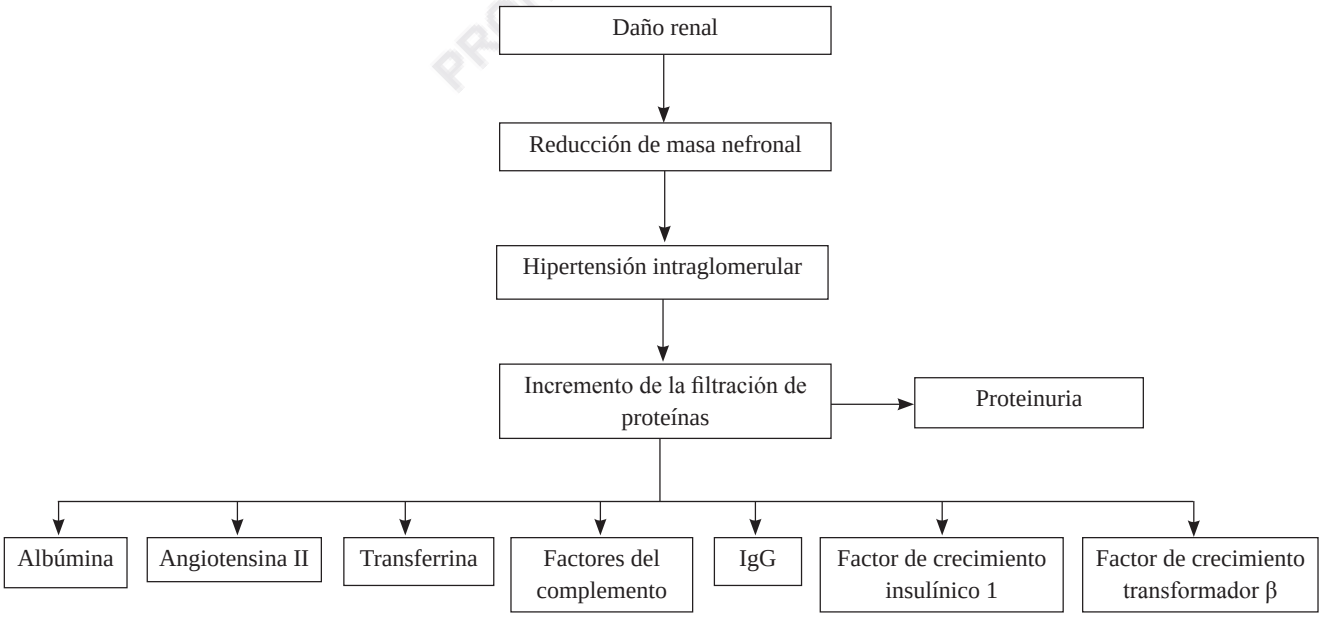


Fig. 70.1. Secuencia del daño renal.

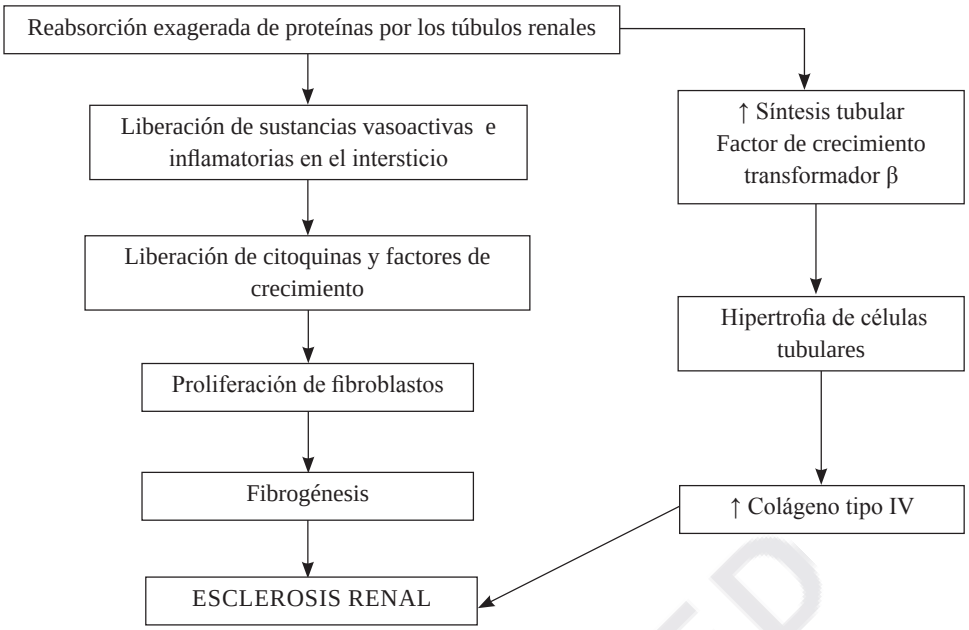


Fig. 70 2. Mecanismos activados por el tráfico tubular de proteínas que conducen a la esclerosis renal.

Clasificación de la enfermedad renal crónica

Las guías de la *Kidney Disease Improving Global Outcome* apoyan el uso de la terminología de enfermedad renal crónica para referirse a todo el espectro de la enfermedad que ocurre luego del inicio del daño renal. La severidad de la enfermedad se clasifica según sus etapas o estadios (Tabla 70.1), que va desde el daño renal con función renal conservada (etapa o grado I) hasta el nivel avanzado de la enfermedad, en el que se necesita, de tratamiento sustitutivo de la función renal (etapa o grado V). Su evolución lenta y progresiva, generalmente puede tomar años para llegar a la fase terminal o etapa en que es necesaria la diálisis.

Tabla 70.1. Clasificación según estadio de la enfermedad renal crónica

Estadios	Descripción	Índice de filtración glomerular
I	Daño renal con índice de filtración glomerular normal	≥ 90 mL/min
II	Leve	89-60 mL/min
III	Moderado	59-30 mL/min
IV	Severo	29-15 mL/min
V	Daño renal terminal (diálisis)	< 15 mL/min

Índice de filtración glomerular

El índice de filtración glomerular se estima mediante la fórmula de aclaramiento de la creatinina, y en la práctica médica se utiliza la fórmula de Cock-Croft y Gault la cual se expresa a continuación:

$$FG\ (mL/min) = \frac{(140 - E) \cdot P}{72 \cdot CrS \cdot 0{,}85\ (si\ es\ mujer)}$$

Donde:
FG: filtración glomerular.
E: edad (años)
P. peso (kg)
CrS: creatinina sérica (mg/dL)
Nota: para la conversión de la creatinina sérica de µmol/L a mg/dL se divide entre 88,4.

Características clínicas según el estadio de la enfermedad

Estadio I

En este estadio el paciente tiene daño estructural o una enfermedad renal que se puede poner de manifiesto con una biopsia renal o de manera más frecuente con los marcadores indirecto de daño renal, como la microalbuminuria, la proteinuria, la hematuria de origen renal, y otras alteraciones del sedimento urinario o anormalidades ecográficas, pero aun con índice de filtración glomerular mayor o igual que 90 mL/min/1,73 m^2, lo que implica tener creatininas normales.

Solo están presentes las manifestaciones de la enfermedad renal de base que la produce.

Estadio II

En esta etapa las manifestaciones clínicas del paciente, están relacionadas con la enfermedad de base del paciente, igual que en el estadio I, hay una disminución ligera del índice de filtración glomerular, y a pesar de esto todavía la función renal es suficiente para mantener al paciente asintomático debido a los mecanismos adaptativos de las nefronas. El índice de filtración glomerular estaría entre 89 mL/min/1,73 m^2 y 60 mL/min/1,73 m^2. Estudios realizados aseveran que aproximadamente el 75 % de la población adulta de más de 70 años se encuentran en este estadio. Las creatininas todavía pueden ser normales. En esta etapa evolutiva de la enfermedad renal crónica se pueden establecer medidas preventivas para evitar la progresión de esta. Es el estadio idóneo para estimar la progresión de la enfermedad renal crónica.

Estadio III

En esta etapa el índice de filtración glomerular se encuentra entre 59 mL/min/1,73 m^2 y 30 mL/min/1,73 m^2.

Se cataloga como daño moderado de la función renal, comenzando a aparecer alteraciones propias de la uremia, como el aumento de la urea y la creatinina en sangre, esta última puede estar por encima de su valor normal, pero por debajo de 442 µmol/L (5 mg%), además de hiperuricemia, hiperlipidemia

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

y alteraciones leves del metabolismo fosfocálcico (hiperfosfatemia e hipocalcemia) y como manifestaciones clínicas, la poliuria con nicturia, como expresión de la disminución de la capacidad de concentración urinaria, junto con la hipertensión arterial y la anemia.

Todo lo anterior demuestra la vulnerabilidad del riñón, por lo que es necesario la evaluación nefrológica global, con el objetivo de recibir tratamiento específico profiláctico y detectar complicaciones.

La enfermedad renal crónica, estadios II y III, aumenta con la edad, y es la prevalencia mayor en mujeres, con una tendencia de aparición en edades medias, persistiendo en edades mayores de 65 años. Con el método Cockroft-Gault, casi la mitad de las mujeres mayores de 65 años tienen una enfermedad renal crónica estadio III frente a un tercio de los varones.

Estadio IV

En este estadio el índice de filtración glomerular se encuentra entre 29 mL/min/1,73 m^2 y 15 mL/min/1,73 m^2.

Generalmente la creatinina sérica se encuentra entre 442 µmol/L y por debajo de 884 µmol/L.

Se cataloga como daño severo de la función renal, donde las manifestaciones del estadio anterior se hacen más severas, intensificándose la anemia, la hipertensión arterial es más difícil de controlar, aparecen trastornos digestivos, circulatorios y neurológicos. Las alteraciones del equilibrio acidobásico e hidroelectrolítico se pueden hacer evidentes a través de la retención hidrosalina, hay alteraciones del equilibrio fósforo-calcio que se expresan clínicamente por el prurito, sin embargo, se conserva aún la excreción del potasio, manteniéndose los niveles séricos de este dentro de límites normales. También aparecen otras alteraciones propias de la disminución de las funciones renales como la poliuria con nicturia. Puede haber una pérdida renal exagerada de sodio. La anemia normocítica normocrómica es en ocasiones el signo más llamativo. Es en este estadio también llamado predialítico que se prepara al paciente para el futuro tratamiento dialítico. Es seguido por un equipo multidisciplinario en el nivel de atención secundaria el que está constituido por nefrólogo, dietista, fisiatra y sicólogo donde cada quien desempeña la función correspondiente, teniendo en cuenta el estadio, la causa de la enfermedad de base, la edad, la discapacidad, entre otras. Este es el momento adecuado para la realización de la fístula arteriovenosa interna que es la vía de acceso idónea para el tratamiento hemodialítico futuro, en la mayoría de los pacientes.

Estadio V

En este estadio el índice de filtración glomerular se encuentra por debajo de 15 mL/min/1,73 m^2.

En esta etapa el riñón ya no es capaz de mantener sus funciones y se evidencian más los síntomas del grado anterior; aparecen astenia, palidez cutáneo-mucosa y un tinte terroso en la piel. Suele haber abotagamiento facial y edema en los miembros inferiores como expresión de la retención hidrosalina, y en muchos pacientes se observa una hipertensión de difícil control. Surge el aliento urémico, así como anorexia, náuseas y vómitos. El insomnio es frecuente y en ocasiones se presentan sensaciones de quemazón en las plantas de los pies como expresión de una polineuropatía. Son evidentes la acidosis metabólica, la hiponatremia dilucional y la hipercaliemia (más frecuentemente en el oligoanúrico), así como la hipocalcemia e hiperfosfatemia. Desde el punto de vista humoral la creatinina sérica es mayor que 10 mg% (mayor que 884 µmol/L).

Aparece la osteodistrofia renal, los trastornos endocrinos y dermatológicos. Si el paciente no ha recibido una atención previa y preparación desde los estadios anteriores se corre el riesgo de un aumento significativo de la morbimortalidad. Muchas veces llegan a nuestros centros nefrológicos pacientes con síndrome urémico asociados a enfermedades comórbidas como la descompensación cardiovascular. Esto no debe ocurrir en Cuba, si tenemos en cuenta la organización del sistema primario de salud, que incluye programas de control sobre las enfermedades crónicas no trasmisibles como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, entre otras, así como el pesquizaje de la enfermedad renal crónica.

Ya en esta etapa es necesaria la valoración del tratamiento sustitutivo de la función renal o sea la diálisis peritoneal, la hemodiálisis o el trasplante renal. También están indicadas drogas muy específicas como la eritropoyetina recombinante humana, la 1,25-(OH)2 colecalciferol (vitamina D3), hierro intravenoso (inferon, venofer), complejo B, folatos, entre otros.

Hay algunos factores que pueden agravar una insuficiencia renal crónica no terminal:

- Hipertensión arterial acelerada o grave.
- Desequilibrios hidroelectrolíticos.
- Sepsis.
- Obstrucción urinaria.
- Uso de drogas nefrotóxicas.
- Factores metabólicos como es el aumento de los productos fosfocálcicos que causan calcificación de los tejidos blandos.

Todos son epifenómenos, que una vez controlados permiten el restablecimiento de los mecanismos compensatorios ya explicados.

Existen otros factores que favorecen la progresión del daño renal:

- Persistencia de la actividad de la enfermedad de base como es el descontrol glucémico en el caso de los pacientes diabéticos, el descontrol de la tensión arterial en los hipertensos, la proteinuria persistente en los pacientes con enfermedades glomerulares, la permanencia de los procesos obstructivos de vías urinarias y las infecciones secundarias.
- Cambios hemodinámicos por aumento de la presión intraglomerular asociada o no a hipertensión arterial, lo que favorece la esclerosis glomerular.
- Anormalidades metabólicas: existen también variaciones en los segmentos tubulares de las nefronas, con el objetivo de mantener el equilibrio glomerulotubular. Estos cambios consisten en un incremento en la amoniogénesis, lo que origina un mecanismo de daño renal al activarse la vía alternativa del complemento y generar factores quimiotácticos y citolíticos que causan una inflamación tubulointersticial, mecanismo que se agrava por el depósito de sales de calcio y urato. La hiperuricemia, hiperfosfatemia y la hiperlipoproteinemia son otros factores que favorecen la progresión del daño renal.
- Alteraciones endocrinas: entre estas se plantean las del metabolismo fosfocálcico y la hormona paratiroidea, así como la tiroidea y la insulina, que aceleran la progresión de la insuficiencia renal crónica.
- Trastornos de la coagulación: se explica que un daño en el endotelio de los capilares glomerulares, especialmente cuando se asocia a hipertensión intraglomerular, favorezca la adhesión de las plaquetas y se desencadene por vía intrínseca la activación de la cascada de la coagulación.
- Estimulación de factores de crecimiento hístico: se plantea que en la insuficiencia renal crónica circulan en el plasma factores que promueven el crecimiento glomerular, o sea, sustancias que determinan un aumento del material mesangial, lo que evoluciona hacia la obliteración de los capilares glomerulares.
- Perturbaciones inmunológicas: además de la presencia de mecanismos inmunológicos en las enfermedades renales de este origen, también se ha confirmado la existencia de

PUBLICACIÓN SUJETA A REVISIÓN

inmunoglobulinas del tipo IgM en los glomérulos de nefronas remanentes, lo que parece generar una respuesta inmune directa contra antígenos renales.
- Otros factores de progresión son la obesidad, la dislipemia, la ingestión exagerada de proteínas, el tabaquismo y la exposición a productos nefrotóxicos.

Muchos de estos factores pueden ser modificables a través de una intervención mutua entre médico y paciente.

Puede decirse que los mecanismos adaptativos del riñón en la enfermedad renal crónica, que facilitan la aparición de los factores de progresión antes mencionados, se imbrican y dan lugar a la siguiente secuencia lesional en el órgano:
- Daño endotelial, que a través de la acción plaquetaria favorece la trombosis intraglomerular, la liberación de factores de crecimiento y fibrosis.
- Formación de microaneurismas, que coadyuvan a los cambios reseñados anteriormente.
- Aumento de la actividad macrofágica con liberación de factores de crecimiento, que inducen la expansión mesangial y hialinosis.
- Incremento del tráfico mesangial de macromoléculas, que aumentan la expansión mesangial.

Si el paciente no recibe tratamiento dialítico cuando arriba al estadio V de la enfermedad renal crónica, empieza a desarrollarse el denominado *síndrome urémico*, que consiste en el agravamiento de todos los síntomas y signos de la uremia y la aparición de las complicaciones de los diferentes órganos y sistemas por acción de las toxinas urémicas por una parte y por el desequilibrio hidroelectrolítico y acidobásico por otra. Comienzan a presentarse las alteraciones neurológicas centrales y periféricas, que van desde el estupor hasta el coma vigil y convulsiones, así como subsaltos tendinosos y otras manifestaciones de irritabilidad neuromuscular y signo de Babinski; también alteraciones de la sensibilidad.

Los vómitos y las diarreas son frecuentes y en ocasiones tiene lugar una hematemesis, que hace pensar en el desarrollo de una úlcera péptica o una gastritis urémica. En el aparato cardiovascular se instala o se agrava la insuficiencia cardiaca ya existente, que adoptan la forma de edema agudo del pulmón o de una insuficiencia cardiaca congestiva. La aparición de dolor precordial, con roce pericárdico o sin este, permite plantear la pericarditis urémica. La enfermedad cardiovascular comienza y se desarrolla durante la evolución de la enfermedad renal crónica y constituye la primera causa de muerte en los pacientes que se encuentran en tratamiento dialítico, y en los pacientes añosos en el periodo prediálisis. En esta etapa avanzada, el prurito y la tendencia al sangramiento son también manifestaciones comunes. La "escarcha urémica" es un signo raro en el momento actual por el desarrollo de la terapéutica. Generalmente el volumen urinario está muy disminuido y es frecuente la oligoanuria.

La acidosis metabólica y la hipercaliemia constituyen las alteraciones bioquímicas más graves y son a menudo causa de muerte. Las alteraciones humorales descritas en la etapa anterior son mucho más graves. Día tras día aumentan los niveles plasmáticos de urea, creatinina, ácido úrico y otras sustancias derivadas del catabolismo proteico, como expresión de la incapacidad total del riñón para eliminar los productos de desecho.

Diagnóstico

En las primeras etapas evolutivas, el diagnóstico de la enfermedad renal crónica solo puede realizarse con la ayuda de los exámenes de laboratorio, fundamentalmente la medición del índice de filtración glomerular utilizando el método de aclaramiento de la creatinina endógena o el del aclaramiento de la inulina. Para esto existen varios métodos según la fórmula de aclaramiento, que no son más que métodos de estimación de la función renal: índice de filtración glomerular con orina de 24 h, fórmula de Cock-croft y Gault, *Modification of Diet in Renal Desease* (MDRD). En fases avanzadas, las manifestaciones clínicas permiten establecer el diagnóstico, pero siempre los exámenes de laboratorio son necesarios para confirmarlo. Ante todo paciente con disfunción renal crónica es preciso determinar el grado de disminución de esta, además de descartar la posible presencia de factores agravantes reversibles.

La *radiografía simple del tracto urinario* puede mostrar el tamaño de las sombras renales, que generalmente son pequeñas excepto los riñones poliquísticos y otras, además de evidenciar la presencia de litiasis, calcificaciones renales.

La *cistografía retrógrada y miccional* pone en evidencia la presencia de la nefropatía de reflujo y permite, además, estudiar el tracto urinario inferior.

El *ultrasonido* resulta ser un estudio relevante, no solo por los datos morfológicos característicos que brinda, sino también porque es totalmente inocuo.

Los *valores plasmáticos de urea y creatinina* tienen importancia en el seguimiento evolutivo de los pacientes con esta afección.

El *ionograma* y la gasometría arterial ofrecen información sobre el estado del metabolismo hidroelectrolítico y del ion hidrógeno.

La *dosificación del calcio y el fósforo* plasmáticos sirven para valorar la intensidad del hiperparatiroidismo.

Los exámenes bacteriológicos de orina constituyen una indicación obligatoria en el estudio de estos pacientes.

La *biopsia renal percutánea* solo puede ser útil en el estadio I y II de la enfermedad renal crónica y en algunos casos para establecer el diagnóstico etiológico, ya que en etapas más avanzadas del síndrome no es posible por las lesiones histológicas crónicas ya establecidas, que no permiten identificar una enfermedad determinada.

Tratamiento

Teniendo en cuenta que la enfermedad renal crónica evoluciona por etapas o estadios, y es el resultado de un grupo de enfermedades crónicas no trasmisibles, que constituyen problemas de salud grave en la población mundial, se han diseñado programas de atención médica integral con un enfoque eminentemente preventivo, que comienza en el nivel de atención médica primaria, siguiendo en la secundaria y por último en la terciaria.

En la comunidad el médico de la atención primaria debe:
- Dispenzarizar y controlar las enfermedades de riesgo a padecer la enfermedad renal crónica, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, entre otras.
- Pesquisar la enfermedad renal crónica en los grupos poblacionales de riesgo con el objetivo de detectar la enfermedad en sus primeros estadios, con el objetivo de detener la progresión de la enfermedad en el mejor de los casos o enlentecer su evolución mediante acciones de salud.

Los pacientes diagnosticados en los estadios I y II deben ser evaluados por el nefrólogo, y mucho más cuando se trate de una enfermedad glomerular o sospecha de esta. El control de la enfermedad de base es primordial.

En el estadio III de la enfermedad renal crónica, el paciente siempre debe ser evaluado por el nefrólogo y según los factores de riesgo debe ser seguido por este.

En el estadio IV o prediálisis el paciente debe ser enviado al nivel de atención secundaria para ser preparado y seguido por el equipo médico multidisciplinario (nefrólogo, sicólogo, fisiatra y dietista.

En el estadio V, el paciente es atendido y seguido por el nefrólogo en el nivel hospitalario, pudiéndose dividir el tratamiento en médico, dialítico y trasplante renal.

Tratamiento médico

Está encaminado al control nutricional, del metabolismo fosfocálcico, de la hipertensión arterial y de la anemia:

– Control nutricional: se debe dar un aporte adecuado de proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas y minerales para garantizar no menos de 35 kcal/kg/día a 40 kcal/kg/día. Las proteínas deben ser de alto valor biológico, a razón de 0,6 g/kg/día a 0,8 g/kg/día. El contenido de sodio solo se restringe en los casos de edemas e hipertensión. Las vitaminas que se deben aportar son tiamina, rivoflavina, ácido pantoténico, niacina, piridoxina, cianocobalamina, ácido fólico y vitaminas C, D y E.
– Control del metabolismo fosfocálcico: lo fundamental es la restricción del fosfato disminuyendo su contenido en la dieta. Están indicados los quelantes de los fosfatos, como el carbonato o acetato de calcio hasta una dosis promedio de 2 g/día a 6 g/día; también los derivados de la vitamina D, como el calcitrol a la dosis de 0,25 µg/día a 1,25 µg/día. Otros derivados de esta son el dihidrotaquisterol y calficediol.
– Control de la tensión arterial: para esto se recurre a la restricción del sodio, al uso de los hipotensores habituales y a los diuréticos de asa, como la furosemida en altas dosis, que pueden llegar hasta una dosis de 800 mg a 1,2 g en 24 h, en los casos del estadio V de la enfermedad renal crónica.
– Control de la anemia: la anemia normocítica normocrómica propia de la insuficiencia renal crónica se trata con la eritropoyetina recombinante humana (glucoproteína producida por el riñón), que ocasiona bienestar al paciente con insuficiencia renal crónica, pues el objetivo es elevar las cifras del hematocrito a 30 % o 33 %; para esto es indispensable el suministro de hierro y vigilar las reservas totales de este. La saturación del hierro (hierro sérico/capacidad de fijación del hierro total) es un mejor índice sobre el hierro disponible que las concentraciones séricas de ferritina. La dosis recomendada de eritropoyetina es de 50 U/kg a 100 U/kg por vía subcutánea o intravenosa, tres veces a la semana. Su mayor importancia radica en que disminuye las posibilidades de transfusión en el paciente y ofrece, por tanto, las ventajas para evitar la trasmisión parenteral de enfermedades virales, como la hepatitis y el sida. Cuando la hemoglobina desciende por debajo de 60 g/L, el hematócrito es menor de 0,20 g/L (20 %) y aparecen síntomas, está indicada la transfusión de glóbulos. Parte del tratamiento lo constituyen también las sales de hierro. Dentro del tratamiento médico se incluye, además, el indicado en caso de hipercaliemia, complicación que puede amenazar la vida del paciente; se administra gluconato de calcio a razón de 2 g intravenosa; bicarbonato de sodio intravenoso; infusión de dextrosa hipertónica con insulina y resinas de intercambio catiónico, como las resinas de calcio, sodio y aluminio, que se administran por vía oral o rectal en forma de enema.

Tratamiento dialítico

Ver el “Capítulo 72. Métodos de depuración extrarrenal”.

Trasplante renal

Con el trasplante renal exitoso se logra la curación de la enfermedad renal crónica terminal (estadio V), y para esto se necesita un donante cadáver o un donante vivo. Los pacientes aptos para recibir un injerto, se estudian y se preparan; se determina su tipo inmunológico y se incluyen en el plan de trasplante, donde entran a formar parte del *pool* de pacientes que esperan por ser trasplantados. Con los avances en la inmunología, se logra una adecuada selección donante-receptor, y con el desarrollo de las drogas inmunosupresoras, una supervivencia notable, lo que complementa el éxito del trasplante renal.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

71

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda se define como la caída brusca, casi siempre reversible, de la filtración glomerular, que suele acompañarse de oliguria, y cuya consecuencia es la elevación de los productos nitrogenados en la sangre, así como graves alteraciones hidroelectrolíticas y acidobásicas.

Clasificación

De acuerdo con el lugar donde se origine el fallo renal agudo, la insuficiencia renal aguda se ha dividido en:

- Insuficiencia renal aguda prerrenal: la alteración fundamental reside en la hemodinámica general, que al afectar al riñón por una disminución del riego sanguíneo, no le permite funcionar adecuadamente, aun a pesar de que no existan lesiones orgánicas. Las enfermedades que con mayor frecuencia provocan una insuficiencia renal aguda prerrenal son innumerables (*shock*, deshidratación, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, alteraciones de la resistencia vascular periférica originadas por sepsis, anafilaxia, agentes anestésicos, entre otras), pero todas tienen como común denominador una hipovolemia funcionante. Es muy importante el reconocimiento precoz de estos estados hipovolémicos, pues con un tratamiento adecuado se logra la recuperación de la función vital en la mayoría de los casos.
- Insuficiencia renal aguda posrrenal u obstructiva: la insuficiencia renal aguda posrrenal es ocasionada por la obstrucción intrínseca o extrínseca de las vías urinarias, que debe ser bilateral o presentarse en pacientes que solo tienen un riñón funcional; generalmente es secundaria a litiasis, tumores y fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia renal aguda de causa renal: todas las estructuras renales: vasculares, glomerulares, intersticiales y tubulares, pueden afectarse por procesos capaces de abolir, en forma aguda, la función del riñón:
  - Lesiones vasculares: las oclusiones arteriales o venosas (émbolos, trombos, placas de ateroma, entre otras), bilaterales o unilaterales en pacientes monorrenos, son susceptibles de provocar una insuficiencia renal aguda, en la que un diagnóstico precoz permitea una terapéutica quirúrgicas potencialmente efectiva. La necrosis cortical bilateral, que se debe a trombos que ocluyen capilares y arterias, como las arciformes, relacionada con frecuencia con síndromes de coagulación intravascular diseminada en la evolución de un hematoma retroplacentario, placenta previa, choque anafiláctico, entre otros, causa en ocasiones insuficiencia renal aguda.
  - Lesiones glomerulares: cualquier enfermedad que afecte los glomérulos de manera difusa y suficientemente intensa, puede ocasionar una insuficiencia renal aguda. La más común es la glomerulonefritis aguda posestreptocócica, que en ocasiones presenta una fase de fallo brusco y severo de las funciones renales, que de manera habitual es reversible en pocos días y cuyo diagnóstico resulta fácil por los antecedentes, la forma de comienzo con hematuria e hipertensión y la intensidad de la proteinuria. También la glomerulonefritis rápidamente progresiva provoca insuficiencia renal aguda, con frecuencia anúrica, circunstancia en que la biopsia renal tiene gran importancia para asegurar el diagnóstico y señalar su carácter casi siempre irreversible.
  - Lesiones intersticiales: las nefritis intersticiales agudas por causas diversas provocan en ocasiones un fallo renal agudo y debe pensarse en estas con más frecuencia. Las de índole bacteriana en particular (pielonefritis sobreagudas) son fáciles de reconocer, tanto por el cuadro séptico general y local que presentan, como por las alteraciones del sedimento urinario, y es en estas donde una terapéutica resolutiva de procesos coadyuvantes (litiasis, estenosis, entre otros) y un tratamiento antibiótico bien dirigido, pueden ser salvadores.
  - Lesiones tubulares: hasta hace poco tiempo se pensaba que un grupo de insuficiencia renal aguda provocadas por isquemia renal o por nefrotoxinas, tenía como sustrato anatómico una necrosis tubular aguda, por lo que se llegó a considerar este término como sinónimo de insuficiencia renal aguda.
  - Las técnicas modernas han demostrado que la isquemia renal y las nefrotoxinas afectan el aparato tubular y provocan las lesiones, pero no tubulonecrosis, al menos en la mayoría de los casos. Se han propuesto otros nombres para esta afección, como el de nefropatía vasomotora; sin embargo, la mayoría de los autores continúa utilizando ese término.

Etiología

Existen dos grupos etiopatogénicos de necrosis tubular aguda: las que ocurren como consecuencia de nefrotoxinas y las que obedecen a isquemia renal.

- Nefrotoxinas:
  - Drogas: aminoglucósidos, cefalosporinas, vancomicina, sulfonamidas, agentes antivirales, antinflamatorios no esteroideos, quimioterápicos, ciclosporina y tracolimus.
  - Contrastes radiológicos.
  - Solventes orgánicos: tetracloruro de carbono.
  - Metales pesados: litio, plomo, mercurio y bismuto.

ACTUALIDAD MEDICA
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Isquemia renal.
  - *Shock*.
  - Septicemia.
  - Cirugía de corazón, próstata, vías biliares, entre otras.
  - Hemólisis grave.
  - Politraumatismos (rabdomiólisis).
  - Pancreatitis.
  - Otros.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

Los riñones son grandes y edematosos, al corte aparece una palidez cortical y una hiperemia medular.

Aspecto microscópico

Cuando se utiliza el microscopio óptico, en la mayoría de los casos no se observa tubulonecrosis ni tubulorrexis, como antiguamente se había señalado.

Con la práctica de la biopsia renal percutánea, se han encontrado escasas lesiones histológicas; en el caso de la isquemia, el daño se reduce a focos parcelarios de necrosis a nivel del segmento delgado del túbulo proximal y la porción gruesa ascendente medular, así como cilindros intratubulares, y en un gran número de casos el riñón es normal o solo presenta afinamiento difuso del ribete en cepillo tubular.

Sin embargo, estudios realizados con el microscopio electrónico en modelos experientales utilizando ratas intoxicadas con nitrito de uranilo y aminoglucósidos, han demostrado destrucción del ribete en cepillo de los túbulos proximales y presencia de "cuerpos mieloides", que resultan de la captación del tóxico (gentamicina) por endocitosis en el interior del lisoma de la célula tubular.

Fisiopatología

La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia renal aguda, avanza cada día más apoyándose en una mayor profundidad de los conocimientos y de las técnicas en la experimentación con modelos animales, que tratan de asemejarse al modelo humano. En estos momentos las mejores respuestas al problema que nos ocupa están a nivel subcelular.

Por estos motivos, los dos modelos de insuficiencia renal aguda que se presentan en casi todos los casos (el isquémico y el tóxico), tienen puntos semejantes y otros que los diferencian, por lo que se explican por separado.

En el isquémico, la reducción del flujo sanguíneo renal provoca una hipoxia mantenida, la que llega a provocar daño celular, que se manifiesta en el riñón por una disminución de los niveles de adenosín trifosfato a más del 90 % a los 10 min de una isquemia completa. Esta caída del adenosín trifosfato es más marcada en la corteza renal; sin embargo, los segmentos tubulares de la médula externa son más dependientes del suplemento de oxígeno y, por tanto, se afectan más por el daño isquémico.

De esta manera, el daño isquémico puede afectar a dos poblaciones celulares renales y desencadenar una cascada de alteraciones, respectivamente, según se trate de las células tubulares epiteliales o de las endoteliales, y al final provocar en ambas una resultante común: la disminución del filtrado glomerular.

Las alteraciones secundarias al daño de la célula endotelial hipóxica, se manifiestan como trastornos intravasculares que ocurren por el desequilibrio entre el aumento en la producción de un potente péptico vasoconstrictor, la endotelina-1, y una reducción en la de óxido nítrico, que es una sustancia vasodilatadora; como resultado de este desbalance en el mecanismo autorregulador tiene lugar una disminución del coeficiente de ultrafiltración y del flujo sanguíneo renal a causa de la vasoconstricción intrarrenal. Todo lo antes señalado lleva a una reducción de las fuerzas de filtración y, por tanto, a una caída de la filtración glomerular.

Por otra parte, la isquemia renal en forma de daño celular hipóxico, al actuar sobre las células epiteliales tubulares, provoca alteración del citoesqueleto celular, que no es más que una red de filamentos proteicos de acetina, que además de ser un componente estructural de la célula, tiene una función altamente dinámica y participa en la mayoría de las funciones celulares tubulares. Por este motivo, los cambios del ribete en cepillo, que tienen un componente de actina, se correlacionan con la afectación del citoesqueleto en la isquemia y desde el punto de vista histológico y por microscopia electrónica de barrido, se corrobora la recuperación de las microvellosidades con la reperfusión de la célula; bastan solo de 30 min a 60 min para apreciar la recuperación.

De no ocurrir la recuperación celular y mantenerse las alteraciones del citoesqueleto, sobreviene el despegamiento de las células epiteliales tubulares. La isquemia actúa sobre proteínas transmembrana constituidas por dos cadenas peptídicas (a y b), que se nombran *integrinas* y funcionan conectando los haces de filamentos de actina del citoesqueleto unido a ligandos de la membrana basal. La isquemia actúa redistribuyendo las integrinas; se pierde el anclaje interno del citoesqueleto y la matriz extracelular de la célula tubular, y esta se desprende y forma cilindros intratubulares en la luz. Esto favorece la obstrucción y la retrodifusión pasiva, que ocasiona una disminución de las fuerzas de filtración y caída del filtrado glomerular (Fig. 71.1).

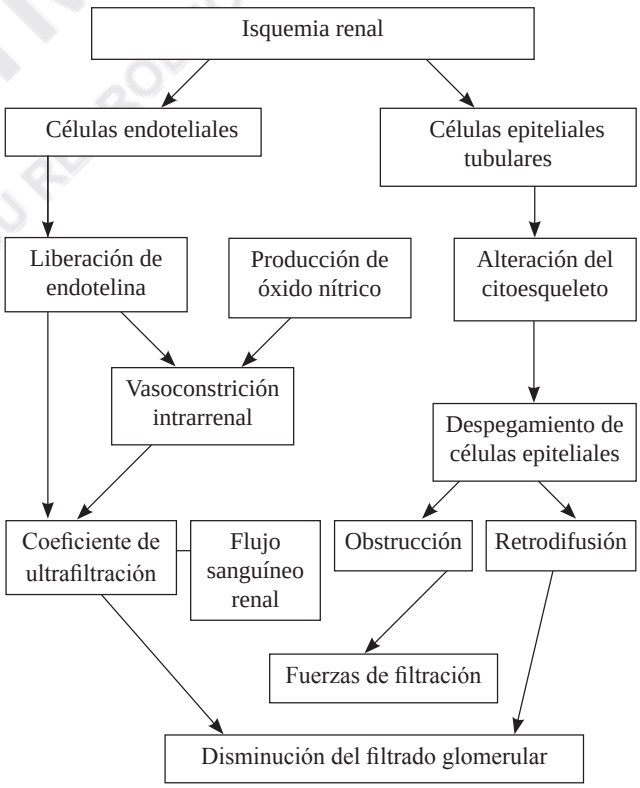


Fig. 71.1. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda isquémica.

Por su parte, el modelo de insuficiencia renal aguda tóxica puede ser tóxico directo o por un mecanismo inmunológico.

El ejemplo clásico de insuficiencia renal aguda tóxica es la gentamicina, la que al llegar al túbulo contorneado proximal se reabsorbe por endocitosis, unida a un receptor a nivel de las células del ribete en cepillo; es un proceso en el que se consu-

me energía en forma de adenosín trifosfato e iones de calcio. De esta manera, el complejo molécula-receptor es incorporado al citosol, el lisosoma engloba la vesícula pinocítica y se forman los "cuerpos mieloides", que no son más que lisosomas cargados de gentamicina, los que se rompen y liberan enzimas proteolíticas que lesionan el ribete en cepillo con formación de cilindros, esfacelos y obstrucción intratubular con disminución del filtrado glomerular. Al ocurrir la pérdida de clorosodio por la lesión de la célula del túbulo contorneado proximal, ocurre estimulación de la mácula densa y se libera renina, se activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, aumenta la vasoconstricción renal y disminuye aún más el índice de filtración glomerular (Fig. 71.2).

En toda nefropatía tóxica en que courre una alteración de la permeabilidad de las membranas celulares, hay disminución del adenosín trifosfato intracitoplasmático, alteración de los mecanismos de las bombas de Na^+K^+-ATPasa y Ca^{2+}-ATPasa, acumulación de calcio intracelular y disfunción de los organelos intracelulares.

Cuadro clínico

Los síntomas dependen de la causa que provoca la insuficiencia renal aguda, así como de la forma clínica que adopte la afección, de la que se describen:

- La forma oligúrica, la más frecuente y grave, que evoluciona en tres fases o etapas: oligoanuria, diuresis y recuperación.
- La forma no oligúrica, que cursa con volumen urinario normal o elevado, suele ser más benigna y casi siempre obedece a nefrotoxinas.

A continuación se describen las fases de la insuficiencia renal aguda oligúrica.

Fase de oligoanuria

Se caracteriza por una oliguria severa (50 mL a 400 mL de orina en 24 h) de baja densidad (alrededor de 1 012), que generalmente dura de tres a 21 días, aunque en casos excepcionales es más prolongada.

Durante esta fase se van desarrollando, de manera progresiva y dependientes del fallo renal existente, severas alteraciones humorales que pueden poner en peligro la vida del paciente. Entre estas, se describirán las más frecuentes:

- Aumento grave del agua y el sodio orgánicos: se debe generalmente a los tratamientos impuestos para combatir el choque en la fase previa a la necrosis tubular aguda o a una mala regulación de los ingresos cuando ya se encuentra instalada la necrosis. Este exceso de agua y sodio predispone a la congestión pulmonar y a la insuficiencia cardiaca.
- Hiponatremia dilucional: está relacionada con el aporte excesivo de agua, el aumento en la producción de agua endógena, el hipercatabolismo existente y el escape de sodio al interior de las células. Esta intoxicación acuosa es responsable de muchas de las manifestaciones neurosiquiátricas que presentan los pacientes, como excitación, convulsiones, entre otras.
- Hipercaliemia: tendencia habitual de los pacientes con insuficiencia renal aguda. Es una de las alteraciones electrolíticas más peligrosas, pues ocasiona trastornos del ritmo y muerte por paro cardiaco. Está relacionada con la ingestión de alimentos ricos en potasio, el hipercatabolismo existente, la liberación de este catión por esfacelos y tejidos necróticos, y con su salida de las células al espacio extracelular. La hipercaliemia, tan frecuente y grave en la evolución de la insuficiencia renal aguda, debe ser vigilada constantemente. Su manifestación clínica más llamativa, además de la cardiaca, es la astenia muy marcada.
- Acidosis metabólica: no falta nunca en la evolución de este proceso y se manifiesta por una respiración de tipo Kussmaul.
- Hipocalcemia e hipermagnesemia: aunque presentes, tienen poca expresión clínica.
- Retención de cuerpos nitrogenados: desde el inicio del fallo renal ocurre un incremento progresivo de los cuerpos nitrogenados (urea, creatinina, ácido úrico, entre otros), que llevan al paciente, en tiempo variable y en relación con el catabolismo existente, al síndrome urémico si no se toman las medidas necesarias (dieta, diálisis, entre otras).

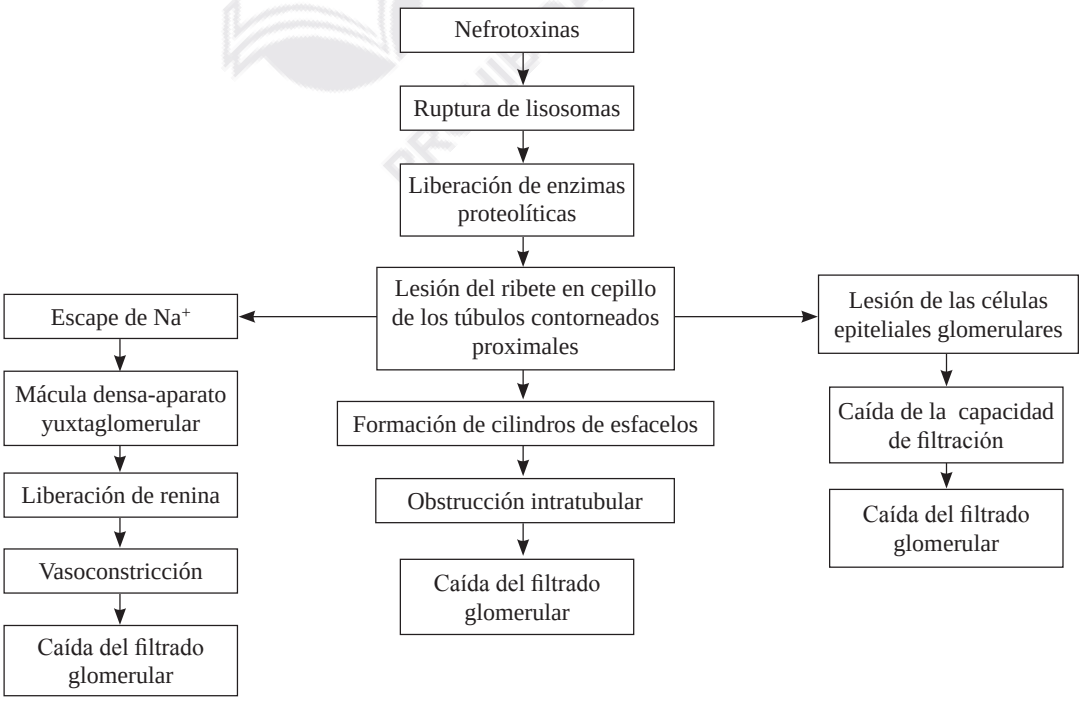


Fig. 71.2. Mecanismo de producción de la insuficiencia renal aguda por nefrotoxinas.

– Anemia: hallazgo constante en los pacientes con insuficiencia renal aguda; es generalmente severa (hematócrito entre 20 % y 25 %), normocítica, y está relacionada con pérdidas de sangre, hemólisis y fallo en la actividad eritropoyética del riñón.

Fase de diuresis

Se señala de manera arbitraria que esta fase comienza cuando la diuresis sobrepasa los 500 mL diarios. Se caracteriza por un aumento progresivo de los volúmenes urinarios hasta alcanzar de 3 L a 4 L diarios.

Hay casos que presentan poliuria de 6 L a 8 L diarios. Esta poliuria está en relación con la carga osmótica a que son sometidas las nefronas que comienzan a recuperarse, con la sobrecarga hidrosalina que presentan los pacientes al final de la fase oligúrica y quizás con la inmadurez de las células tubulares en regeneración.

Durante esta etapa, las funciones renales se van recuperando lentamente y los pacientes aún presentan aclaramientos disminuidos, así como alteraciones en sus capacidades de concentración y de excreción de hidrogeniones. Hay, además, tendencia a la deshidratación, hipovolemia e hipocaliemia, por lo que debe mantenerse una vigilancia estrecha.

Fase de recuperación

Comprende desde el momento en que se normalizan las cifras de urea y creatinina hasta que se recuperan totalmente las funciones renales (concentración, eritropoyesis, entre otras). Entre seis y 12 meses después de la necrosis tubular aguda, ya el riñón se ha recuperado al máximo y con frecuencia en forma total.

Diagnóstico

El diagnóstico positivo de insuficiencia renal aguda se realiza ante un paciente con caída brusca de la diuresis (descartada la retención vesical), acompañada de un aumento progresivo de los productos nitrogenados (urea, creatinina, entre otros).

El diagnóstico diferencial se hace entre los distintos tipos de insuficiencia renal aguda, mediante una valoración minuciosa de los antecedentes, la forma de inicio, los síntomas acompañantes y las investigaciones complementarias. En la necrosis tubular aguda casi siempre se detecta el factor tóxico o isquémico; la oligoanuria es total y habitualmente la fase oligúrica no se prolonga más de tres semanas.

En la *insuficiencia renal aguda posrrenal u obstructiva* es frecuente el dolor y una anuria total (diuresis nula); los pacientes mantienen un buen estado general durante los primeros días. Este diagnóstico se confirma con la radiografía simple del tracto urinario, urograma descendente, renograma, arteriografía renal y pielograma ascendente, según sea necesario.

En la *insuficiencia renal aguda prerrenal* existe la alteración hemodinámica que mantiene el proceso, la oliguria se caracteriza por una orina de densidad elevada (más de 1 014) y la excreción de sodio está disminuida (menos de 40 mEq/L). Pero mientras existan alteraciones hemodinámicas, la conducta, más que a definir el daño renal existente, debe estar dirigida a corregir lo antes posible la hipovolemia, el choque, entre otros.

La *glomerulonefritis rápidamente progresiva* con frecuencia crea problemas de diagnóstico con la necrosis tubular aguda, pero la falta de antecedentes tóxicos e isquémicos y la anuria casi total que se prolonga, con proteinuria elevada, orientan hacia la glomerulonefritis, confirmada por la biopsia renal.

La necrosis cortical bilateral en pacientes con antecedentes de situaciones clínicas donde la coagulación intravascular diseminada ha desempeñado una función (complicaciones obstétricas, entre otras), provoca anurias prolongadas que hacen pensar en esta afección. La biopsia renal es de gran utilidad para definir el diagnóstico.

Tratamiento

La oligoanuria por necrosis tubular constituye una situación clínica de máxima gravedad, pues al fallo renal se suman severas lesiones en numerosos órganos. Por esto es necesario que los pacientes reciban cuidados y tratamientos muy activos, que deben ser afrontados por grupos especializados (unidades nefrourológicas). Aun así, la mortalidad tubular aguda constituye una situación clínica de máxima gravedad, pues por esta afección es elevada (alrededor del 40 % a 50 %), con cifras extremas de 20 % en incompatibilidades transfusionales moderadas y 80 % en politraumatismos severos. La conducta médica frente a este proceso patológico debe dirigirse en tres direcciones fundamentales.

Tratamiento preventivo

Tiene gran importancia, ya que muchas de las causas de necrosis tubular aguda pueden ser evitadas. Incluye varias medidas:

– Uso adecuado de antibióticos nefrotóxicos.
– Diagnóstico temprano y tratamiento efectivo de las alteraciones hemodinámicas (hipovolemia y choque).
– Empleo de la transfusión de sangre solo en casos con indicación precisa y con estricto control de la compatibilidad (pruebas cruzadas, entre otros).
– Tratamiento adecuado de las complicaciones obstétricas y otras.

Tratamiento de la enfermedad causal y de sus complicaciones

Hay que tratar enérgicamente:

– El *shock* y las graves alteraciones hemodinámicas que con frecuencia se asocian en la fase inicial de la anuria.
– El compromiso respiratorio (distress respiratorio, bronconeumonía, entre otros).
– Los síndromes de coagulación intravascular y fibrinólisis.
– Las sepsis graves, desencadenantes o complicantes del fallo renal, entre otras.

Tratamiento del fallo renal

Como el fallo renal tiene una duración variable, de tres a 21 días, aproximadamente, el tratamiento consiste en una serie de medidas encaminadas a mantener el paciente con vida y en el mejor estado humoral y nutricional posible durante este periodo.

Medidas generales

Contemplan el reposo y el empleo de algunos fármacos.

El reposo en cama, casi siempre necesario en los primeros días, debe sustituirse en cuanto sea posible por una actividad física moderada, con el objeto de disminuir el catabolismo existente.

Los antibióticos deben utilizarse para el tratamiento de las infecciones que se presenten y no emplearlos de manera profiláctica. Las dosis, así como los intervalos de administración, se aplican según el fallo renal.

Los medicamentos como el factor natriurético atrial, bloqueadores de los canales del calcio, antagonistas de los receptores de endotelina-1, factores de crecimiento, así como anticuerpos dirigidos contra moléculas de adhesión, se han empleado en modelos animales de fallo renal agudo y se discute su uso y efectividad en el humano.

Medidas específicas

Se somete al paciente a un control dietético estricto, con una vigilancia clínico humoral estrecha y tan pronto aparezcan signos de intoxicación acuosa, sobrehidratación, hipercaliemia, acidosis severa o retenciones importantes de productos del metabolismo nitrogenado (creatinina de 830 µmol/L a 900 µmol/L o su equivalente de 9,3 mg% a 10 mg%; urea de 29,8 mmol/L a

33,3 mmol/L o 180 mg% a 200 mg%), se comienzan los métodos de reemplazo de la función renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis), según las características de cada caso, y su programación y duración se aplican de acuerdo con las necesidades particulares de cada paciente durante el periodo oligoanúrico. Debe aclararse que en muchos países se inicia el tratamiento dialítico con cifras de urea y creatinina inferiores a las señaladas.

En los pacientes cuya ingestión de calorías sea inadecuada, debe iniciarse temprano el soporte nutricional, así como estabilizar sus condiciones clínicas y corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos. De ser necesario se comienza la alimentación por sondas o complementaria de la parenteral, la que se facilita en forma de nutrición parenteral intradialítica en los casos de empleo de métodos continuos de sustitución de la función renal, que como la hemodiálisis continua arteriovenosa o la venovenosa con bomba, facilitan el aporte de soluciones en enfermos hipercatabólicos, malnutridos y sépticos con fallo renal agudo.

El metabolismo energético se evalúa como promedio en 40 kcal/kg/día, se indican suplementos de nitrógeno mezclando aminoácidos esenciales y no esenciales, incluyendo arginina e histidina. La energía se suple con una mezcla de glucosa y lípidos con una tasa de 50/50.

Es necesario administrar insulina intravenosa para mantener la glucosa en sangre por debajo de 10 mmol/L. Además, deben suministrarse diariamente vitaminas, minerales y oligoelementos, todo con un aporte reducido de agua según la evaluación del paciente, la diuresis y otras pérdidas.

Tan pronto el paciente pueda ingerir alimentos, se le prepara una dieta que aporte proteínas de alto valor biológico, hipercalórica y con pocas restricciones, pues se le mantiene con un régimen de tratamiento hemodialítico intensivo.

Tratamiento de las crisis de hipercaliemia

Es una complicación frecuente durante el periodo oligoanúrico que obliga a tomar medidas urgentes, por el peligro de arritmias y paro cardiaco:

- Administración parenteral en venoclisis de soluciones glucosadas hipertónicas con insulina para tratar de sintetizar glucógeno y así fijar el potasio dentro de las células; por ejemplo, venoclisis de glucosa al 30 % o 50 %, 500 mL con 30 U de insulina simple a 40 gotas/min.
- Administración de soluciones de bicarbonato de sodio al 4 %, 200 mL o 300 mL en venoclisis (40 gotas/min a 60 gotas/min) para forzar la entrada de potasio en las células.
- Soluciones de calcio por su efecto antagónico con el potasio a nivel cardiaco, por ejemplo, gluconato de calcio al 10 %, 100 mL en 1 h o 2 h.

El efecto de las medidas enumeradas es de corta duración, por lo que deben complementarse con procedimientos de extracción del potasio en exceso del compartimiento extracelular, lo que se logra con enemas de resinas de intercambio catiónico y, principalmente, con la diálisis.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

72

Métodos de depuración extrarrenal

La insuficiencia renal constituye un importante problema de salud para el hombre desde épocas muy antiguas. Hasta hace algunas décadas, los facultativos que atendían a los enfermos con esta dolencia, tenían que conformarse con la aplicación de un tratamiento sintomático de dudosa eficacia, hasta que fallecían. El advenimiento de los métodos de depuración extrarrenal mejoró significativamente la supervivencia de estos pacientes. En la actualidad, estos métodos se han convertido en procederes eficaces y seguros que permiten a los enfermos con fallo renal agudo mantenerse vivos hasta recuperar la función de los riñones nativos, y a los crónicos, vivir largos períodos con una supervivencia de alrededor de un 65 % a los 10 años y una buena calidad de vida en espera de un eventual trasplante renal.

Métodos de depuración extrarrenal

- Diálisis peritoneal.
- Hemodiálisis.
- Otros métodos:
  - Hemofiltración.
  - Hemodiafiltración.
  - Hemoperfusión.
  - Plasmaféresis.

Bases fisicoquímicas de la diálisis

Todas las formas de diálisis se basan en la difusión de moléculas pequeñas a través de una membrana semipermeable: intracorpórea, con una membrana biológica en la diálisis peritoneal, y extracorpórea, con una membrana sintética en la hemodiálisis.

Los solutos pueden removerse desde la sangre en virtud de dos mecanismos básicos:

- Difusión: mediante un gradiente químico.
- Convección (ultrafiltración):
  - Mediante un gradiente osmótico (altas concentraciones de glucosa en el líquido de diálisis peritoneal).
  - Mediante un gradiente hidrostático (presión negativa en el lado del dializado en la hemodiálisis)

Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal fue el primer método de depuración extrarrenal empleado en la clínica por Ganter en 1923. Esta se realiza al poner en contacto la sangre del paciente que circula por los capilares peritoneales, con el líquido de diálisis que se infunde en la cavidad peritoneal a través de una membrana semipermeable: la peritoneal. La renovación periódica del líquido de diálisis permite el intercambio de solutos y agua en dos direcciones, por ejemplo: productos finales del metabolismo de la sangre a la solución de diálisis y tampones en la otra dirección.

La diálisis peritoneal requiere de tres componentes claves:

- Catéteres para diálisis peritoneal.
- Líquidos de diálisis.
- Membrana peritoneal.

Los catéteres para diálisis peritoneal son agudo (semirrígido y flexible) y crónico (flexible).

El catéter agudo semirrígido está prácticamente en desuso y en la actualidad el más empleado es el flexible. Se implanta por punción abdominal, 2 cm por debajo del ombligo y en la línea alba, en condiciones de estricta esterilidad. Ambos se utilizan en la diálisis peritoneal aguda. Hay varios tipos de catéteres crónicos flexibles y el más conocido es el de Tenckhoff. Se implanta de manera quirúrgica y puede utilizarse durante meses o años. Se emplea en la diálisis peritoneal crónica.

Los líquidos de diálisis están básicamente constituidos por electrolitos, una sustancia *buffer* (lactato) y agentes osmóticos (glucosa, polímeros de glucosa, entre otros). La membrana peritoneal consta de dos partes: el peritoneo parietal (10 %) y el visceral (90 %), y está formada por células mesoteliales, vasos sanguíneos y linfáticos. Esta membrana se interpone entre la sangre y el líquido de diálisis, y actúa como una barrera filtrante.

Para realizar una diálisis peritoneal óptima, consiguiendo un aclaramiento y ultrafiltración adecuados, es importante tener en cuenta las características de transporte del peritoneo y la persistencia de la función renal residual.

Existen dos métodos de diálisis peritoneal:

- Método de diálisis peritoneal manual: es un método donde los intercambios de líquido se hacen manualmente con activa participación de una persona.
- Método de diálisis peritoneal automatizado. Es un método donde los intercambios son realizados por una máquina (cicladora de diálisis peritoneal) (Fig. 72.1). Tiene como ventaja, que permite el aumento de los volúmenes de recambio, lo que permite un mejor aclaramiento de las toxinas urémicas, además, disminuye el riesgo de peritonitis ya que hay menos manipulación. Actualmente es la que más se utiliza en la mayoría de los países como Estados Unidos.

Dentro de la diálisis peritoneal manual se tiene la diálisis peritoneal continua ambulatoria, que es la modalidad de diálisis peritoneal más usada, muy sencilla de realizar, libera al paciente

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

de una máquina y se realizan tareas a cuatro intercambios al día y otro al acostarse.

La diálisis peritoneal automatizada tradicionalmente se divide en diálisis continua cíclica, diálisis peritoneal intermitente nocturna, y la diálisis peritoneal tidal, Sin embargo, la combinación de la terapia cíclica en las noches con intercambios diurnos es comúnmente empleado. En la diálisis continua cíclica el paciente lleva la solución de diálisis en la cavidad peritoneal durante el día sin realizar intercambios, ahora en las noches el paciente se conecta a la cicladora realizando intercambios en número de tres o más y el último permanece en el abdomen durante el día hasta por la noche que se drena para conectarse de nuevo a la cicladora y comenzar los intercambios nocturnos.

En la diálisis peritoneal nocturna intermitente, en la mañana el paciente se drena completamente la cavidad peritoneal del líquido de diálisis, dejándola completamente vacía durante el día, esto hace que en este tiempo diurno al no haber intercambios, ni liquido en cavidad peritoneal, hace que este tipo de modalidad tenga un menor grado de aclaramiento que la diálisis continua cíclica, por esta razón se prefiere dejar esta modalidad más bien para los pacientes con una buena función renal residual, o para los que la presencia de líquido en el abdomen le impida la deambulación libre..

Dentro de estas modalidades automatizadas existen variables como, por ejemplo, la que deja líquido peritoneal en la cavidad abdominal solo en la mañana y hasta las 12:00 m., otra es la que deja el abdomen vacío durante el día hasta las 5:00 p.m., que se introduce solución de diálisis, permaneciendo ahí, hasta las 10:00 p.m. que comienzan los intercambios nocturnos con la cicladora.

La diálisis peritoneal tidal o en marea es otra modalidad automatizada que fue diseñada para optimizar el aclaramiento de solutos, al dejar grandes volúmenes de solución de diálisis en la cavidad peritoneal durante la sesión de diálisis, que por ende permita un aclaramiento difusivo y continuo durante los ciclos. Está basada en que tras un llenado de la cavidad peritoneal solo se drena una porción del líquido infundido y se reemplaza por un nuevo volumen de líquido de diálisis con cada ciclo, dejando la mayoría del líquido de diálisis en contacto permanente con la membrana peritoneal, hasta el final de la sesión de diálisis, que es cuando el líquido se drena completamente. El volumen a pasar a la cavidad peritoneal dependerá de la talla del paciente y de su hábito externo, habitualmente se usan de 2 L a 3 L de solución de diálisis, por ejemplo, si se pasaron 2 L, el volumen tidal es de 1 L, que es el volumen que se va adicionando para mantener el proceso de la diálisis (difusión y convección).

Todas a su vez pueden clasificarse en continuas e intermitentes (según el líquido de diálisis permanezca o no en la cavidad peritoneal durante las 24 h del día).

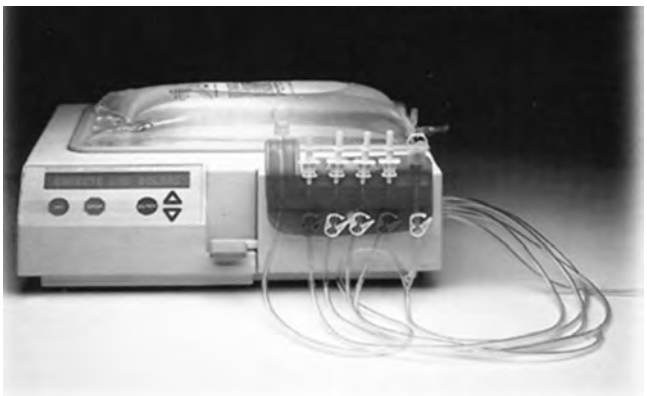


Fig. 72.1. Cicladora para diálisis peritoneal automatizada.

Indicaciones

La diálisis peritoneal constituye el método dialítico de elección en la insuficiencia renal crónica terminal que aparece en los ancianos, diabéticos, niños y mujeres con escasa masa muscular; también se prefiere en los pacientes con sida, tanto agudos como crónicos, porque evita la manipulación excesiva de la sangre. Además, tiene indicación en algunas formas de insuficiencia renal aguda no catabólica, ciertas intoxicaciones exógenas, en la pancreatitis aguda y en la insuficiencia cardiaca congestiva que no responde al tratamiento médico habitual.

Contraindicaciones

La diálisis peritoneal tiene contraindicaciones absolutas en diversos estados patológicos como la fibrosis peritoneal severa, enfermedades inflamatorias del intestino en fase aguda, casos con una cirugía abdominal reciente y en las mujeres embarazadas. El aneurisma de la aorta abdominal, los riñones poliquísticos, las hernias de la pared abdominal, la presencia de una colostomía, la diverticulosis colónica, la obesidad extrema y la sicosis, constituyen contraindicaciones relativas para la diálisis peritoneal.

Complicaciones

Las complicaciones agudas que más frecuentemente se observan en el transcurso de la diálisis peritoneal son la peritonitis, dolor abdominal y vómitos; sangramiento, perforación de vísceras cuando se intenta colocar el catéter; algunas alteraciones cardiovasculares como hipertensión e hipotensión arterial, arritmias e insuficiencia cardiaca; también suelen aparecer trastornos metabólicos como la hiperglucemia e hipoglucemia, y, por último, trastornos hidroelectrolíticos como deshidratación, hipernatremia, hiponatremia e hipocaliemia.

Cuando la diálisis peritoneal se realiza de forma crónica, pueden aparecer otras complicaciones tardíamente, como la formación de abscesos intrabdominales, hernias de la pared, edemas de los genitales externos y en etapas más avanzadas, desnutrición proteica y pérdida de las defensas orgánicas.

Hemodiálisis

La primera hemodiálisis exitosa fue reportada por Wilhem Kolph en la década de los 50 del siglo xx. A partir de entonces esta se desarrolló vertiginosamente. En la actualidad, la hemodiálisis se ha convertido en el tratamiento estándar de la insuficiencia renal en la mayoría de los países del mundo. Es mucho más costosa que la diálisis peritoneal.

La hemodiálisis tiene como objetivo suplir las funciones de excreción y regulación hidroelectrolítica del riñón enfermo. Se realiza poniendo en contacto la sangre del paciente con el líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable que retiene las proteínas y los elementos formes de la sangre, y permite solo el intercambio de moléculas pequeñas, aunque esto está en dependencia del tipo de membrana que tenga el dializador utilizado. Se basa en la transferencia de masa por difusión y convección (ultrafiltración).

Componentes esenciales del sistema de hemodiálisis

Los principales componentes son:

- Dializadores.
- Máquinas de hemodiálisis.
- Líquidos de diálisis.
- Acceso vascular.
- Anticoagulación.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Los dializadores son los verdaderos riñones artificiales, pues a través de estos se realiza el proceso de la diálisis (difusión y convección) y están constituidos por una membrana semipermeable y una estructura que le sirve de sostén (Fig. 72.2). Hay diferentes tipos de membranas, clasificadas según el material básico por la que están compuestas: celulosa regenerada (cuprofan), celulosa modificada (hemofan) y sintéticos (polisulfona). Estas últimas son más biocompatibles y permiten un mejor transporte de moléculas medianas en relación con las celulósicas. Estas membranas tienen forma de capilares o fibras huecas dispuestos de manera paralela, dentro de su continente plástico.



Fig. 72.2. Dializador capilar o de fibras huecas.

Las máquinas de hemodiálisis constan de una bomba impulsora que regula el flujo de sangre que pasa por el dializador y una bomba de proporciones, encargada de mezclar el agua tratada con la solución concentrada para hemodiálisis, y al final formar el líquido de diálisis, que tiene una composición electrolítica muy parecida a la del líquido extracelular normal, con escaso contenido de potasio y acetato o bicarbonato como tampones (Figs. 72.3 y 72.4).

Para la realización de una hemodiálisis exitosa, se requiere de un acceso vascular que proporcione un flujo de sangre adecuado (mayor que 200 mL/min). Estos accesos son de dos tipos:

- Percutáneos: son los accesos vasculares que se logran insertando a través de la piel un catéter de doble luz en un vaso profundo y que pueden ser de dos tipos: transitorios o permanentes.
- Subcutáneos: son las fistulas arteriovenosas que pueden ser antólogas o protésicas.

Para la realización de la hemodiálisis es necesaria la anticoagulación durante el tratamiento, para evitar la trombosis del circuito extracorpóreo. El fármaco más empleado es la heparina sódica. En situaciones especiales puede realizarse una hemodiálisis sin anticoagulación, esto lleva un protocolo terapéutico durante el procedimiento para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo.

La hemodiálisis crónica suele practicarse de dos a tres veces por semana durante 3 h a 5 h por sesión, en dependencia de la función renal residual, la técnica de hemodiálisis empleada, la superficie corporal y las enfermedades asociadas del paciente.

La prescripción de un tratamiento hemodialítico adecuado a las necesidades individuales de cada paciente es el principal objetivo que se persigue.

Indicaciones

La hemodiálisis tiene indicaciones precisas en la insuficiencia renal aguda cuando se desarrolla una hipercaliemia con manifestaciones electrocardiográficas o una acidosis metabólica grave que no se corrige con la terapéutica alcalinizante habitual; también cuando aparecen manifestaciones de insuficiencia cardiaca en la evolución de una expansión del líquido extracelular en presencia o no de oligoanuria, o cuando se presentan manifestaciones del síndrome urémico. En los pacientes en los que el síndrome de insuficiencia renal aguda ocurre en el marco del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se prefieren utilizar los métodos continuos de depuración extrarrenal (hemodiálisis arteriovenosa y venovenosa continua y la hemofiltración arteriovenosa y venovenosa continua).



Fig. 72.3. Riñón artificial solo.



Fig. 72.4. Riñón artificial con dializador y ramas.

La hemodiálisis aguda también tiene indicación en algunas intoxicaciones exógenas (barbitúricos, alcohol metílico, salicilatos, entre otras).

La hemodiálisis periódica se inicia en los pacientes con insuficiencia renal crónica cuando el filtrado glomerular es menor que 15 mL/min o cuando aparecen manifestaciones tempranas del síndrome urémico (pericarditis, neuropatía, entre otras).

Contraindicaciones

La hemodiálisis convencional tiene contraindicación absoluta en los pacientes con una severa inestabilidad hemodinámica, aunque también está relativamente contraindicada en pacientes con escasa masa muscular (ancianos, mujeres y niños), así como en casos con diátesis hemorrágica no corregida o condiciones que propicien la hemorragia, y en los que tienen dificultad en el acceso vascular.

Complicaciones

Las complicaciones agudas encontradas con más frecuencia durante la hemodiálisis son la hipotensión arterial, calambres musculares, náuseas y vómitos, dolor en el pecho y en la espalda, cefalea, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y escalofríos, arritmias cardiacas, hipoxemia, hemólisis y embolismo gaseoso.

A largo plazo también aparecen complicaciones, y la subdiálisis, la amiloidosis y las infecciones virales (hepatitis B y C) son las más comunes.

Otros métodos de depuración extrarrenal

Hemofiltración

La hemofiltración se realiza haciendo circular la sangre del paciente a través de un hemofiltro que tiene una membrana altamente porosa y semipermeable, lo que posibilita la obtención de altos volúmenes de ultrafiltrado plasmático.

Su aplicación puede ser intermitente o continua, con restitución de fluidos o no.

La hemofiltración se realiza sola o combinada con la hemodiálisis (hemodiafiltración).

Indicaciones

La hemofiltración constituye el método depurador de elección para los pacientes con insuficiencia renal aguda, oliguria y severas manifestaciones de intoxicación hídrica, aunque también está indicada en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que no responden adecuadamente a los métodos depuradores habituales. Algunos autores la sugieren como tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria.

Terapias continuas lentas

A las combinaciones realizadas entre estas modalidades de tratamiento (hemodiálisis y hemofiltración), se les conoce como terapias continuas lentas, estas se indican a pacientes críticamente enfermos, con fracaso renal agudo, oligúricos, con gran inestabilidad hemodinámica y, en el que además sea necesario la expoliación de grandes volúmenes de líquido, como ocurre en el edema pulmonar y en el distress respiratorio.

Para realizar las terapias continuas lentas se necesita disponer de una arteria y una vena profundas o de dos venas profundas y del dializador o hemofiltro, además de solución de diálisis y heparina. Se pueden realizar combinaciones como la hemodiálisis arteriovenosa continua, hemodiálisis venovenosa continua, hemofiltración arteriovenosa continua, hemofiltración venovenosa continua, o hemodiafiltración arteriovenosa continua o hemodiafiltración venovenosa continua y la ultrafiltración continua lenta parecida a la hemofiltración y hemodiálisis continua, pero sin solución de diálisis ni reinfusión de líquido.

Hemoperfusión

La hemoperfusión consiste en hacer pasar la sangre del paciente a través de un dispositivo que contiene sustancias con gran poder adsorbente (carbón activado o resinas), capaces de extraer del plasma toxinas y drogas.

Indicaciones

Su uso está limitado a las intoxicaciones graves por fármacos u otros venenos que depuren por esta vía.

Complicaciones

Las complicaciones más temidas de este método son la microembolización con partículas de resina o carbón, reacciones pirógenas severas, hipotensión arterial e hipotermia.

Inmunoadsorción y plasmaféresis

Son técnicas de purificación extracorpórea que se realizan de diferentes maneras:

- A través de la remoción total del plasma con la consiguiente devolución de los hematíes y leucocitos propios utilizando líquidos de restitución adecuados (plasma fresco congelado o albúmina).
- Mediante la extracción selectiva de proteínas anormalmente acumuladas en el plasma.
- Por medio de la remoción selectiva de células utilizando instrumentos de centrifugación (citaféresis).

En el caso de la inmunoadsorción tiene como objetivo eliminar selectivamente una inmunoglobulina específica y evitar por tanto la eliminación de otras, así como factores de la coagulación, lo que impide, por tanto, otras complicaciones.

Indicaciones

Las principales indicaciones de estos métodos son:

- Remoción de autoanticuerpos: lupus eritematoso sistémico, enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, miastenia *gravis*, vasculitis sistémica, esclerosis múltiple.
- Extracción de inmunoglobulinas: síndrome de hiperviscosidad, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström.
- Eliminación de inmunocomplejos circulantes: glomerulonefritis por inmunocomplejos, tormenta tiroidea, toxina de Amanita phalloides.
- Lipoproteínas: hipercolesterolemia.
- Plaquetas (trombocitosis severa).

Teniendo en cuenta el alto costo de estos procedimientos, así como las serias complicaciones que pueden aparecer durante su realización, siempre deben ser indicados y supervisados por médicos con experiencia previa en su tratamiento.

Complicaciones

Los calambres musculares, hipotensión arterial y urticaria, son las complicaciones más frecuentes; también se observan, aunque son mucho menos usuales, reacciones anafilácticas severas y la muerte.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

73

Diuréticos

El tratamiento de diferentes estados patológicos en los que existe una retención hidrosalina, como las enfermedades renales primarias y secundarias, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, incluye el uso de diuréticos. La eficacia terapéutica de estos está determinada por el balance entre sus acciones farmacológicas y sus efectos secundarios, por lo que resulta imprescindible individualizar cada paciente y cada diurético, así como conocer todo lo concerniente a estos fármacos para lograr obtener los mejores resultados con su uso.

Concepto

Diurético es toda sustancia capaz de aumentar la eliminación renal de agua y electrolitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona.

Su objetivo fundamental es lograr un balance negativo de agua, pero estos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). Estos pueden modificar otros iones y alterar otras funciones, por eso su indicación en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, hipercalcemia, la diabetes insípida, el glaucoma y las intoxicaciones.

Un diurético ideal debe ser potente y eficaz por vía oral, tener acción rápida y vida media prolongada; capacidad para excretar aniones y cationes en la misma proporción en que se encuentran en el líquido extracelular, sin provocar desequilibrios hidroelectrolíticos ni trastornos de la función renal; no debe interferir con otras funciones metabólicas, su uso continuado no debe disminuir su capacidad de acción, no debe ocasionar efectos secundarios importantes y, por último, debe ser barato.

Clasificación

Se han propuestos varios esquemas de clasificación de los diuréticos atendiendo a su estructura química, su mecanismo de acción, el sitio de la nefrona donde actúan, su potencia y el tipo de diuresis que provocan. Una vez clonadas muchas proteínas transportadoras de iones específicos, capaces de actuar como dianas moleculares de los diuréticos, ya caracterizado su distribución intrarrenal, se ha propuesto una nueva clasificación de estos fármacos basada en su farmacología molecular. Se ha decidido utilizar un esquema de clasificación en el que se combina su mecanismo de acción, su estructura química, su eficacia diurética, el sodio filtrado y su sitio de acción, por considerarla en estos momentos más práctica y orientadora (Tabla 73.1).

Consideraciones generales acerca del mecanismo de acción de los diuréticos

Los diuréticos, aun cuando sus mecanismos de acción sean diferentes, cumplen cuatro reglas generales:

- Cuando un diurético interfiere en la reabsorción del sodio en cualquier parte del túbulo, lo hace también en las otras funciones tubulares relacionadas con la reabsorción de sodio a ese nivel.
- La reabsorción de sodio está aumentada en los segmentos tubulares distales en relación con el sitio de acción de un diurético. Así, un diurético que actúe en el túbulo proximal, bloquea la reabsorción de sodio a ese nivel, pero al permitir que llegue mayor cantidad al túbulo distal, en ese sitio incrementa la reabsorción de sodio.
- Los diuréticos pueden ejercer su acción solo si el sodio endotubular alcanza su sitio de acción. Así, en la evolución de una hipovolemia, prácticamente todo el sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, por lo que la administración de un diurético que actúe a nivel del asa de Henle, como la furosemida, no provoca efecto alguno.
- Los diuréticos que actúan en distintos sitios de la nefrona o con mecanismos de acción diferentes, pueden tener acción sinérgica. Su administración resulta de gran utilidad.

Uso racional de la terapéutica diurética

El uso racional de los diuréticos descansa en estas bases:

- Conocer el sitio específico de la nefrona en que actúan.
- Conocer la fisiología de la nefrona con el objetivo de entender la causa de una respuesta inadecuada a los diuréticos en determinados estados edematosos.
- Conocer la fisiopatilogía de la enfermedad en la que se va a administrar diuréticos.

Inhibidores de la reabsorción de sodio

Diuréticos del ASA "de alto techo"

Furosemida

Es un diurético potente, capaz de provocar una diuresis masiva aún en pacientes refractarios al uso de las tiazidas; bloquea

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 73.1. Clasificación de los diuréticos según su mecanismo de acción, su eficacia diurética, diuresis que provoca, porcentaje de sodio filtrado, sitio de acción y estructura química

Mecanismo de acción	Eficacia	Diuresis	Sodio filtrado	Sitio de acción
1. Inhibidores de la reabsorción de sodio				
a) Diuréticos del ASA "de alto techo": inhiben el contransportador Na^+-K^+-2CL^- y la reabsorción de Ca^{2+} – Sulfamoilbenzoatos: • Furosemida (lasix) • Bumetanida (bumex) • Piretanida – Sulfonilurea: • Torasemida (demadex) – Ácido fenoxiacético • Ácido etacrínico (edecrin) – Tiazolidona: • Etazolina	Máxima	Copiosa	> 20 %	Rama ascendente gruesa
b) Benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas) "de bajo techo": Inhiben el contrasportador Na^+-Cl^- y aumenta la reabasorción de Ca^{2+} – Clorotiazida (diuril): • Hidroclorotiazida (diclotride) • Hidrofluometiazida • Bendroflumetiazida – Benztiazida: • Meticlotiazida • Politiazida • Triclormetiazida – Parecidos a tiazida: • Clortalidona (hygroton) • Indapamida (natrilix) • Metolazona • Quinetazona	Moderada	Moderada	5-10 %	Túbulo distal
c) Diuréticos ahorradores de potasio – Antagonistas de la aldosterona • Espironolactona (aldactone) • Eplerenona • Canrenoato (soludactone) – Inhibidores de los canales de sodio • Amilorida (ameride) • Triamterene	Ligera	Escasa	2-3 %	Último segmento del túbulo distal y túbulo colector
2. Inhibidores de la anhidrasa carbónica				
a) Acetazolamida (diamox) b) Diclorfenamida (daranide) c) Metazolamida (neptazane)	Ligera	Escasa	< 5 %	Células epiteliales del túbulo contorneado proximal
3. Agentes osmóticos: aumentan la presión osmótica dentro del túbulo, disminuye la reabsorción de agua, aumenta el volumen de orina excretada con filtración baja de sodio				
a) Manitol b) Isosorbide c) Urea d) Glicerina	Elevada	Elevada	< 5 %	Segmentos permeables al agua: túbulo contorneado proximal, rama ascendente gruesa, túbulo colector

hasta el 23 % del sodio que se filtra. Su estructura química se asemeja a la de las benzotiadiazinas, ya que tiene un grupo sulfamilo, pero difiere de estas en el resto de su molécula (ácido antranílico más radical furfurilo).

Su mecanismo de acción guarda relación con su capacidad para bloquear la reabsorción de sodio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle y en menor cuantía en el túbulo distal, por lo que aumenta la excreción de agua, sodio, cloro, magnesio y calcio.

Los diuréticos de asa se absorben bien por vía oral; la biodisponibilidad de la furosemida es del 50 %. Inician su acción, por vía oral, a los 10 min a 30 min y alcanzan el efecto máximo a los 20 min a 40 min con una duración de 4 h a 6 h. Por vía intravenosa el comienzo de la acción se aprecia en 2 min a 5 min.

Indicaciones

La furosemida constituye el diurético de elección en los estados edematosos consecutivos a las nefropatías, sobre todo si existe merma de la función renal; además, también está indicada en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca paroxística y en todo paciente donde la terapéutica con otros diuréticos no produzca los resultados esperados. Es de gran utilidad en el mantenimiento de una diuresis forzada para tratar las intoxicaciones.

En la insuficiencia renal aguda se emplea para realizar el diagnóstico diferencial entre las causas prerrenales y renales, pero no tiene valor en el tratamiento de esta afección.

Contraindicaciones y efectos secundarios

Prácticamente no tiene contraindicaciones, aunque existen reportes de reacciones de idiosincrasia a este medicamento en algunos pacientes. Además no debe administrarse a los que se encuentren en anuria.

Reacciones adversas

Como efectos secundarios se destacan los relacionados con su potente acción diurética; por lo que puede provocar hipotensión ortostática, deshidratación y alcalosis hipoclorémica. Cuando se

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

utiliza en altas dosis, se han reportado alteraciones auditivas y vestibulares, que cesan al suspender el medicamento. Se ha señalado también aumento del ácido úrico y de las transaminasas en la sangre, tendencia a la hiperglucemia, así como leucopenia, y trombocitopenia, manifestaciones todas que desaparecen después de suspender la droga.

Presentación, dosis y vía de administración

La furosemida se presenta en ámpulas de 20 mg (2 mL) y 50 mg (3 mL) y en tabletas de 40 mg.

La dosis oral de este medicamento es individual y guarda relación con el efecto esperado; así, en pacientes con insuficiencia cardiaca o hepatopatías, suele ser de 20 mg/día a 80 mg/día, fraccionada en tres o cuatro tomas. En el edema agudo del pulmón, habitualmente se utiliza por vía intravenosa, a 1 mg/kg/dosis, que se repete a los 30 min si no se ha controlado el cuadro. En la insuficiencia renal crónica la dosis diaria puede alcanzar hasta 1 g a 3 g.

Bumetanida (bumelex)

Es el diurético más potente que existe en la actualidad (40 veces más potente que la furosemida). Es un derivado de la metanilamida, capaz de provocar una diuresis marcada, con una elevada excreción de sodio y cloro, relacionada con la dosis administrada.

Su mecanismo de acción está en correspondencia con su capacidad para bloquear la reabsorción de sodio y cloro, no solo en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, sino también en el túbulo proximal y distal; este triple lugar de acción explica su potencia.

La bumetanida se absorbe casi totalmente en el tubo digestivo (más de un 95 %); cuando se administra por vía intravenosa, el inicio de su acción diurética es casi inmediata y alcanza su efecto máximo entre los 15 min y 45 min. No altera la tasa de filtración glomerular, aún en pacientes con insuficiencia renal.

Indicaciones

La bumetanida se utiliza en la mayoría de los estados edematosos consecutivos a nefropatías, insuficiencia cardiaca y cirrosis hepática, principalmente si se necesita obtener un alto volumen urinario en un periodo relativamente corto; también se utiliza por vía oral en pacientes hipertensos con merma crónica de la función renal, en los que existe una retención de agua y sodio.

Contraindicaciones y efectos secundarios

La bumetanida por lo general es bien tolerada. Está contraindicada en pacientes en anuria y en las gestantes durante el primer trimestre. En menos del 5 % de los casos se han reportado vértigos y alteraciones auditivas que desaparecen al suprimir su administración. Por su potente acción diurética, la bumetanida puede causar deshidratación, desequilibrio electrolítico, episodios de hipotensión aguda y colapso cardiovascular.

Presentación, vía de administración y dosis

Se presenta en tabletas de 1 mg y ámpulas de 0,5 mg de 2 mL. La dosis inicial por vía oral es de 1 mg por la mañana, la cual se puede repetir a las 6 h u 8 h. Por vía intravenosa la dosis inicial es de 0,5 mg a 1 mg, la que puede repetirse en dependencia del volumen urinario que se quiera alcanzar. La dosis máxima es de 15 mg/día.

Torasemida (demadex)

La torasemida es también un potente diurético de asa, de acción rápida, cuyo mecanismo de acción es similar al de la furosemida y es al menos dos veces más potente que esta, presenta una duración de acción algo más prolongada, lo que permite administrarla una vez al día. No altera la tasa de filtración glomerular ni el flujo plasmático renal.

Indicaciones

Tiene indicaciones precisas en los pacientes con edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad renal o hepática; también en la hipertensión arterial volumen dependiente.

Contraindicaciones y efectos secundarios

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la torasemida o algunos de sus componentes. Sus efectos adversos guardan relación con la depleción hidrosalina que provoca.

Presentación, vía de administración y dosis

Se presenta en tabletas de 5 mg, 10 mg y 20 mg, y bulbos de 2 mL y 5 mL (10 mg/mL). La dosis inicial por vía oral o intravenosa es de 5 mg/día a 20 mg/día en una dosis, que puede repetirse si la diuresis que se obtiene no es adecuada.

Ácido etacrínico

Es un diurético tan enérgico como la furosemida, aunque su estructura química no tiene parecido alguno con esta, ya que se trata de un cetoderivado del ácido fenoxiacético. A pesar de la diferencia estructural, su mecanismo de acción es similar. Su utilidad se ha visto restringida por los efectos citotóxicos irreversibles que produce, y apenas se le utiliza en la actualidad.

Benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas) (“de bajo techo”)

En 1957, Beyer y colaboradores, investigando la acción inhibidora de las sulfamidas sobre la anhidrasa carbónica, encontraron un compuesto secundario derivado de las benzotiadiazinas: la clorotiazida, que tiene efecto ligero inhibidor de la anhidrasa carbónica, pero que provoca un considerable aumento de la eliminación renal de agua y de sodio unido a los cloruros. A partir de entonces comenzó la *era de los diuréticos orales efectivos.*

Las benzotiadiazinas tienen como grupo central un anillo sulfamilo halogenado, y a partir de este núcleo central se ha obtenido una gran variedad de diuréticos (tiazidas) cuya diferencia fundamental es la vida media y la potencia de acción, aunque la diuresis provocada por la dosis máxima de cualquiera de estos es similar.

Las tiazidas actúan en la porción proximal del tubo contorneado distal, lo que impide la reabsorción de sodio y cloro a ese nivel. La administración ininterrumpida de tiazidas provoca aumento de la reabsorción de calcio en el tubo contorneado proximal; además, se ha demostrado que estas drogas tienen efecto vasodilatador directo sobre las arteriolas de los glomérulos.

Todas las tiazidas se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 % y el 95 %, comienzan su acción de 1 h a 2 h.

Indicaciones

Las tiazidas son las drogas de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial benigna, así como en la insuficiencia cardiaca congestiva. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de los edemas de causa hepática y resulta un medicamento principal en el tratamiento de los pacientes con diabetes insípida pitresín-resistente, y también en los pacientes con hipercalciuria idiopática.

Contraindicaciones y efectos secundarios

Están contraindicadas en la insuficiencia renal avanzada y en los pacientes en anuria. No se deben administrar cuando hay antecedentes de hipersensibilidad a las tiazidas o a algunos de sus componentes. Sus efectos secundarios pueden aparecer en relación con su actividad diurética; la depleción de agua y sodio, y la alcalosis hipocaliémica son efectos indeseables que se presentan con relativa frecuencia. La hiperglucemia que estos medicamentos pueden provocar, debe alertar al médico cuando son utilizados en pacientes diabéticos; también puede presentarse hipercalcemia, hiperuricemia e hipocaliemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Hidroclorotizida

Es la más utilizada de este amplio grupo de drogas.

Presentación, vía de administración y dosis

Se presenta en tabletas de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg y en solución oral (10 mg/mL). Su administración es siempre por vía oral. La dosis es de 25 mg a 50 mg en una sola toma, preferiblemente por las mañanas, en algunos pacientes dosis de 12,5 mg es suficiente, en el adulto mayor la dosis inicial es de 12,5 mg. La dosis máxima es de 100 mg.

Los *parecidos a tiazidas* son fármacos, similares, desde el punto de vista farmacológico, a los diuréticos tiazida, pero que no son tiazida, son la clortalidona, la indapamida, metolazona y quinetazona, los más utilizados son los dos primeros.

Clortalidona

Es un derivado heterocíclico de las benzotiadiazinas con un mecanismo de acción similar, aunque tiene una acción más prolongada. Se ha demostrado que resulta muy útil en el tratamiento ambulatorio de los pacientes con hipertensión arterial y con estados edematosos ligeros.

Presentación, vía de administración y dosis

La clortalidona se presenta en tabletas de 25 mg. La dosis es de 12,5 mg/día a 50 mg/día o en días alternos, en dosis única por las mañanas, por vía oral.

Indapamida

La acción diurética de la indapamida guarda relación con su capacidad para bloquear la reabsorción de sodio y cloro en la parte proximal del tubo contorneado distal; además, tiene efecto vasodilatador directo, porque bloquea los canales del calcio de la pared vascular. Se absorbe en más del 95 % en el tracto gastrointestinal y es excretado por la orina en un 60 % o más; el resto por la bilis. Tiene una vida media prolongada (16 h a 18 h).

No altera la tasa de filtración glomerular, aun en los pacientes con insuficiencia renal.

Indicaciones

La indapamida es el diurético más utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial benigna en la actualidad. Además, tiene indicación en el edema consecutivo a la insuficiencia cardiaca congestiva y en el síndrome nefrótico. A diferencia de otros diuréticos tiazídicos, puede emplearse en pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica avanzada.

Contraindicaciones y efectos secundarios

Está contraindicada en pacientes con antecedentes de alergia a la indapamida o a algunos de sus componentes. Debe utilizarse con cautela en aquellos con enfermedad hepática avanzada, gota y lupus eritematoso sistémico.

Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos hidroelectrolíticos. La hipotensión arterial, arritmias cardiacas, debilidad, calambres musculares e hiperglucemia, son menos frecuentes (menos del 1 % de los casos).

Presentación, vía de administración y dosis

La indapamida se presenta en tabletas de 1,25 mg y 2,5 mg. En el tratamiento de la hipertensión arterial se administra una dosis oral diaria de 1,25 mg por las mañanas, que se incrementan según las necesidades. En el edema cardiaco o renal, la dosis es de 1,25 mg/día a 10 mg/día.

Diuréticos ahorradores de potasio

Estos diuréticos presentan en común la propiedad anticaliurética y moderadamente natriurética, sin embargo, son diferentes desde el punto de vista de su estructura química. La espironolactona tiene una estructura esteroidea similar a la de la aldosterona, actúa inhibiendo de manera competitiva, estereoespecífica y reversible la acción de la aldosterona sobre el receptor específico que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal, como resultado, impide que la aldosterona promueva la síntesis de proteínas necesarias para facilitar la reabsorción de sodio. El amiloride y el triamterene están compuestos de bases orgánicas y funcionan independientes de la aldosterona, inhiben los canales de sodio del epitelio renal.

Todos los diuréticos de este grupo ejercen su acción en la porción terminal del tubo contorneado distal y en el tubo colector, en donde inhiben la reabsorción de sodio y, en consecuencia, la diferencia de potencial negativa, que es la fuerza impulsora para la secreción de iones hidrógeno y de potasio en este segmento. La natriuresis máxima inducida por cualquiera de estas drogas, no supera el 2 % o 3 % del sodio filtrado y se acompaña de retención de potasio e hidrogeniones.

Indicaciones

Los diuréticos ahorradores de potasio son tan débiles, que su principal utilidad reside en la prevención o el tratamiento de la hipocaliemia causada por otros diuréticos; también se emplean para reforzar la acción diurética de otras drogas sin que se ocurran pérdidas exageradas de potasio. La espironolactona está indicada en el aldosteronismo primario. El triamterene es eficaz en combinación con hidroclorotiazida en el tratamiento del edema asociado con la insuficiencia cardiaca crónica.

Contraindicaciones y efectos secundarios

Estas drogas están contraindicadas en los pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica; además, en los que reciben suplementos de potasio. Deben utilizarse con cautela en los pacientes que llevan tratamiento con hipotensores del tipo de los betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La hiperpotasemia es la reacción adversa más frecuente. Las dosis altas pueden originar alteraciones neuromusculares (parálisis, disartria y debilidad), respiratorias (paro respiratorio), circulatorias (hipotensión, arritmias y paro cardiaco), gastrointestinales (íleo, náuseas, vómitos y dolor abdominal) y renales (oliguria y síndrome urémico).La ginecomastia, disfunción sexual eréctil y la disminución de la libido, pueden aparecer en los varones que llevan tratamientos prolongados con espironolactona. El triamterene puede causar anemia megaloblástica.

Presentación, vía de administración y dosis

La espironolactona se presenta en tabletas de 25 mg y la dosis habitual es una tableta cuatro veces al día, por vía oral.

La amilorida se presenta en tabletas de 5 mg y la dosis es de 5 mg/día a 10 mg/día.

El triamterene viene en cápsulas de 50 mg y 100 mg y la dosis es de 100 mg/día a 300 mg/día, dividida en una a dos tomas.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

En 1948, Schwartz descubrió que la administración de sulfanilamida provocaba la eliminación renal de agua y bicarbonato de sodio. Este descubrimiento fue la base de las investigaciones posteriores que permitieron el desarrollo de los diuréticos y una mejor comprensión de la fisiología renal y del ion hidrógeno.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan a nivel del túbulo contorneado proximal y también del distal, impidiendo la liberación de hidrogeniones y, por lo tanto, bloqueando la reabsorción de bicarbonato de sodio. Tienen efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica dondequiera que exista actividad de esta enzima en el organismo.

El mecanismo de acción de estos diuréticos contrarresta su efecto, pues su administración continuada procvoca un aumento de la concentración de hidrogeniones de tal magnitud, que la reacción química bicarbonato-ácido carbónico se desplaza hacia el ácido carbónico sin necesidad de la acción enzimática.

Indicaciones

Actualmente, el uso de los inhibidores de la anhidrasa carbónica se ha limitado al tratamiento del glaucoma.

Contraindicaciones y efectos secundarios

No deben ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal ni con acidosis metabólica o respiratoria. Sus efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, anemia hemolítica, depresión medular y trastornos digestivos. Pueden ocasionar acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipercalciuria con producción de cálculos renales, hipopotasemia intensa y reacciones de hipersensibilidad.

Presentación, vía de administración y dosis

La acetazolamida es la más usada. Se presenta en tabletas de 125 mg y 250 mg, y en cápsulas de 500 mg; también en bulbos de 500 mg. La dosis inicial es de 250 mg a 500 mg por vía oral o intravenosa, que puede repetirse a las 4 h o 6 h. La dosis total no debe exceder de 1 g/24 h. La administración intramuscular causa dolor intenso en el sitio de inyección porque este medicamento tiene un pH alcalino.

Diuréticos osmóticos

La administración de diuréticos osmóticos provoca un aumento de la presión osmótica del compartimiento extracelular, lo que trae como consecuencia movimiento de agua desde las células hacia el espacio extracelular y la consiguiente expansión del volumen extracelular. Debido a este mecanismo ocurre un aumento del flujo plasmático renal y una dilatación de las arteriolas aferentes de los glomérulos; finalmente se acrecienta la intensidad de filtración glomerular. La presencia de un agente osmótico no reabsorbible en el túbulo proximal y en la rama ascendente del asa de Henle, limita la absorción de agua y sodio. Además, al pasar por los vasos rectos de la médula suprime el intersticio medular hipertónico y se provoca una diuresis que está compuesta por agua y, en un grado menor, por sal. Entre los agentes osmóticos, el manitol es el más utilizado.

Indicaciones

Los diuréticos osmóticos no son utilizados en el tratamiento de los estados edematosos habituales. Actualmente tienen poca utilidad clínica. Su uso ha quedado reservado para el tratamiento del edema cerebral y como prevención de la insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a cirugía aórtica, así como para controlar la hipertensión ocular (glaucoma) en tratamiento a corto plazo. También resultan muy útiles para establecer el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda prerrenal con la de causa parenquimatosa.

Contraindicaciones y efectos secundarios

La contraindicación fundamental guarda relación con su mecanismo de acción, pues al extraer el agua desde el interior de las células, son capaces de provocar una sobreexpansión del espacio extracelular y ocasionar un edema agudo del pulmón, por lo que deben ser utilizados con precaución en los ancianos y en los cardiópatas. No se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal avanzada. Puede ocasionar, con frecuencia, escalofríos, fiebre, sequedad de la boca y sed, y de forma rara desequilibrio hidroelectrolítico, hiponatremia dilucional e hiperpotasemia.

Presentación, dosis y vía de administración

El manitol al 20 % se presenta en frascos de 250 mL (50 g). En el edema cerebral se comienza con una dosis de 0,5 g/kg a 1 g/kg y se continúa con igual dosis cada 4 h o 6 h. Se administra por infusión intravenosa en 20 min o 30 min. Antes de administrar la primera dosis, debe hacerse una prueba inicial administrando 12,5 g intravenosa durante 3 min a 5 min, para provocar una diuresis de al menos 30 mL/h a 50 mL/h y así comprobar que existe una función renal adecuada.

ECIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

BIBLIOGRAFÍA

Abboud, H., Henrich, W. L. (2010). Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 362(1), 56-65.

Academia de Ciencias Mediques (2011). *Nefropatía diabética*. Granollers.

Araki, S., Haneda, M., Koya, D., Sugimoto, T., Isshiki, K., Chin-Kanasaki, M. *et al.* (2007). Predictive impact of elevated serum level of IL -18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study. *Diabetología*, 50, 867-873. Disponible en: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/esearch.fcgi?db=pubmed&retmax=1&term="Diabetologia"[Journal] AND 2007[PDAT] AND 50[VOL] AND 867[PAGE]

Asaha, K., Tojo, A., Onozato, M. (2010). Avances en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA: ¿nuevas perspectivas para un futuro inmediato? *Nefrología*, 30(5), 501-517.

Basi, S., Lewis, J. B. (2006). Microalbuminuria as target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis*, 47, 927-946.

Bazzi, C., Rizza, V., Raimondi, S. *et al.* (2009). In crescentic IgA nephropaty, fractional excretion of IgG in combination with nephron loss is the best predictor of progression and responsiveness to inmunosupression. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 929-935.

Car, J. (2006). Urinary tract infection in women: diagnosis and management in primary care. *BMJ*, 332, 94-97.

Cattran, D., Coppo, R., Cook, T. *et al.* (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*, 76(5), 534-545. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571791

Centro de Nefrología Hospital de Clínicas (2009). *Programa de prevención y tratamiento de las glomerulopatías*.

Cheng, J., Zhang, X., Zhang, W. *et al.* (2009). Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol*, 30(4), 315-322. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546530

Chenowth, C. E., Saint, S. (2011). Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*, 25, 103-115.

Couzi, L., Merville, P., Deminiere, C., Moreau J. F., Combe, C., Pellegrin Viallard *et al.* (2006). Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*, 21, 1749-1752.

Dussol, B., Morange, S., Burtey, S., Indreies, M., Cassuto, E., Mourad, G. *et al.* (2008). Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 52, 699-705.

Elgueta (s.f.). Enfermedades asociadas con el Síndrome Nefrítico Agudo. Disponible en: https://www.u-cursos.cl/medicina/2008/0/MMEDIC24/

Feehally, Floege & Johnson (2007). *Comprenssive Clinical nephrology*. Phyladelphia: Mosby-Elsevier.

Feehally, J., Hogg, R. (2008). IgA nephropathy: Time to change our approach? *ASN Renal Week Lectures*. Disponible en: https://www.hdcn.com.

González Monte, E. (2011). Infecciones de tracto urinario. *Nefrología*. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.

González, L. A., Vásquez, G. M., Uribe, O., Ramírez, L. A. (2006). Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Revista Colombiana de Reumatología*, 13(4), 307-333.

Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Naber, K. G., Tenke, P., Wagenlehner, F. (2010). *Guías clínicas sobre las infecciones urológicas*. European Association of Urology.

Grabe, M., *et al.* (2011). *Guidelines on Urological Infections*. European Association of Urology.

Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G. *et al.* (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 52(5), e103-e120.

Hashimoto, S., Yamada, K., Kawata, T., Mochizuki, T., Schnermann, J. B., Koike, T. (2008). Abnormal Autoregulation and Tubuloglomerular Feedback in Prediabetic and Diabetic OLETF rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 23.

Lv, J., Zang, H., Chen, Y. *et al.* (2009). Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE inhibitor therapy in patient with IgA nephropaty: a randomized controlled trial. *Am J of Kidney Dis*, 53(1), 26-32.

Mann, F. E., Schmieder, R. E., McQueen, M. M., Dyal, L., Schumacher, H. *et al.* (2008). Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET Study). A muticentre, randomized, double blind, controlled trial. *Lancet*, 372, 547-553.

Manno, C., Torres, D., Rossini, M. *et al.* (2009). Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 10, 1093.

Marrero, D., Rodríguez, R., Delgado, P., Cobo, M., González Posada, J. M., Hernández Marrero, D. (2010). Síndrome de Goodpasture asociado con vasculitis cerebral ANCA negativa. *Nefrología*, 30(5), 584-587.

Martínez-Castelao, A. (2008). Clinical and social impact of the diabetes mellitus epidemic. *Nefrología*, 28(3), 245-248.

Medrano Sagarra, A. (2009). ¿Es más eficaz el tratamiento con micofenolato de mofetilo que el tratamiento conservador en la glomerulonefritis membranosa primaria? *Nefrología*, 29(6), 49-52.

Merino, J. L., Galeano, C., Martins, J., Pascual, J., Teruel, J. L., Ortuño, J. (2008). Recidiva de vasculitis p-ANCA positiva con hemorragia pulmonar en paciente en hemodiálisis. *Nefrología*, 28 (4), 457-460.

Nachman, P. H., Jennette, J. C., Falk, R. J. (2007). Primary glomerular disease. En: Brenner, B. M. (ed.). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.

Nakagawa, T., Sato, W., Sautin, Y. Y. *et al*. (2006). Uncoupling of Vascular Endothelial Growth Factor with Nitric Oxide as a Mechanism for Diabetic Vasculopathy. *J Am Soc Nephrol*, 17, 736-745. Disponible en: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/esearch.fcgi?db=pubmed&retmax=1&term="J Am Soc Nephrol"[Journal] AND 2006[PDAT] AND 17[VOL] AND 736[PAGE]

National Kidney Foundation (2007). K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis*, 49(suppl 2).

Otero, R. R., Moragues, J. R., Ávila, O. E., Contreras, E. D., Paniagua, O. M., Barragán, S. A. *et al*. (2006). Síndrome de Goodpasture: Un enfoque pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax*, 65(4), 178-185.

Palmer, S. C., Navaneethan, S. D., Craig, J. C., Johnson, D. W., Tonelli, M., Garg, A. X. *et al.* (2010). Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 153, 23-33.

Perico, N., Remuzzi, G. (2007). Inhibition of TGF-beta expression: a novel role of thiazolidindiones to implement renoprotection in diabetes. *Kidney Int*, 72, 1419-1421. Disponible en: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/esearch.fcgi?db=pubmed&retmax=1&term="Kidney Int"[Journal] AND 2007[PDAT] AND 72[VOL] AND 419[PAGE]

Remuzzi, G., Benigni, A., Remuzzi, A. (2006). Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*, 116, 288-296.

Risso, J. A., Mazzocchio, O., De All, J., Gnocchi, C. A. (2009). Síndrome pulmón-riñón. *Medicina (Buenos Aires)*, 69(6).

Ruiz-Irastorza, G., Espinosa, G., Frutos, M. A., Jiménez-Alonso, J, Praga, M., Pallarés, L. *et al*. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología*, 32(Suppl 1), 1-35.

Ruiz-Irastorza, G., Espinosa, G., Jiménez-Alonso, J., Pallarés, L., Robles, A. (2012). Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Diagnosis and treatment of lupus nephritis: the way to consensus. *Rev Clin Esp*, 212(3), 155-156.

Salama, A. D., Levy, J. B., Lightstone, L., Pusey, C. D. (2001). Goodpasture´s disease. *Lancet*, 358(9285), 917-920.

Schmidt-Ott, K. M. (2008).Unraveling the role of connective tissue growth factor in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 73, 375-376. Disponible en: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/esearch.fcgi?db=pubmed&retmax=1&term="Kidney Int"[Journal] AND 2008[PDAT] AND 73[VOL] AND 375[PAGE]

Scholes, D., Hawn, T. R., Roberts, P. L. *et al.* (2010). Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*, 184, 564-569.

Schwartz, M. M., Korbet, S. M., Lewis, E. J. (2008).Collaborative Study Group. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 23(4), 1298-1306.

Seshan, S. V., Jennette, J. C. (2009). Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*, 133(2), 233-248.

Shepherd, J., Kastelein, J. J., Bittner, V. A., Carmena, R. , Deedwania, P. C., Breazna, A. *et al.* (2008).Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc*, 83, 879.

Tan, A. L., Forbes, J. M., Cooper, M. E. (2007). AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 27, 130-143. Disponible en: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/esearch.fcgi?db=pubmed&retmax=1&term="Semin Nephrol"[Journal] AND 2007[PDAT] AND 27[VOL] AND 130[PAGE]

The Advance (2008). Collaborative Group. Intensive Blood Glucosa Control and Vascular Outcomes in Patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 358, 2560-2572.

Toledo Perdomo, K., Ortega Salas, R., Pérez-Sáez, M. J., Esquivias de Motta, E., Espinosa Hernández, M., López Andreu, M. *et al.* (2011). Glomerulonefritis extracapilar tipo I con coexistencia de anticuerpos anti-MBG y ANCA-p positivos. *Nefrología*, 31(1), 113-115.

Troche, A., Martínez Pico, M., Mayor, M., Matsumura, K., Nunes Velloso, M. C. (2009). Características clínicas y anatomopatológicas de pacientes sometidos a biopsia renal en una sala de nefrología pediátrica. *Pediatr (Asunción)*, 36(1).

Vega, O., Pérez, R. A. (2008). Síndrome nefrítico. *El Residente*, 3(3), 86-89.

Yu, F., Wu, L. H., Tan, Y., Li, L. H., Wang, C. L., Wang, W. K. *et al*. (2010). Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int*, 77(9), 820-829. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182417.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE XI

Enfermedades del sistema digestivo

74. Resumen anatomofisiológico del sistema digestivo/ 125
75. Exámenes complementarios de laboratorio y técnicas diagnósticas de las enfermedades del sistema digestivo / 129
76. Enfermedad por reflujo gastroesofágico/ 143
77. Cáncer de esófago/ 146
78. Gastritis/ 152
79. Úlcera péptica gastroduodenal/ 157
80. Cáncer gástrico/ 164
81. Recuento anatomofisiológico del hígado/ 173
82. Colestasis/ 178
83. Hepatitis/ 184
84. Enfermedad hepática por depósito de grasa/ 203
85. Hepatitis autoinmune/ 208
86. Cirrosis hepática/ 220
87. Cáncer del hígado/ 231
88. Insuficiencia hepática fulminante/ 236
89. Encefalopatía hepática/ 243
90. Colecistopatías/ 249
91. Pancreatitis aguda/ 258
92. Pancreatitis crónica/ 266
93. Cáncer del páncreas exocrino/ 271
94. Síndrome de malabsorción intestinal/ 276
95. Síndrome del intestino irritable/ 284
96. Enfermedad inflamatoria intestinal/ 287
97. Cáncer de colon y recto/ 302
98. Sangrado digestivo/ 312
99. Abdomen agudo/ 319
Bibliografía/ 325

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

74

Resumen anatomofisiológico del sistema digestivo

El sistema digestivo es el conjunto de órganos que de una forma armónica transforma los alimentos ingeridos en sustancias útiles, los incorpora mediante un proceso de absorción y luego excreta las sustancias nocivas. Es un conducto o tubo que se extiende desde la boca hasta el ano y que consta de numerosas partes con diferentes funciones.

Cavidad bucal

Es una cavidad ubicada en la parte inferior de la cara y constituye la primera porción del tubo digestivo; en esta ocurren las funciones masticatorias y la insalivación de los alimentos.

Lengua

Estructura musculomembranosa móvil, que está situada en la cavidad bucal. Consta de dos partes: una porción móvil y la raíz de la lengua.

La porción móvil o lengua propiamente dicha está recubierta por una mucosa aterciopelada con unas prominencias llamadas papilas linguales, que se dividen en cinco grupos: caliciformes, fungiformes, filiformes, foliadas y hemisféricas.

Faringe

Es un conjunto musculomembranoso situado entre la porción posterior de las fosas nasales, la boca, y el esófago; se continúa con este sin límites anatómicos precisos, del que se diferencia funcionalmente por el estrechamiento faringoesofágico, que se conoce con el nombre de *boca del esófago de Kilian.*

Glándulas salivales

Son órganos que segregan un jugo digestivo a expensas de la sangre llamado *saliva*, líquido especial con funciones digestivas por sus componentes químicos, que lubrica la cavidad bucal y la lengua.

Esófago

Es una estructura cilíndrica por donde pasan los alimentos hacia el estómago, que ocupa la parte inicial del cuello y atraviesa el tórax por el mediastino posterior hasta alcanzar el diafragma; se introduce y termina en el estómago a través del *hiatus esofágico*.

Consta de cuatro porciones: cervical, torácica, diafragmática y abdominal. Tiene una longitud de 25 cm en el adulto normal, su calibre no es constante y se observa aplanado en sentido anteroposterior. En estado distendido se presenta como un cilindro irregular a causa de los estrechamientos fisiológicos: superior o cricoideo, es medio aorticobronquial y estrechamiento diafragmático.

La inervación del esófago es motora y sensitiva. La motora está formada por nervios extrínsecos e intrínsecos. Los nervios extrínsecos son los neumogástricos o vagos derecho e izquierdo, que inervan la parte superior del esófago. Los intrínsecos están constituidos por el plexo de Auerbach, situado dentro de las capas del músculo liso; regulan la motilidad esofágica, principalmente en los dos tercios inferiores. La inervación sensitiva corresponde al sistema nervioso simpático.

Funciones del esófago

Tiene varias funciones:

- Transportar los líquidos y sólidos deglutidos desde la faringe al estómago.
- Evitar las regurgitaciones desde el estómago.
- Expulsar el aire de su luz durante el estado de reposo fisiológico.
- Producir secreciones mediante las glándulas que protegen a las paredes.

Mecanismo de la deglución

La deglución tiene tres etapas:

- Etapa oral: corresponde al paso de los alimentos desde la boca hasta la faringe, luego de ser preparados por la masticación y la insalivación.
- Etapa faríngea: cuando el material deglutido penetra en la faringe, el músculo constrictor faríngeo se contrae y origina ondas peristálticas que se propagan hacia el esófago rápidamente; el esfínter esofágico superior se relaja y permite la penetración del bolo alimenticio en el tercio superior del esófago.
- Etapa esofágica: la onda peristáltica originada en la faringe continúa hacia el esófago, arrastra el bolo y mantiene a lo largo del órgano un elevado gradiente de presión. Esta onda recibe el nombre de onda peristáltica primaria y provoca la relajación de los esfínteres esofágicos superior e inferior. Actúa con fuerza propulsiva suficiente para garantizar la entrada de los alimentos ingeridos al estómago.

Cuando las ondas peristálticas primarias no son capaces de transportar un bolo sólido por la distensión del esófago, se producen ondas peristálticas secundarias que se inician por detrás del bolo alimenticio.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Existen ondas peristálticas terciarias no propulsivas en el adulto mayor y en pacientes con esofagitis o hernia del hiatus; son ondas vagas, irregulares, localizadas en el tercio inferior del esófago. No se conoce su función.

Estómago

Es un órgano hueco musculomembranoso con forma de "gaita" que se continúa con el esófago por arriba y el duodeno por abajo. Está situado en la parte superior de la cavidad abdominal y ocupa gran parte del epigastrio e hipocondrio izquierdo. Presenta dos caras: anterior y posterior; dos curvaturas: menor y mayor, y dos extremos: superior e inferior; un orificio superior o cardias y uno inferior o píloro.

Glándulas gástricas

Se distinguen tres variedades de glándulas gástricas, las que cuentan con un conducto excretor abierto en las criptas:

- Glándulas pilóricas: ubicadas en el antro gástrico; producen moco, factor intrínseco indispensable para la absorción de la vitamina B12, y gastrina, elaborada por las células G de las glándulas pilóricas.
- Glándulas fúndicas: se hallan en el cuerpo y fondo gástricos, y producen moco, fermentos digestivos y sustancias con propiedades endocrinas.
- Glándulas cardiales: glándulas ramificadas compuestas de células mucosas.

Irrigación

Las arterias se disponen en un círculo vascular formado por un arco arterial en la curvatura menor y otro en la mayor.

El arco arterial de la curvatura menor está formado por la arteria coronaria estomáquica, rama del tronco celiaco, y la arteria pilórica procedente de la arteria hepática. El arco arterial de la curvatura mayor está constituido por la arteria gastroepiploica derecha, rama de la arteria gastroduodenal, y la gastroepiploica izquierda, rama de la esplénica.

Flujo sanguíneo de la mucosa gástrica

Le confiere a esta un mecanismo de resistencia frente al ácido clorhídrico, el que contribuye a los procesos de cicatrización y curación de las úlceras.

La red vascular del estómago termina en numerosas arteriolas, capilares y vénulas, las que forman una red de anastomosis. Estos capilares presentan una pared delgada y fenestrada con alta permeabilidad, que favorece el aporte sanguíneo de nutrientes y de bicarbonato, todo lo que está regulado por el sistema nervioso autónomo, la gastrina, la vasopresina y las prostaglandinas. Todos estos factores constituyen lo que Davenport conceptuó como *barrera mucosa gástrica*, responsable de la propiedad que tiene la mucosa del estómago de impedir la difusión de ácido desde la luz gástrica hacia el espesor de la pared, con lo que se defiende del efecto corrosivo de su propia secreción.

Inervación

El estómago está inervado por tres sistemas imbricados entre sí:

- Sistema parasimpático: tiene funciones secretoras y motoras, y libera acetilcolina, que interviene en la trasmisión de los impulsos nerviosos.
- Sistema nervioso simpático: tiene funciones sensitivas y en sus sinapsis libera las sustancias encargadas de emitir impulsos nerviosos, como son la adrenalina y noradrenalina. Comprende los plexos celiaco y solar.
- Plexos nerviosos intramurales: se localizan en dos capas de la víscera: en la submucosa el plexo de Meissner y en la muscular el de Auerbach. Son dos redes intramurales cuya función es regular la motilidad del órgano, en lo que intervienen sustancias como la histamina y la acelilcolina.

Funciones del estómago

Tiene múltiples funciones relacionadas con el proceso digestivo:

- Motora.
- Secretora: ácido clorhídrico, pepsina y hormonas.
- De reservorio y regulación de la evacuación de los alimentos ingeridos.
- De modificación y adaptación de la composición química, pH y concentración de las comidas.
- Antianémica mediante la producción de factor intrínseco, que propicia la absorción de la vitamina B12.
- De absorción de algunos nutrientes.
- De eliminación de ciertos productos tóxicos.

Por su importancia, se explicará la función secretora.

Función secretora

El estímulo para la secreción gástrica es nervioso y hormonal. El primero llega al estómago a través del nervio vago hasta el plexo nervioso intrínseco, que inerva las glándulas secretoras de moco y a otras glándulas gástricas. El estímulo humoral lo constituye la gastrina, liberada por las células G.

La gastrina llega a los receptores de las células parietales y estimula la secreción de ácido clorhídrico y de pepsina, la motilidad gástrica y el aumento del flujo sanguíneo. En la secreción gástrica participan, además de la gastrina, colecistoquinina, péptido liberador gástrico (bombesina), péptido vasoactivo intestinal, péptido inhibidor gástrico, secretina, neurotensina y somatostatina.

Otros péptidos reguladores identificados recientemente son la encefalina, polipéptidos pancreáticos, péptido intestinal YY, glucagón, calcitonina y factor liberador de corticotropina.

La actividad secretora del estómago es considerable y en una persona en ayunas el líquido secretado fluctúa entre 500 mL y 1 500 mL. El jugo gástrico tiene componentes orgánicos e inorgánicos; es claro e incoloro y contiene agua, ácido clorhídrico, sodio, potasio, calcio, fosfato, bicarbonato y sulfato, enzimas, factor intrínseco y moco. Las enzimas gástricas son:

- Pepsina: enzima proteolítica del jugo gástrico.
- Renina: coagula la leche.
- Lipasa: enzima que desdobla los lípidos.
- Gelatinasa: enzima que licua la gelatina.
- Lisozima: desdobla los carbohidratos.
- Ureasa: surge de las células de la mucosa gástrica y bacterias.
- Anhidrasa carbónica: desempeña una importante función en la formación de ácido clorhídrico.

Duodeno

Es la primera porción del intestino delgado. Tiene forma de herradura, de 25 cm de largo y 12 cm de diámetro (distendido). Se divide en cuatro porciones:

- Primera porción o bulbo duodenal: se extiende desde el píloro hasta el cuello de la vesícula biliar.
- Segunda porción: en la luz de esta porción radican dos eminencias o papilas llamadas carúnculas: la mayor o de Váter, donde desemboca el conducto colédoco y el principal pancreático o de Wirsung; y la carúncula menor, donde desemboca el conducto de Santorini.

PROHIBIDA SU VENTA

– Tercera porción: termina a la altura de los vasos mesentéricos.
– Cuarta porción: va desde los vasos mesentéricos hasta el ángulo duodenoyeyunal (ángulo de Treitz).

Irrigación

El duodeno recibe la irrigación de la arteria hepática, que emite la gastroduodenal y su inervación procede del plexo solar y de los ganglios mesentéricos superiores.

Funciones del duodeno

El duodeno tiene tres funciones:
– Función motora: mediante contracciones segmentarias permite la mezcla de las secreciones pancreáticas y biliares con los alimentos ya macerados y facilita la absorción. Las contracciones peristálticas permiten la progresión del quimo hacia el yeyuno.
– Función secretora: las glándulas de Brunner producen grandes cantidades de moco en respuesta a estímulos táctiles, químicos y nerviosos. La principal función de estas glándulas es proteger la mucosa del contenido ácido gástrico.
– Función endocrina. la mucosa duodenal libera un conjunto de sustancias hormonales que tienen efectos estimulantes, inhibidores y mixtos, que garantizan una armonía en el proceso digestivo:
  • Secretina: polipétido que estimula la secreción de agua y bicarbonato o secreción hidroláctica del páncreas, provoca la secreción biliar e inhibe la secreción gástrica ácida.
  • Colecistoquinina-pancreozimina: causa la secreción de enzimas pancréaticas, contrae la vesícula biliar y estimula la motilidad y la secreción gástrica ligeramente.
  • Polipétido inhibidor gástrico: inhibe la secreción gástrica ácida y estimula la liberación de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas.
  • Enteroglucagón: inhibe la secreción gástrica ácida y la motilidad intestinal.
  • Enteroxintina: estimula la secreción gástrica ácida cuando los aminoácidos se ponen en contacto con la mucosa.
  • Otras hormonas: el péptido vasoactivo, la somatostatina, la sustancia P, la neurotensina y el péptido insulinotropo glucosa y dependiente, inhiben la secreción gástrica ácida.

Yeyunoíleon

Es el segmento del intestino que se extiende desde el ligamento de Treitz en el duodeno hasta el ciego, con el que se anastomosa.

El epitelio superficial de su mucosa está formado por una capa de células cilíndricas llamadas enterocitos, que poseen un borde libre llamado "orla en cepillo" porque presentan pequeñas pestañas o microvellosidades dirigidas hacia la luz intestinal. Es un epitelio velloso con gran importancia en las funciones digestivas y absorbentes.

Las vellosidades intestinales son proyecciones de la mucosa hacia la cavidad del yeyunoíleon, más numerosas y desarrolladas en el yeyuno que en el íleon y recubren las válvulas conniventes o de Keckring. Estas vellosidades tienen un epitelio cilíndrico de borde en cepillo, células caliciformes productoras de moco, y células endocrinas llamadas *entérocromafines* y leucocitos.

Irrigación

Las arterias provienen de la arteria mesentérica superior, rama de la aorta abdominal, y la inervación del plexo mesentérico superior.

Funciones del yeyunoíleon

– Función motora: se lleva a cabo mediante contracciones segmentarias y movimientos peristálticos. Permite la mezcla del contenido intestinal.
– Función secretora: al llegar el quimo al intestino, por medio de estímulos químicos y táctiles se promueve la secreción de moco por las células caliciformes y se forma el jugo entérico. Este jugo está constituido por las secreciones liberadas en la fase intestinal del proceso digestivo, y tiene como función efectuar la digestión final de los alimentos antes de ser absorbidos. Las enzimas del jugo entérico son:
  • Peptidasas: transforman los polipéptidos en aminoácidos.
  • Disacaridasas: transforman los disacáridos en monosacáridos: maltasa, isomaltasa, sacarosa, lactasa.
  • Lipasa intestinal: desdobla las grasas neutras en glucerina y ácidos grasos.
  • Amilasa: rompe los enlaces 1,4 de la glucosa del almidón contenido en los cereales y viandas.
  • Amilopectina: forma disacáridos (maltosa) a partir de azúcares complejos, como maltotriona, dextrinas alfa y oligosacáridos.
– Función absorbente: la función absorbente se caracteriza por un balance positivo entre la insorción y la exorción. La absorción puede efectuarse por transporte activo, como es el caso de los aminoácidos; transporte pasivo, como sucede con las grasas, y transporte facilitado, como sucede con ciertos monosacáridos. En esta función intervienen varios factores como la preparación del sustrato; el contacto con la superficie absorbente; el transporte específico de sustrato, como la vitamina D y calcio; y el transporte a través de las células de la mucosa hacia los vasos sanguíneos y linfáticos.
– Función endocrina: la hormona villiquinina estimula las contracciones rítmicas del intestino delgado. Se liberan, además, otras hormonas, como secretina, colecistoquinina, pancreozimina y glucagón.

Hígado

Este tema se trata en el "Capítulo 82. Colestasis".

Vesícula biliar

Es el órgano que sirve de reservorio a la bilis procedente del hígado y que está compuesta por agua, sustancias orgánicas (sales biliares, fosfolípidos, colesterol y bilirrubina conjugada) e inorgánicas (cloro, bicarbonato y potasio).

Funciones de la vesícula biliar

Tiene dos funciones fundamentales:
– Concentración de la bilis: la vesícula biliar absorbe agua en grandes cantidades y concentra su contenido entre seis y 10 veces.
– Evacuación de la bilis: se produce por contracción de la vesícula con respuesta a la colecistoquinina y relajación del esfínter de Oddi.

Mediante el sondaje duodenal se obtienen tres tipos de bilis: A proveniente del cóledo; es de color amarillo canario; B, que procede de la vesícula biliar; es de color castaño oscuro y C, que fluye del hígado es de color amarillo oro.

Función de la bilis en el mecanismo de absorción

Las sales biliares, los fosfolípidos y el colesterol se hayan asociados a la bilis en forma de micelas, es por esto que el colesterol se hace soluble en la bilis.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

La bilis tiene participación importante y vital en la absorción y digestión de las grasas. La grasa ingerida con la dieta, al llegar al intestino es atacada por la lipasa pancreática, que la desdobla en ácidos grasos y monoglicéridos, los que son insolubles y no pueden ser absorbidos.

Las sales biliares, que se excretan por la bilis, tienen acción detergente y poseen una porción soluble en agua y otra no polar, soluble en las grasas. Estas moléculas se agrupan y forman las micelas. Estos agregados micelares tienen la propiedad de solubilizar al material lípido insoluble en agua, por lo que los ácidos grasos y monoglicéridos se disuelven en la micela de manera que son absorbidos y pasan a la célula intestinal.

Páncreas

El páncreas es un órgano de origen glandular que tiene funciones digestivas y endocrinas. Consta de tres porciones: la cabeza, que guarda estrecha relación con la vena cava inferior y la renal derecha; el cuerpo, situado por delante de la vena cava inferior y de la arteria aorta; y la cola, que se halla en relación con el bazo y el riñón izquierdo.

Funciones del páncreas

– Función exocrina: El páncreas segrega el jugo pancreático, rico en bicarbonato y enzimas proteolíticas (endopeptidasas, exopeptidasas, nucleasas y tripsina), lipolíticas y aminolíticas, pancreoziminas y polipéptidos. Las acciones del jugo pancreático:
  - Por su contenido en bicarbonato neutraliza el contenido gástrico, fuertemente ácido, que llega al duodeno.
  - Por medio de las enzimas realiza la digestión de las grasas, carbohidratos y proteínas.
  - Interviene en la absorción de la vitamina B12 y el calcio.
  - Inhibe la absorción del hierro por la mucosa del intestino delgado (hipótesis).
– Función endocrina: esta función corresponde a la hormona insulina, cuya propiedad fundamental es facilitar la combustión de la glucosa.

Colon

Es el segmento del intestino grueso que se extiende desde el ciego hasta el ano. Mide 1,5 m de largo, aunque puede llegar a 2 m, y está formado por segmentos: ciego, apéndice, colon ascendente, colon transverso, descendente, sigmoide, recto y ano.

El ciego presenta una prolongación cilíndrica, el apéndice vermiforme, con la que se comunica a través de un orificio pequeño. Presenta la válvula ileocecal de Bahuin Morgagni, que lo separa del íleon.

Funciones del colon

– Regula la válvula ileocecal y la entrada al colon del contenido procedente del intestino.
– Facilita la reabsorción hidrosalina, así como la mezcla del contenido colónico.
– Los movimientos propulsivos o en masa evacuan y transportan hacia fuera gran parte del contenido del intestino grueso.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

75

Exámenes complementarios de laboratorio y técnicas diagnósticas de las enfermedades del sistema digestivo

Estudio de las heces fecales

La eliminación de los productos de desecho de la digestión es esencial para la salud estos son conocidos como *heces fecales* y su examen es de gran ayuda cuando existen o se sospechen una serie de desórdenes gastrointestinales, como son sangramientos, íctero obstructivo, parasitismo, disentería, colitis ulcerativa e incremento de la expulsión de grasas por las heces. Un adulto excreta de I00 g a 300 g de materia fecal por día, que contienen alrededor de 70 % de agua.

Su estudio incluye:

- Un examen macroscópico: donde se describen cantidad, color, tamaño, forma, consistencia, olor, presencia o ausencia de sangre, mucus, pus, fragmentos de tejidos, residuos de alimentos, parásitos, entre otros.
- Un examen microscópico: para ver la presencia de grasa, leucocitos, restos de alimentos no digeridos, presencia de bacterias, tripsina, presencia de parásitos o de sus huevos.
- Un examen químico: determina el pH, sangre oculta en las heces, urobilinógeno, porfirinas, nitrógeno, bilis y tripsina.
- Muestras: ver "Capítulo 12. Laboratorio clínico: muestras de heces fecales".

Exámenes de valor

- Heces fecales: informa la presencia de bacterias, leucocitos, parásitos o sus huevos.
- Buscar sangre oculta en heces fecales: por lo común da una reacción negativa, a menos que exista un sangramiento digestivo y haya sangre digerida presente en las heces; tiene gran valor en los sangramientos ocultos.
- Son de suma importancia las características que describe el paciente, y que el médico pueda contactar de las deposiciones, ya que sirven como orientación diagnóstica; en pediatría es de relevancia la descripción de estas, a continuación se expone una muestra de las más encontradas en la práctica médica diaria.

Estercograma

De acuerdo con la enfermedad se presentan diferentes aspectos de las heces fecales

- Tránsito intestinal rápido: diarreas verdes, restos de alimentos y grasas.
- Déficit enzimático: pastosa o líquida, tejido conjuntivo y, grumos.
- Enfermedad hepatobiliar: acólicas, esteatorrea y ácidos grasos.
- Insuficiencia pancreática: voluminosas, malolientes, amarillas y grasa neutra.
- Esprúe, enfermedad celiaca: voluminosas, olor ácido, cremosas y brillantes con burbujas.
- Dispepsias fermentativas: pastosa, en torta, amarillenta, olor rancio. Almidón.
- Heces putrefactas: oscuras, liquidas o pastosas.
- Enteropatía alérgica: moco transparente y eosinófilos.
- Enteropatía inflamatoria: Moco opaco con sangre o pus y células epiteliales.

Líquido ascítico

Es la acumulación de líquido libre, producido por ultrafiltración del plasma en el interior de la cavidad peritoneal. Se produce porque aumenta la permeabilidad capilar, aumenta la presión hidrostática, disminuye la presión coloidosmótica o se obstruye el drenaje linfático.

La muestra se toma por punción abdominal, llamada *paracentesis.* Se extraen unos 50 mL a 100 mL de líquido ascítico por parte del médico. Este se ha clasificado tradicionalmente en:

- Exudado: líquido inflamatorio (aumento de la permeabilidad capilar).
- Proteínas: proteínas totales mayor que 25 g/L a 30 g/L.
- Trasudado: líquido no inflamatorio que se origina por factores sistémicos que afectan a la formación o reabsorción del líquido (presión hidrostática o presión oncótica) con proteínas totales menores que 25 g/L a 30 g/L.

Se valora su aspecto macroscópico y se realiza estudios de laboratorio:

- Citoquímico: recuento celular y diferencial, se determina su contenido en proteínas y células sanguíneas.
- Microbiológico: muestra repartida en dos tubos de hemocultivo (aerobios y anaerobios) y muestra para Gram y cultivo.
- Estudio citológico: enviar para citología al departamento de Anatomía Patológica.

Consideraciones clínicas

- En la mayoría de los trastornos el líquido es claro y de color pajizo.
- La turbidez y un recuento de polimorfonucleares mayor que 300 células/µL a 500 células/µL indican infección.
- Un líquido de aspecto hemático suele ser señal de tumor o tuberculosis.
- La ascitis lechosa (quilosa) es más frecuente en un linfoma, pero es rara.
- Una concentración de proteínas mayor que 3 g/dL sugiere una hepatopatía o un trastorno sistémico; una concentración

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

proteica más alta indica una causa exudativa (tumor o infección).
- Las proteínas en la ascitis de la cirrosis hepáticas son a veces mayor que 4 g/dL; para el diagnóstico de la ascitis en la hipertensión portal es más fiable determinar el gradiente de concentración de albúmina entre el suero y el líquido ascítico, que debe ser mayor que 1,1 g/dL para que obedezca a esta afección, que el contenido total de proteínas del líquido.
- La ascitis cirrótica, especialmente en los alcohólicos, llega a veces a infectarse sin un origen manifiesto (peritonitis bacteriana espontánea). El diagnóstico clínico puede ser difícil, porque el líquido enmascara los signos de peritonitis. Por esto, debe realizarse una paracentesis temprana en los pacientes cirróticos con empeoramiento y fiebre sin explicación, sobre todo si existen molestias abdominales; el hallazgo de un número mayor que 300 polimorfonucleares/µL a 500 polimorfonucleares/µL de líquido justifica el tratamiento. La supervivencia depende de un tratamiento antibiótico enérgico temprano.

Etiología

Procesos con hipertensión portal:
- Cirrosis hepática.
- Hepatitis aguda alcohólica.
- Obstrucción de la vena porta.

Procesos sin hipertensión portal:
- Procesos peritoneales:
  - Tumorales: carcinomatosis peritoneal.
  - Infecciosos: peritonitis bacteriana, tuberculosa, micótica, parasitaria.
  - Otros: Enfermedad de Whipple y peritonitis granulomatosa.
- Procesos ginecológicos:
  - Síndrome de Meigs.
  - Rotura de quiste folicular.
- Procesos que evolucionan con hipoalbuminemia:
  - Síndrome nefrótico.
  - Desnutrición.
  - Enteropatía perdedora de proteínas.
- Miscelánea:
  - Mixedema.
  - Ascitis pancreática.

Pruebas y medios diagnósticos del tracto digestivo superior

Manometría esofágica

No se trata en realidad de un procedimiento endoscópico, pero se utiliza la esofagoscopia para su realización; se introduce un catéter que contiene transductores de presión sólidos o llenos de líquidos por el orificio más cercano del órgano que se desea explorar, en este caso la boca; sirve para evaluar la contractilidad esofágica y medir la presión tanto del esfínter esofágico superior e inferior, detecta movimientos anormales y mide la eficacia y coordinación de los movimientos de este, se utiliza para diagnosticar el espasmo esofágico, disfagia, pirosis, dolor torácico, la acalasia, esclerosis sistémica, hipotensión e hipertensión del esfínter esofágico inferior y la esofagitis por reflujo. Se pueden realizar a la vez pruebas como la de reflujo ácido.

A pesar de que es la manometría esofágica la que más se utiliza sirve para medir la presión en varias porciones del tubo digestivo, se introduce el catéter a través de la boca o el ano hasta la luz del órgano que se desea estudiar, se pueden hacer además manometría gastroduodenal, anorrectal, entre otros.

Diagnóstico de patología esofágica de origen péptico

- Prueba de Tuttle: se coloca un electrodo 5 cm por encima del esfínter esofágico inferior y se determina el pH a ese nivel en condiciones basales, tras degluciones y después de la realización de maniobras de Valsalva; si en cualquiera de estas condiciones se registra un pH menor que 4 se considera positivo de reflujo gastroesofágico.
- Prueba de le perfusión ácida de Bernstein: determina si los síntomas del paciente son de origen esofágico, al perfundir una solución ácida (ácido clorhídrico) provoca los síntomas.

Pruebas del ácido y análisis gástrico

Para todas se requiere de una sonda nasogástrica o nasoesofágica, el paciente debe de acudir en ayunas:
- Monitorización ambulatoria del pH: se realiza durante 24 h y tiene valor para determinar la exposición del esófago al ácido, sobre todo si no existen evidencias endoscópicas de esofagitis, y además para evaluar la eficacia de un tratamiento farmacológico o quirúrgico.
- Gastroquimograma: sirve para medir la secreción de ácido en estado basal y estimulado. Es diagnóstico de hiperclohidria (se ve en el síndrome de Zollinger-Ellinson, evaluación posquirúrgica de una vagotomía, entre otros) o hipoclorhidria (como en la anemia perniciosa, gastritis atrófica y enfermedad de Ménétrier, entre otras).
- Determinación basal de ácido por el estómago: solo tiene indicación en la actualidad en los casos que se requiere excluir la aclorhidria (determinación basal de ácido por el estómago menor que 0,1 mmol/h), es la recolección de la secreción ácida en la primera hora de la mañana y una vez vaciado de su contenido nocturno.
- Determinación del pico de producción de ácido por el estómago (prueba de la pentagastrina): se recolecta la secreción ácida durante 60 min, por cuatro tomas separadas entre sí 15 min, tras la inyección de 6 µg/kg subcutánea; la producción de ácido por el estómago es de 10 mmol/h a 40 mmol/h. Suele relacionarse con la determinación basal de ácido por el estómago, se señala una relación determinación basal de ácido por el estómago/producción de ácido por el estómago mayor que 0,6 en el síndrome Zollinger-Ellinson, en pacientes con úlcera duodenal al estar ambos elevados su relación es aproximadamente 1. Tienen indicación en la anemia perniciosa, cuadros de hipergastrinemia, evaluación prequirúrgica y posquirúrgica en pacientes sometidos a vagotomía, evaluación de respuesta terapéutica a bloqueadores de la secreción ácida, selección de la modalidad quirúrgica en pacientes con reflujo gastroesofágico, entre otras.

Pruebas de malabsorción

- Cuantificación de las grasas en heces fecales (prueba de Kramer): su valor normal es de 7 g en 24 h, luego de una dieta en grasa normal (100 g/día).
- Determinación cualitativa de grasas en heces: tiene un escaso valor clínico ya que lo que sugiere es una aproximación diagnóstica.
- Prueba de tolerancia a la lactosa: diagnóstico de aproximación en casos de sospecha de intolerancia a la lactosa, ya sea por un déficit congénito o adquirido, por la aparición de los síntomas (flatulencia, diarrea, dolor abdominal) después de 6 h de administración de la lactosa.
- Actividad de disacaridasa de la mucosa intestinal: en ayunas se toma una biopsia yeyunal mediante cápsula de Crosby se incuban durante una hora a 37 ºC con el sustrato en estudio (lactose, sucrose o maltosa) y se registra la cantidad de

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

glucosa liberada que tiene un valor normal para cada uno de estos. Este estudio se indica en las personas con intolerancia a la leche, con diarreas y dolor abdominal de etiología no precisada, en los pacientes con enfermedad celiaca o colon irritable.

– Prueba de Schilling: sirve para el diagnóstico de anemia perniciosa en la gastritis atrófica, trastornos de absorción en el íleon terminal, malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano o parasitosis intestinales. Se utiliza vitamina B12 marcada con un producto radiactivo y no radiactiva por vía intramuscular para saturar los depósitos del organismo, se mide la radiactividad eliminada por la orina, tres días después se vuelve a realizar el procedimiento administrándose simultáneamente factor intrínseco vía oral, se deben de excretar más de 10 % de la radiactividad, valores menores se ven en la anemia perniciosa, el sobrecrecimiento bacteriano, algunas parasitosis y enfermedades del íleon terminal, si los valores anormales se corrigen en la segunda parte de la prueba tras la administración de factor intrínseco sugieren gastritis atrófica, si se corrige con tetraciclina es característico del sobrecrecimiento bacteriano.
– Cultivo bacteriano de intestino delgado: se toma muestra mediante intubación duodenal y se hace determinación cuantitativa y cualitativa de bacterias (valores normales menores que 105 bacterias/mL).
– Prueba de la albúmina marcada con cromo 51: el radiofármaco se une a la albúmina del plasma, se registra la radiactividad presente en las heces en cinco días debe de excretarse menos de 1 % de la radiactividad administrada, porcentajes superiores son sugestivos de enteropatía perdedoras de proteínas.
– Biopsia intestinal: se puede tomar la muestra mediante endoscopia o con la cápsula de Crosby-Kugler, la que dispone de un mecanismo de succión y excisión.

El tubo digestivo está formado por vísceras huecas que se extienden desde la boca hasta el ano y requiere para su estudio radiológico de la administración de una sustancia de contraste, el bario radiopaco que en la radiografía se ve blanco y delimita los contornos internos de los órganos y la luz de estos.

Tiene un gran valor la confección de una adecuada historia clínica, ya que permite al médico de asistencia indicar el examen más adecuado para el paciente y al radiólogo orientarse en la interpretación de los resultados y así llegar a un diagnóstico más acertado.

Es ideal en todo estudio de las vías digestivas el uso de la fluoroscopia, ya que permite visualizar el peristaltismo, se debe descartar, antes de administrar el bario, que el paciente no tenga una perforación de víscera hueca o una oclusión intestinal y que esté bien preparado en el caso de los estudios intestinales.

Técnicas de imágenes

Radiografía de esófago (esofagograma)

Usualmente el esófago es un órgano que se explora junto con el estómago, duodeno y parte superior del yeyuno y se estudia por separado cuando la sintomatología del paciente es específica de este.

El paciente debe acudir en ayunas y sin fumar. Después de terminado el examen puede ingerir alimentos y en la noche tomar algún laxante ligero si es constipado ya que el bario se elimina totalmente por el recto con heces blancas y algo endurecidas.

El esófago se puede explorar por radiología con tres tipos de estudio:

– Mucosografía: se realiza administrando sulfato de bario bien espeso y sirve para embadurnar las paredes del órgano y ver la mucosa en forma de líneas verticales por lo que es fundamental para el diagnóstico de várices esofágicas al realizarse el estudio en posición de Trendelenburg en vista oblicua, y realizando maniobra de Valsalva al paciente, es de gran importancia para ver los tumores y definir su extensión.
– Esofagograma: es el estudio convencional que se conoce con el esófago en repleción completa por el medio de contraste.
– Doble contraste: es un estudio especial donde se administra sulfato de bario combinado con aire.

Cuando se requiere estudiar el esófago cervical es conveniente utilizar la fluoroscopia, para poder ver los estudios después en cámara lenta por la velocidad de la deglución.

El estudio del esófago es normal cuando el tamaño y los contornos del órgano no tienen alteraciones y al tragar el bario, los movimientos y peristalsis a través del esófago se realizan sin dificultad, así como la integridad de los pliegues de la mucosa.

Resultados anormales pueden observarse en muchos procesos, entre ellos con mayor frecuencia: divertículos, esofagitis fibrosa crónica, acalasia, cuerpos extraños, cáncer, esofagitis ulcerativa aguda, pólipos y las várices esofágicas que son difíciles de identificar, pero en la cirrosis hepática se ven bien.

Radiografía de estómago y duodeno

Requiere que el paciente esté en ayunas y sin fumar, porque de no cumplirse estas medidas se pueden obtener falsos resultados. Después de terminado el estudio se pueden ingerir alimentos y liquido suficiente para ayudar a la evacuación del contraste si el paciente es constipado.

Primero se realiza la mucosografía, administrándole al paciente pequeñas cantidades de sulfato de bario, se le llena la boca y lo deglute, lo que sirve para delimitar los pliegues de la mucosa gástrica para lo que se le puede realizar un pequeño masaje en el epigastrio. Luego se hace la repleción completa del estómago con 150 mL o 200 mL de sulfato de bario coloidal y se realizan técnicas especiales como:

– Técnica del polo superior: para lo cual se administra una bebida efervescente y se le inyecta glucagón para lograr la hipotonía del estómago.
– Duodenografía hipotónica: técnica de Trendelenburg, entre otros, en casos que sean necesarios y con otras vistas posterior anterior y oblicua anterior derecha.

Es normal cuando el tamaño y los contornos del órgano no tienen alteraciones, así como tampoco la motilidad y la peristalsis, y se opacifica por completo el órgano, manteniendo su estructura anatómica.

Resultados anormales pueden observarse en anomalías congénitas, úlcera péptica del estómago, cuerpos extraños, estenosis pilórica, cáncer gástrico, pólipos gástricos, divertículos, hernia hiatal, vólvulos del estómago.

Tránsito intestinal

Es un estudio de gran utilidad cuando se hace bajo control fluoroscópico. Se puede practicar en conjunto con los exámenes gastroduodenales, si se considera necesario, aunque inicialmente se hace una vista de estómago y duodeno. La porción que explora el estudio comienza en la unión duodeno-yeyunal y termina en la válvula ileocecal. El paciente debe cumplir todas las normas previas de estos casos. Este estudio debe durar entre 3 h y 5 h, pues no debe terminarse hasta que el contraste venza la válvula ileocecal. Este estudio necesita entre 400 mL a 450 mL de bario, y lleva varias placas en diferentes tiempos del examen, a partir de la de estómago cada 30 min. Es mejor hacer este tránsito intestinal bajo control fluroscópico para valorar el peristaltismo y las características de las asas, y con examen simple previo del abdomen para determinar la distribución de los gases. Este estudio, cuando se administra metilcelulosa, aire y un agente

hipotónico, se denomina *estudio con doble contraste*, y se usa para definir imágenes encontradas con el uso de bario y que no fueron concluyentes.

Se considera que el examen es normal cuando el tamaño, posición y contornos intestinales no tienen alteraciones ni hay dificultad en la motilidad, y mantienen las asas su patrón en hojas de helecho y haya vencido la válvula ileocecal con sus caracteres normales.

Resultados anormales pueden deberse a anomalías del intestino delgado, trastornos en su rotación, divertículo de Meckel, atresias, enteritis regional, neoplasias, tuberculosis, síndrome de malabsorción, parasitismo (ascaridiasis), hernias intrabdominales.

El intestino delgado se puede estudiar, además, mediante una enteroclisis, que es el enema de intestino delgado, proporciona una mejor visualización de este, ya que se utiliza una sonda para intubar el duodeno e instilar bario y una solución de metilcelulosa (doble contraste) mejorando las vistas de toda la mucosa de las asas delgadas.

Endoscopia digestiva superior (esófago-gastro-duodenoscopia)

Este examen se realiza para visualizar el tracto digestivo superior con un instrumento de fibra óptica fabricado y designado para este propósito, que explora desde la boca hasta el duodeno; existen otros que llegan hasta el yeyuno. Se realiza en pacientes con trastornos digestivos, consumidores de alcohol, tabaco, sangramientos digestivos altos, y para confirmar alteraciones encontradas en la placa del estómago y duodeno.

Se define como normal cuando no se encuentran lesiones en la mucosa del tracto digestivo superior.

El estudio puede solicitarse de varias maneras, en dependencia del órgano que quiere visualizar el médico de asistencia:

- Panendoscopia: consiste en explorar todo el tracto digestivo superior.
- Esofagoscopia: solo el esófago.
- Gastroscopia: el estómago.
- Duodenoscopia: ve solamente el duodeno.
- Esofagogastroscopia: ambos órganos.
- Esofagogastroduodenoscopia: los tres son explorados.

Preparación del paciente

- Informar al paciente sobre el procedimiento, el propósito, beneficio y riesgo del examen.
- Al paciente se le orienta que debe acudir en ayunas, no ingerir alimento lo menos 8 h antes de realizarse la prueba.
- No fumar previo al examen.

Procedimiento

Se realiza por especialistas en gastroenterología o personal capacitado para eso. El estudio es molesto y se le debe explicar al paciente, que solo dura alrededor de 10 min a 20 min.

Indicaciones

- Estudio de disfagia.
- Escleroterapia de várices esofágicas.
- Extracción de cuerpos extraños esofágicos.
- Tratamiento de lesiones estenosantes y anillos esofágicos.
- Evaluación de masas o lesiones sospechosas, detectadas en la radiografía de estómago y duodeno.
- Estudio de dispepsias, dolor abdominal y anemia ferropénica.
- Diagnóstico etiológico y diferencial de la hematemesis y la melena.
- Obtención de muestras para citología e histología en pacientes con lesiones en el tracto digestivo superior, ya sea un tumor o una úlcera péptica, y toma de muestra para la detección del *Helycobacter pylori*, entre otros.
- Obtener muestras para realizar estudios de microbiología y citología en pacientes inmunodeprimidos.
- Seguimiento e investigación de la cicatrización de una úlcera péptica tras tratamiento médico.
- Electrocoagulación o fotocoagulación de puntos sangrantes.
- Desintegración de cuerpos extraños (bezoares) gástricos.
- Etapa previa a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y a la descompresión endoscópica de la vía biliar obstruida.
- Colocación de sondas y catéteres para alimentación enteral por vía convencional o por gastrostomía percutánea.

Contraindicaciones

- Absolutas:
  - Subluxación atloaxoidea.
  - Choque.
  - Infarto agudo del miocardio.
  - Insuficiencia respiratoria severa.
  - Convulsiones o coma (si el paciente no está intubado).
  - Úlcera perforada.
- Relativas:
  - Falta de cooperación del paciente.
  - Coagulopatías severas.
  - Divertículo de Zenker.
  - Isquemia miocárdica.
  - Aneurisma de la aorta torácica.

Complicaciones

Son raras, pero pueden ocurrir, las más frecuentes son:

- Perforaciones.
- Sangramientos.

Posibles resultados

- Esofagitis.
- Hernia hiatal.
- Tumores del esófago.
- Úlceras gástricas y duodenales.
- Neoplasias del tubo digestivo superior.
- Sitios de sangramientos.

Pruebas y medios diagnósticos del tracto digestivo inferior

Examen de heces para la detección de microorganismos y elementos formes

- Detección de helmintos.
- Detección de protozoos.
- Detección de leucocitos.

Determinación de sangre en heces

- Sangre oculta en heces fecales (prueba de Guaiac): se realiza en el estudio de la anemia ferropénica para descartar sangramiento del tubo digestivo y en la sospecha del cáncer de colon.
- Inyección de eritrocitos marcados con cromo 51.

Estudios de imágenes

En esta porción del tubo digestivo se explora el intestino grueso o colon, desde la válvula ileocecal hasta el recto. La

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

preparación para este estudio es más compleja, ya que para que tenga calidad y no se omitan o enmascaren pequeñas alteraciones que pueden establecer el diagnóstico del paciente, el colon debe estar limpio de materia fecal, para lo que desde los días anteriores se indican laxantes excepto el aceite de resino que puede dejar pequeñas burbujas y preferiblemente el uso de enemas evacuantes con 2 L de agua y una cucharada de sal común. Es importante que estos métodos de preparación, se valoren casuísticamente en dependencia del estado clínico y la edad del paciente para evitar complicaciones. Para su exploración se dispone de varios estudios.

Colon por enema

Primero se realiza al paciente un rayos X de abdomen simple, para ver la distribución de gases en su colon, y determinar la presencia o no de materia fecal que puede producir confusiones diagnósticas. Luego se administra por una sonda rectal el sulfato de bario coloidal, donde tiene gran valor la fluoroscopia para llevar la secuencia de llenado del colon, y controlar la llegada al marco cólico, para cerrar el enema de bario; si es posible, este estudio debe realizarse en un equipo telecomandado, y de no existir, puede realizarse placa a placa en un equipo convencional realizando diferentes vistas, el paciente puede estar en posición prona o decúbito supino.

Las vistas del colon por enema pueden ser anteroposterior, oblicua anterior derecha e izquierda, oblicua antero lateral y de vaciamiento, muy importante para el diagnóstico de divertículos, colitis, tumores y otras afecciones.

El estudio es normal cuando el tamaño, posición y contornos del colon no tienen alteraciones, su movilidad y apariencias no ofrecen dificultad, el llenado y paso del bario es normal, y se observan las haustras con nitidez.

Los resultados anormales pueden aparecer en casos de divertículos, pólipos, estenosis, obstrucciones, hernias, megacolon, fístulas, carcinomas, invaginaciones, vólvulos, colitis ulcerativa y otros cambios inflamatorios.

Colon por ingestión

Este estudio está reservado para los pacientes a los que no se les puede realizar el anterior, y no requiere preparación, por lo que algunos lo consideran mucho más fisiológico que el enema, donde se fuerza la distensión del intestino por la presión del líquido. También está indicado cuando se desea examinar el ciego e íleon terminal con más detalles, sobre todo con fluoroscopia, y para realizar este se administra el bario por vía oral la noche anterior al estudio y al día siguiente se toman placas; en ocasiones no es útil por la floculación del bario.

Doble contraste del colon

También llamada técnica de Fisher, es un examen complementario que se realiza cuando quedan dudas con el colon por enema después del vaciamiento, se le administra aire al paciente hasta llenar el marco cólico, mejorando la visión de la mucosa y posibles masas pediculadas.

Técnica de Chafer-lapine

Se realiza cuando se sospecha alguna afección de la región anorrectal, y se sienta al paciente en la mesa para tomar la radiografía, entrando el rayo central por la región lumbar.

En sentido general este estudio se considera dentro de los más incómodos para el paciente, sobre todo en los ancianos y niños, que no pueden retener los enemas, por lo que se debe valorar muy bien su indicación. Después del examen se puede ingerir alimentos, y seguir, de ser necesario las medidas contra la constipación.

Colonoscopia

Consiste, en el examen o visualización del intestino grueso con un colonoscopio de fibra óptica, que se introduce por el ano, recorre todo el colon hasta la válvula ileocecal, y se pasa aire por un canal accesorio del colonoscopio, que se encarga de distender las paredes del intestino. Esta técnica sirve para diferenciar enfermedades inflamatorias de las neoplásicas.

Se considera normal cuando no se encuentran alteraciones en todo el trayecto de la mucosa. La solicitud la realiza el médico de asistencia y no difiere de las anteriores.

Preparación del paciente

- Informar al paciente sobre el procedimiento, el propósito, beneficio y riesgo del examen.
- No debe de haberse realizado estudios contrastados con bario previamente y, de ser así, comprobar que no tenga restos todavía.
- Orientar una preparación estricta que deje el colon limpio, disponible para realizar el procedimiento. Indicar dieta líquida, alrededor de 48 h a 72 h antes del estudio, además de combinar enemas evacuantes y laxantes desde ese momento, en intervalos de tiempo adecuados y hasta que salga el agua del enema limpia.
- Después del procedimiento deben vigilarse los signos vitales del paciente, las características de las heces, y el abdomen por las posibles complicaciones que pudieran aparecer.

Procedimiento

Se realiza por especialistas en gastroenterología o por los proctólogos, es una prueba molesta y difícil para los pacientes, que dura alrededor de 30 min, siempre y cuando no se utilice anestesia para el procedimiento.

Indicaciones

- Evaluación y biopsia de estenosis y pólipos sospechosos en el enema opaco.
- Evaluación de la extensión de las enfermedades inflamatorias intestinales.
- En el diagnóstico etiológico de las hemorragias digestivas bajas.
- Investigación del síndrome diarreico crónico de etiología no precisada.
- Polipectomía diagnóstica y terapéutica.
- Diagnóstico y seguimiento de las enfermedades intestinales inflamatorias con afectación colónica.
- Reducción de vólvulos e invaginaciones.
- Coagulación de algunas lesiones sangrantes.
- Dilatación de ciertas estenosis y extracción de cuerpos extraños.
- Pesquisa de cáncer del colon en pacientes de riesgo (colitis ulcerosa, displasia, poliposis, entre otros).
- Estudio del Íleon terminal por sospecha de enfermedad de Crohn.
- Diagnóstico de colitis isquémica.
- Valoración preoperatoria y posoperatoria en pacientes con cáncer del colon.

Contraindicaciones

- Absolutas:
  - Peritonitis.
  - Perforación intestinal.
  - Diverticulitis aguda.
  - Embolia pulmonar o infarto agudo del miocardio recientes.

– Relativas:
  • Mala preparación.
  • Intolerancia del procedimiento.
  • Cirugía abdominal o pélvica reciente.
  • Procedimientos quirúrgicos previos
  • Hernia inguinal gigante.
  • Hemorragia colónica masiva.
  • Estado cardiopulmonar inestable.

Posibles resultados

– Pólipos.
– Tumores.
– Ulceraciones.
– Inflamaciones y colitis.
– Divertículos.
– Cuerpos extraños.
– Sitios de sangramientos.

Rectosigmoidoscopia

Se le llama así, al examen o visualización del intestino grueso con un colonoscopio de fibra óptica, que se introduce por el ano, a diferencia del anterior, solo recorre recto y sigmoides en alrededor de 25 cm; cumple para estas porciones con todo lo relacionado a la colonoscopia (preparación, contraindicaciones, resultados, entre otros).

Indicaciones

– Se utiliza en el diagnóstico anatómico, histológico y microbiológico de cualquier enfermedad colorrectal sospechada, así como en el seguimiento de esta, como por ejemplo colitis, proctitis ulcerosa, neoplasias del rectosigmoide, colitis granulomatosa y colon catártico.
– Fiebre de origen desconocido.
– Enfermedades de transmisión sexual en homosexuales.

Contraindicación relativa

– Cardiopatías arritmogénicas.

Anoscopia y sigmoidoscopia

Son estudios mucho más específicos, solo para la exploración del ano o el sigmoide respectivamente.

Otros estudios

Radiografía simple de abdomen

Siempre se debe realizar una vista AP, para iniciar cualquier estudio de vías digestivas, y se realizan varias vistas en relación con la patología que se busque, en que el patrón gaseoso del colon y su distribución es indispensable como son:

– Decúbito supino: es el estudio abdominal inicial.
– Decúbito prono: cuando es necesario, por ser una posición molesta.
– De pie: es la que con más frecuencia se realiza para ver neumoperitoneo y obstrucción intestinal.
– Decúbito lateral de pie y acostado: con el mismo fin que la anterior.
– Posición de Pancoast: cuando el paciente no puede ponerse de pie, para buscar los fines anteriores.
– Oblicuas: cuando existen calcificaciones.

Todas estas vistas son muy frecuentes en el abdomen agudo, para determinar si se trata de perforación, oclusión o íleo paralítico; en el caso de perforación de víscera hueca, el aire se acumula debajo de los hemidiafragmas como una imagen radiotransparente en forma de media luna.

Ultrasonido diagnóstico

Es el primer estudio que se indica ante cualquier afección abdominal, tanto electiva como de urgencia, y a partir de las observaciones que en este se puedan valorar, se realizan los demás. Para usarlo en el esófago es necesario tener transductor transesofágico, que nos informa de algunas patologías esofágicas y de órganos en íntima relación con este como la aorta y el corazón.

– Estómago: tiene poco valor por las características del órgano, pero es útil para ver la imagen en sándwich de la hipertrofia pilórica, y la gran dilatación líquida de la cámara gástrica hipotónica, sin pase de líquido a las asas y elementos en suspensión.
– En el intestino delgado y grueso tiene poco valor aunque se pueden detectar masas tumorales, y es de mucho valor en pediatría, en el diagnóstico de las invaginaciones intestinales.
– Transrectal: se usa para ver las paredes del recto, su grosor y si están infiltradas, y la presencia de ganglios, masas tumorales anexas, vejiga, y en el hombre se explora la próstata, vesículas seminales, y en la mujer útero y ovarios.

Actualmente se usa la tomografía azial computarizada multicorte, con muy buen resultado en el estudio de las patologías vasculares del tubo digestivo.

Endoscopias abdominales (laparoscopia, peritoneoscopia y pelviscopia)

La laparoscopia es el examen de la cavidad abdominal y pélvica que se hace introduciendo el laparoscopio a través de la pared anterior del abdomen, y permite visualizar los órganos pélvicos y abdominales; es muy utilizada para ver el hígado, vesícula, bazo, estómago, adenopatías, toma de biopsias y los órganos genitales, localizados en la pelvis, sobre todo en la mujer. De estos tres estudios es el más completo y utilizado en la práctica clínica, aunque se pueden realizar los otros dos por separado. Estos procedimientos por lo general se realizan en un local designado para esto, y se utiliza anestesia local predominantemente y, en ocasiones, general, en dependencia de la colaboración del paciente.

La peritoneoscopia es un procedimiento localizado, utilizado para evaluar enfermedades hepáticas y obtener biopsias. Se prefiere cuando el órgano es pequeño, está contraindicada en la biopsia percutánea, si existe ascitis, cuando hay una inexplicable hipertensión portal o alteraciones de la función hepática sin causa evidente. Puede indicarse también para estadiar linfomas o cáncer del ovario. En ocasiones, pacientes con procesos tumorales en diferentes órganos, son evaluados por este método para definir la existencia de infiltración antes de la intervención quirúrgica.

La pelviscopia o laparoscopia ginecológica, como la definen algunos autores, se utiliza en pacientes con dolor pélvico, para el diagnóstico de quistes, fibromas, fibrosis, adherencias, procesos inflamatorios o infecciosos, estudios de las trompas de Falopio en la infertilidad, y para obtener biopsias. Además, puede ser terapéutica, ya que mediante esta se realiza la esterilización en la mujer y se pueden liberar adherencias. Este procedimiento se prefiere a la laparoscopia para la exploración de los órganos pélvicos, y en ocasiones exime al paciente de una laparotomía, lo que crea grandes ventajas ya que es menos estresante, requiere de una pequeña incisión, el tiempo quirúrgico y de recuperación del paciente es corto, y reduce el riesgo de formación de adherencias; muchas de estas se realizan con anestesia local o espinal, y es rara la administración de anestesia general. Por todo eso, más los avances del equipamiento, actualmente se ha convertido en una modalidad para operar a los pacientes.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Preparación del paciente

- Informar al paciente sobre el procedimiento, el propósito, beneficio y riesgo del examen.
- Son procedimientos quirúrgicos que se realizan en un salón preparado para esto, por lo que requiere de todos los cuidados para la administración de anestesia que puede ser local, espinal o general en ocasiones.
- Los exámenes de laboratorio previos deben ser normales, fundamentalmente hemoglobina y coagulograma.
- Requieren de preparación: administrar laxantes la noche antes y enema evacuante en la noche y la mañana del examen.
- El examen debe durar alrededor de 30 min a 1 h, cuando más. Luego de la prueba hay que vigilar los signos vitales.
- Comunicar al paciente, de que va a presentar molestias abdominales a causa del gas (dióxido de carbono) que se mueve dentro de la cavidad abdominal hasta que lo expulse en su totalidad en uno a dos días. Recomendarle movilizarse, caminar, sentarse y dormir semisentado.

Procedimiento

Es considerado un procedimiento quirúrgico, que se realiza por cirujanos generales, gastroenterólogos, ginecólogos adiestrados y otros especialistas entrenados.

Indicaciones

Estudio de procesos intrabdominales previa coordinación y discusión con el especialista que va a realizar el procedimiento.

Contraindicaciones

- Cáncer abdominal en etapas avanzadas.
- Enfermedades respiratorias y cardiovasculares avanzadas.
- Obstrucción intestinal.
- Hernia abdominal grande.
- Tuberculosis.
- Historia de peritonitis.

Complicaciones

- Hemorragias.
- Infección.
- Perforación.
- Las que se derivan de los riesgos asociados a la administración de anestesia general, en caso de ser utilizada esta.

Posibles resultados

- Quiste del ovario.
- Endometriosis.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Tumores primarios y metastásicos.
- Fibroma uterino.
- Abscesos intrabdominales.
- Hidrosalping.
- Embarazo ectópico.
- Infecciones.
- Adherencias.
- Ascitis.
- Cirrosis.
- Hipertensión portal.
- Nódulos hepáticos.

Cápsula endoscópica

Se considera el presente y futuro en el diagnóstico de enfermedades gastrointestinales, es una cápsula que lleva incorporada una cámara de video miniatura a color con una fuente de luz, que por medio de radiofrecuencia transmite las imágenes a unos sensores situados en al abdomen, que permiten que las imágenes sean capturadas por un registrador tipo Holter, que funciona con cuatro baterías que no son tóxicas ni provocan daño alguno al organismo; realiza fotografía a una velocidad de dos por segundo, se ingiere con unos sorbos de agua y el paciente debe permanecer en ayunas hasta 3 h o 4 h de iniciado el estudio, a partir de ese tiempo puede ingerir líquidos, el colon debe de estar limpio para que sean útiles las imágenes que se tomen de esta porción del tubo digestivo; el tiempo de recogida de las imágenes se realiza durante 7 h y el paciente no necesita estar hospitalizado, una vez finalizado se lleva la grabación a un ordenador que las procesa, selecciona y elimina las repetidas o de mala calidad y son informadas por el endoscopista.

Imágenes elementales del sistema digestivo

- Imágenes por adición: son las que se extienden por fuera del contorno del tubo digestivo (úlceras y divertículos).
- Imágenes por sustracción: se producen por defecto de repleción (tumores que crecen hacia la luz del órgano).
- Imágenes por adición-sustracción: combinación de las dos anteriores (tumores ulcerados).
- Imágenes de compresión-desplazamiento: el tubo digestivo es comprimido y desplazado por crecimiento de órganos vecinos y tumores.
- Imágenes de estenosis-dilatación: se reduce la luz del órgano o se ocluye totalmente lo que provoca una dilatación por encima (acalasia, estenosis por cáustico o tumores).

Formas radiológicas de algunas afecciones

- Tumores del esófago:
  - Infiltrantes: es la más frecuente, se ve una estenosis excéntrica y anfractuosa.
  - Vegetante: defecto de lleno a nivel parietal, con destrucción marcada de la mucosa y alteraciones de los pliegues.
  - Mixtas: la combinación de las dos anteriores.
  - Úlcero-vegetante: posee las características de la vegetante y además se ulcera. Se observa el signo del escalón o del peldaño.
- Úlceras gástricas:
  - Signo directo: nicho ulceroso de Haudek.
  - Signos indirectos: rectitud segmentaría de la curvatura menor, incisura de la curvatura mayor, dedo que señala, espasmo pilórico, hiperperistaltismo, retraso de la evacuación total e hipersecreción gástrica en ayunas.
- Úlceras duodenales:
  - Signo directo: nicho ulceroso de Haudek.
  - Signos indirectos: bulbo duodenal deformado en hoja de trébol, bulbo pequeño, asimétrico y fugaz, macrobulbo y el espasmo bulbar.
  - Formas radiológicas del carcinoma del estómago: vegetantes, ulcerada, infiltrante, mixtas.
- Perforaciones del estómago o duodeno: neumoperitoneo, en la placa de tórax de pie aparece una sombra radiotransparente por debajo de uno de los hemidiafragmas o en ambos en forma de semiluna. El neumoperitoneo se puede provocar si no aparece espontáneamente y existe fuerte sospecha clínica, con una sonda nelaton se inyecta aire, y se repite el estudio de tórax de pie o acostado en posición de Pancoast sobre el lado derecho si el paciente no puede estar de pie. Recordar que la cara posterior del bulbo duodenal es retroperitoneal

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

y por lo tanto una ulcera a este nivel se puede perforar y producir aire en este espacio. Puede aparecer liquido en cavidad peritoneal en el estudio ecográfico.

– Síndrome pilórico: este proceso se presenta casi siempre con un cuadro de vómitos a repetición, por lo que siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de una oclusión alta, y se comienza el estudio por una ecografía abdominal o una placa simple de abdomen. En la ecografía, el estómago aparece muy dilatado si es por úlcera, porque es agudo, y menos dilatado si es por neoplasia, porque es crónico.

En el estudio baritado el estómago está muy dilatado igual que en el ultrasonido, y se puede ver si está infiltrado por el cáncer, por la floculación del bario y restos alimenticios, y no pase del contraste al duodeno o muy lentamente.

Métodos de estudios de las enfermedades hepatobiliares y pancreáticas

Exámenes que se utilizan para hígado, vesícula y vías biliares

Pruebas de función hepática

Para estudiar el hígado hay que explorar las cinco estructuras funcionales de este órgano: células hepáticas, sistema retículo endotelial, el árbol biliar, el vascular y el esqueleto de sostén.

Exploración del hepatocito o células hepáticas

La exploración del hepatocito se realiza con métodos analíticos, y tiene como objetivos detectar si existe inflamación, necrosis celular y su extensión, además de medir su capacidad de síntesis de proteínas, y conocer el estado de su participación en el metabolismo de las sustancias endógenas (bilirrubina, hidrato de carbono, grasas y amoniaco) y exógenas (colorantes y galactosa).

Las enzimas son fundamentales en estos estudios, éstas son químicamente proteínas, que favorecen las múltiples reacciones que constituyen el metabolismo corporal, de gran utilidad diagnóstica, ya que pasan a la circulación si existe algún daño hepático, algunas son específicas, y otras a través de sus isoenzimas, es que alcanza esta característica.

Enzimas hepáticas

– TGP o alanino aminotransferasa: se encuentra en el músculo, riñones e hígado.
– TGO o aspartato aminotransferasa: se encuentra en el corazón, músculo esquelético, bazo, pulmones e hígado.
– Gamma glutamil transferasa o transpeptidasa: se encuentra en el bazo, próstata, riñones e hígado.
– Fosfatasa alcalina: tiene su origen en el hueso, hígado y placenta.
– Deshidrogenasa láctica: todos los órganos y tejidos. Tiene cinco isoenzimas.
– Amilasa: se produce en glándulas salivares, páncreas, hígado y trompas de Falopio.
– Otras enzimas: aldolasa, 5´nucleotidasa, ornitil carbamil transferasa, glutamate deshidrogenasa y alcohol.

Se exponen las características de las más relacionadas con las enfermedades hepáticas, la deshidrogenasa láctica fue descrita en cardiovascular, y la amilasa se va a describir más adelante en enfermedades pancreáticas:

– Alanino aminotransferasa:
  • Valor normal: en el hombre de 8 U/L a 35 U/L y en la mujer de 6 U/L a 25 U/L.
  • Se debe aceptar como evidencia necrosis hepatocelular si se excluyen otras causas extrahepáticas.
  • Sirve para monitorear el curso del tratamiento de las hepatitis.
  • Es la más utilizada y específica para evaluar el mal funcionamiento hepático.
  • Es menos sensible en la enfermedad hepática de etiología alcohólica.
– Aspartato aminotransferasa:
  • Valor normal: en el hombre de 8 U/L a 30 U/L y en la mujer de 6 U/L a 25 U/L.
  • Excluir otras posibles causas extrahepáticas.
  • Se eleva en infarto agudo del miocardio, pancreatitis, miopatía, ejercicio físico intenso, otras.
  • Disminuye en: beriberi, diabetes mellitus descompensada con acidosis.
  • Existen factores que intervienen con sus resultados.
– Relación aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (índice D´Reetis):
  • Valor normal: 1,3.
  • Enfermedades hepáticas agudas y crónicas: índice menor e igual que 1 y mayor e igual que 2, hepatopatía alcohólica.
– Interpretación diagnóstica de la hipertransaminasemia:
  • Transaminasas superiores a 500 U/L: hepatitis viral aguda, hepatitis tóxica, hepatitis isquémica (lesión anóxica aguda).
  • Transaminasas inferiores a 500 U/L: fase de regresión de una hepatitis aguda, hepatitis reactivas, hepatitis crónica y cirrosis, hepatitis alcohólica, colestasis y tumores hepáticos.
– Gamma glutamil transferasa:
  • Pertenece al grupo de las transferasas.
  • Su función es catalizar la transferencia de grupos gamma glutamil transpeptidos a otros péptidos aceptores.
  • Se encuentra en los microsomas, membrana del hepatocito, fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares.
  • Valor normal: en el hombre de 9 U/L a 36 U/L y en la mujer de 4 U/L a 18 U/L.
  • Poca especificidad: los aumentos importantes se aprecian en las hepatitis alcohólica, colestasis, procesos tumorales.
  • Personas expuestas a tóxicos industriales o fármacos que provocan una inducción de las enzimas microsomales, elevan sus valores.
– Fosfatasa alcalina:
  • Se apellida alcalina porque sus mejores funciones las realiza a un pH mayor e igual que 9.
  • Tiene tres isoenzimas: AP-1 o alpha 2, producidas en el hígado y en los vasos sanguíneos proliferantes; AP-2 o beta 1, la producen el hueso y la placenta; y AP-3 o beta 2, se origina en los intestinos.
  • Se utiliza además como marcador tumoral.
  • Se apoya en el resultado de la amino peptidasa de leucina.
  • Es un indicador de colestasis.
  • En ausencia de hiperbilirribinemia indica lesión infiltrativa tumoral, quística o granulomatosa focales o cirrosis biliar primaria.
  • Su alteración simultánea con la gamma glutamil transferasa o la 5´nucleotidasa indican colestasis (colestasis anictérica).
  • Puede alterarse por enfermedad ósea, placentaria o hematológica.
  • Cuando se encuentra elevada aisladamente indica enfermedad no hepática, si se han excluido como causas el crecimiento y el embarazo.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Síntesis de proteínas

Esta función del hígado tiene gran significado, su valoración se realiza dosificando dos proteínas que su síntesis es exclusiva en esta glándula, la albúmina y la protrombina, la primera con una vida media larga, por lo que no se afecta en enfermedades agudas o de corta evolución, además, puede disminuir por otras causas como déficits de absorción, ingestión o pérdida, por lo que la protrombina tiene mayor valor diagnóstico y pronóstico en las afecciones del hígado, ya que por su vida media corta se encuentra alterada en estas enfermedades con mayor frecuencia (Fig. 75.1).

Bilirrubina

Consideraciones generales:

- Las lesiones hepatocelulares pueden interferir en el metabolismo de la bilirrubina (captación, transporte, conjugación y excreción).
- En las enfermedades hepáticas es frecuente observar hiperbilirrubinemias.
- No todas las elevaciones de la fracción no conjugada de este pigmento obedecen a enfermedades hepáticas; pueden ser por un aumento de su producción o a un trastorno de su captación por el hepatocito.
- Una elevación de la bilirrubina conjugada siempre indica un trastorno de la función excretora hepática.

Alteraciones del metabolismo de la bilirrubina:

- Por aumento en la producción del pigmento.
- Por disminución de la captación hepática.
- Por alteración de la conjugación.
- Por disminución de la excreción de la bilirrubina directa desde el hígado en la bilis por disfunción intrahepática o por obstrucción en la vía biliar extrahepática.

Hiperbilirrubinemia conjugada:

- Siempre indica un trastorno de la función excretora hepática.
- Puede ser una colestasis intrahepática, por un fallo en la excreción biliar de la bilirrubina, que se conjuga en el retículo endoplásmico liso del hepatocito, y no puede ser secretada a la luz de los canalículos biliares.
- Si se detiene esta bilirrubina conjugada en algún punto del árbol biliar debido a un obstáculo mecánico, es una colestasis obstructiva, generalmente extrahepática.
- La bilirrubina conjugada es regurgitada al plasma y eliminada por la orina en estas situaciones.
- El nivel de bilirrubina conjugada sérica es variable en la colestasis y no posee relación con su etiología ni con el grado de lesión hepática.
- En la colestasis siempre se asocia a elevación de la fosfatasa alcalina y de la 5´nucleotidasa, la normalidad de estas enzimas indica que la hiperbilirrubinemia conjugada se debe a un fallo selectivo en la excreción de bilirrubina, y no de sales biliares, como sucede en el síndrome de Dubin-Johnson y el de Rotor.

Hiperbilirrubinemia mixta:

- Ocurre en los procesos donde se alteran simultáneamente varios de los mecanismos de la bilirrubina en el interior del hepatocito.
- Ciertos procesos como la hepatitis y la cirrosis provocan una hiperbilirrubinemia mixta.

Hiperbilirrubinemias no conjugadas sin enfermedad hepática (Fig. 75.2):

- Ejercicio físico violento.
- Insuficiente aporte calórico.
- Embarazo.
- Alcohol.
- Empleo de sustancias colecistográficas.

Exploración del sistema retículo endotelial (células de Kupffer)

- Un método indirecto para su evaluación es la determinación de inmunoglobulinas séricas.
- La fracción gamma de las globulinas del suero, está constituidas por inmunoglobulinas que aumentan en las hepatopatías crónicas, por defecto fagocitario de estas células.
- La determinación de las inmunoglobulinas orienta al diagnóstico, por ejemplo:
  - IgM: cirrosis biliar primaria.
  - IgA: cirrosis alcohólica.
  - IgG: cirrosis criptogenética y poshepática.

Exploración del árbol biliar

- Bilirrubina.
- Fosfatasa alcalina.
- Anticuerpos antimitocondriales.
- Ácidos biliares.
- Radiología simple de abdomen.
- Colecistografía oral, operatoria, colecistocolangiografía intravenosa.
- Colangiografía transhepática percutánea.

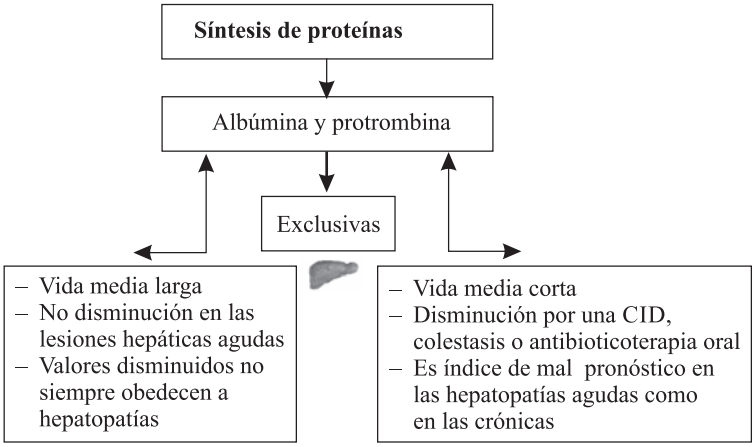


Fig. 75.1. Representación esquemática de las proteínas de síntesis hepáticas y sus características.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

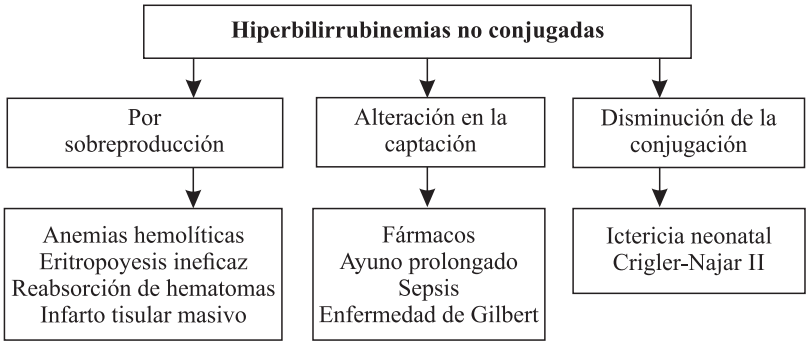


Fig. 75.2. Hiperbilirrubinemias no conjugadas sin enfermedad hepática.

- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- Ecografía.
- Gammagrafía.
- Gammagrafía hepatoesplénica.
- Gammagrafía hepatobiliar.
- Gammagrafía vascular: para la valoración de la perfusión de las lesiones frías detectadas en la gammagrafía hepática y sospecha de angioma hepático.
- Gammagrafía con galio: sospecha de hematoma y de absceso hepático.
- Escáner de hígado y vías biliares: hígado pulmón con células blancas marcadas con galio o de la serie roja marcadas con radiofármacos.
- Tomografía.
- Radiología intervencionista.

Exploración del árbol vascular

- Arteriografía esplácnica.
- Esplenoportografía.
- Medición de la presión portal.
- Angiografía o angiotomografía axial computarizada.
- Tomografía emisión de positrones.
- Tomografía computarizada con emisión de fotón único.

Exploración del esqueleto de sostén

- Métodos no invasivos:
  - Gammagrafía.
  - Tomografía.
  - Ecografía.
- Métodos invasivos:
  - Laparoscopia.
  - Biopsia.

Otros exámenes

- Glucemia.
- Lipidograma.
- Proteínas totales y fraccionadas.
- Coagulación.
- Estudios virológicos.
- Alfa 1 antitripsina.
- Anticuerpos.
- Estudios serológicos.

Método diagnóstico de enfermedades hepáticas por depósito de metales

- Por depósito de hierro (hemocromatosis):
  - Sideremia elevada mayor que 200 µg/día.
  - Saturación de la transferrina superior al 80 %.
  - Ferritina sérica que supera los 1 000 ng/mL.
- Por depósito de cobre (enfermedad de Wilson):
  - Cupremia, que en la persona normal es de 80 µg/día a 120 µg/día.
  - La cupruria es muy elevada, más de 120 µg/día.

Alfafetoproteína

- Reaparece en el plasma en diferentes situaciones patológicas.
- Concentración normal inferior a 20 ng/mL.
- Niveles inferiores a 100 ng/mL, subjetivo de lesiones hepáticas agudas y crónicas.
- Niveles superiores a 200 ng/mL, exclusivo de carcinoma hepatocelular.
- Solo 60 % de los hepatocarcinomas se asocian a síntesis elevada de esta, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico.

Estudios de imágenes

Ultrasonido diagnóstico (ecografía)

Es el primer examen exploratorio del hígado, vesícula y vías biliares en todo paciente, incluyendo las embarazadas, y debe realizarse con este en ayunas. Es normal cuando el hígado tiene tamaño, forma y posición normales, al igual que su relación con los órganos y estructuras anatómicas que lo rodean y su ecogenicidad es normal, y la vesícula tiene tamaño y posición adecuados, y las vías biliares no están dilatadas.

Placa simple de abdomen

Se realiza de ser necesario si en la ecografía existe algo que necesita aclararse, como pueden ser calcificaciones de las vísceras macizas, y ver la distribución del patrón gaseoso de las asas.

Imágenes elementales ecográficas del hígado

Las lesiones sólidas son ecogénicas, las líquidas son ecolúcidas y las mixtas o complejas que son una combinación de las anteriores, y las lesiones calcificadas son ecorrefringentes, lo que significa ecogénicas de mayor intensidad. Las lesiones pueden ser:

- Difusas como en la esteatosis que aumenta la ecogenicidad, hepatitis aguda donde hay disminución de la ecogenicidad, y aumento de esta en la crónica. Los signos de la cirrosis hepática son: hígado pequeño retraído y aumento de la ecogenicidad, con líquido ascítico, así como a veces dilatación del eje esplenoportal.
- Localizadas o focales: nodulares, tumorales, quísticas, metastásicas.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Diagnóstico por medio del ultrasonido diagnóstico de las afecciones del hígado y la vesícula

Hígado

Obstrucción de las vías biliares, cirrosis hepática, tumor necrótico, masas hepáticas (intrahepática, extrahepática o subhepática), causas de íctero, diagnóstico diferencial entre tumoraciones sólidas, quísticas y mixtas, abscesos y hematomas.

El hígado en el ultrasonido diagnóstico normal no debe visualizarse por debajo del reborde costal y el patrón es homogéneo. Este órgano se divide en ocho segmentos, lo que recibe el nombre de *segmentación de Couinaud,* la que tiene valor topográfico al describir las lesiones encontradas por el imaginólogo, y de realizar una intervención quirúrgica por el cirujano.

Vesícula

Patrón anormal de la vesícula: aumento de tamaño y obstrucción de la vía biliar común; signos de colecistitis crónica, dilatación de la vía biliar y cálculos; colecistitis aguda; carcinoma de la vesícula, pólipos y adenomas.

Mediciones de interés

Mide 3 cm de ancho y 7,5 cm a 10 cm de largo, con la pared no mayor que 3 mm, colédoco hasta 8 mm y en los colecistectomizados hasta 10 mm, conducto hepático común menos de 5 mm y conducto cístico normalmente no se visualiza.

Existen variantes normales de la vesícula, como doble vesícula con dos conductos cisticos, tabicación, pliegues congénitos, acodaduras, entre otros.

Exámenes yodados del aparato biliar

En la actualidad no tienen gran uso debido al desarrollo de las otras técnicas menos agresivas:

- Colecistografía oral: sustituida por la ecografía.
- Colecistocolangiografía intravenosa: también sustituida por la ecografía.
- Colangiografía laparoscópica: se puede realizar durante la colecistectomía por mínimo acceso.
- Colangiografía percutánea transhepática: se detalla en los estudios endoscópicos, ya que se combina con este procedimiento.
- Colangiografía operatoria: se realiza en la evolución de la cirugía de las vías biliares para descartar litiasis residual del colédoco y patología del esfínter de Oddi y ayuda a reducir el síndrome postcolecistectomia.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ver estudios endoscópicos).

Otros exámenes

- Los de las vísceras vecinas: bazo, páncreas y los riñones, por ejemplo, ante la sospecha de una hipertensión portal se explora el bazo.
- Gammagrafía hepática: que permite estudiar el hígado como glándula, y muchos autores la recomiendan usar después de la ecografía en el estudio de las afecciones hepáticas. Se debe de complementar con otras técnicas, porque se le señala un elevado porcentaje de falsos positivos.
- Tomografía axial computarizada: no es un método de elección. Es muy costosa, utiliza radiaciones ionizantes y requiere de la utilización de medios de contraste. El hígado tiene una densidad de 40 uH a 80 uH, es mayor que la de páncreas, bazo y riñones, y permite visualizar las estructuras grasas. Mediante el uso de medios de contraste yodado intravenoso se pueden ver los vasos intrahepáticos. Sirve para el diagnóstico de síndromes neoplásicos, determinar el estadio tumoral y masas abdominales de origen desconocido sobre todo de hipocondrio derecho.
- Resonancia magnética nuclear: no usa radiaciones, el reciente empleo en este aparato es estimulante ya que explora el órgano en los tres planos del espacio. Sirve para la caracterización de masas hepáticas y el estadio tumoral en pacientes con alergia al yodo y tiene las desventajas señaladas anteriormente a este método.
- Radiología intervencionista: sirve para la punción aspiración con aguja fina y la caracterización histológica y bacteriológica, drenaje biliar percutáneo, colecistitis aguda con contraindicación quirúrgica y obstrucción tumoral biliar, drenaje de colecciones liquidas o abscesos. Mediante la colecistopancreatografía retrógrada endoscópica se realiza esfinterectomía y se limpia el colédoco de cálculos.
- Angiografía o angiotomografía axial computarizada: es un estudio que se realiza inyectando contraste en la arteria, ya bien sea por catéter aórtico o por inyección en vena, realizándose en la tomografía axial computarizada multicorte o en equipo especializado de angiografía, permite visualizar el árbol vascular.
- Biopsia del hígado: es el procedimiento de análisis histológico que se hace de material del tejido hepático, que puede ser tomado por punción percutánea o laparoscopia, y sirve para evaluar el estado del hígado en desórdenes difusos del parénquima o lesiones ocupantes de espacio. Está indicada específicamente cuando los hallazgos de laboratorio, los estudios de imágenes, entre otros, no hacen el diagnóstico; es decir, que la etiología no se puede establecer por otros procedimientos; este estudio se impone en estos casos, porque una larga lista de enfermedades e incluso algunas sistémicas puede afectar este órgano. Se realiza por profesionales capacitados para el procedimiento, generalmente los gastroenterólogos.

Posibilidades diagnósticas

- Negativa de células malignas o de otras células o tejidos patológicos.
- Procesos benignos como enfermedades metabólicas: esteatosis, hemosiderosis, diabetes, cirrosis hepática, abscesos, quistes hepáticos (congénitos e hidatídicos), trastornos de la bilirrubina (hepatitis, íctero obstructivo).
- Procesos malignos como:
  - Tumores primarios del hígado: carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma.
  - Tumores metastásicos.

La lesión histopatológica hepática resultante de la agresión por un agente etiológico se evalúa a través de la biopsia del hígado y se le aplica la clasificación histopatológica del índice de Knodell, que incluye el grado de actividad, que puede ser mínimo, leve, moderado e intenso y el estadio, que puede ser sin fibrosis o con fibrosis, y se le adjudica a cada uno de estos indicadores una puntuación, como se expone a continuación:

- Grado de actividad:
  - Mínimo: índice de Knodell entre 1 y 3 puntos.
  - Leve: índice de Knodell entre 4 y 8 puntos.
  - Moderado: índice de Knodell entre 9 y 12 puntos.
  - Intenso: índice de Knodell entre 13 y 16 puntos.
- Estadio:
  - Sin fibrosis.
  - Con fibrosis: ligera, moderada, intensa y cirrosis.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Estos datos son los que permiten informar una biopsia hepática con el diagnóstico al final, en los pacientes en los que aparece un daño del parénquima hepático.

Contraindicaciones de la biopsia hepática

- El tiempo de protrombina con elevación mayor que 3 s por encima del control.
- Cualquier otro trastorno hematológico.
- Disminución del número de plaquetas por debajo del límite inferior normal.
- Ascitis marcada.
- Sospecha de un tumor hepático vascular.
- Infección del tracto biliar, subdiafragmáticas o en la base de ese hemitórax.
- Paciente que no coopere durante el procedimiento.

Exámenes que se utilizan para el páncreas

Estudios de la función pancreática exocrina

- Prueba del sudor: se usa para el diagnóstico de la fibrosis quística del páncreas.
- Prueba de la comida y de la bentiromida: sirve para el diagnóstico de la esteatorrea por insuficiencia pancreática exocrina, valoración del funcionamiento pancreático en procesos obstructivos del colédoco terminal y la ampolla de Váter, seguimiento de la terapia pancreática sustitutiva, fundamentalmente en la pancreatitis crónica.
- Prueba de la secretina: útil en el diagnóstico de la esteatorrea de origen pancreático.

Enzimas que sirven para evaluar la función pancreática

Amilasa

Es la encargada de transformar el almidón en azúcar y se produce en las glándulas salivares, páncreas, hígado y trompas de Falopio. Se utiliza para el diagnóstico y monitorear el tratamiento de la pancreatitis aguda, y detectar la inflamación de las glándulas salivares. Valor normal de 50 µ/L a 150 µ/L, o 25 U/L a 130 U/L.

Consideraciones clínicas

- Está elevada en:
  - La pancreatitis no hemorrágica donde es muy marcado su incremento.
  - La pancreatitis crónica agudizada.
  - Gastrectomía parcial.
  - Obstrucción del conducto pancreático.
  - Úlcera péptica perforada.
  - Ingestión de alcohol.
  - Parotiditis.
  - Obstrucción e inflamación del conducto y glándulas salivares.
  - Colecistitis aguda.
  - Obstrucción intestinal.
  - Ruptura de un embarazo ectópico.
  - Ruptura de un aneurisma aórtico.
- Esta disminuida en:
  - Pancreatitis subaguda.
  - Hepatitis.
  - Cirrosis hepática.
  - Toxemia gravídica y quemaduras severas.
  - Tirotoxicosis severa.

Lipasa

Su función en el organismo es cambiar las grasas a ácidos grasos y glicerol, y su mayor fuente es el páncreas, por lo que es muy útil para evaluar el daño pancreático. Se utiliza para el diagnóstico de la pancreatitis y diferenciar esta enfermedad de un abdomen agudo quirúrgico. Cuando existe un bloqueo de la secreción pancreática se incrementan sus niveles en sangre. Valor normal: depende del método usado, 4 U/L a 24 U/L.

Consideraciones clínicas

- La elevación de la lipasa no ocurre hasta después de 24 h a 36 h del comienzo de la enfermedad.
- Su elevación ocurre más tarde que la amilasa, pero persiste más tiempo en la sangre que esta y está relacionada con alteraciones pancreáticas. Dura alrededor de 14 días.
- Los valores de lipasa están elevados cuando los de amilasa son normales.
- Su determinación es útil en el diagnóstico tardío de la pancreatitis aguda.
- Usualmente en la parotiditis es normal.
- Algunas drogas pueden modificar sus niveles.
- Los valores elevados están asociados a las siguientes afecciones: Pancreatitis, obstrucción del conducto pancreático, carcinoma de páncreas, colecistitis aguda, cirrosis, enfermedad renal severa y obstrucción intestinal alta.

Metodos imagenológicos

Se describen todos los *métodos imagenológicos* que se deben usar en el diagnóstico de las afecciones pancreáticas, pero se debe conocer que como regla general, por las ventajas del ultrasonido, se debe comenzar por este, pero que es la tomografía axial computarizada, en cualquiera de sus formas, es el método ideal para ver este órgano de forma anatómica.

El páncreas desde el punto de vista imagenológico siempre fue difícil de explorar, y se hacía de forma indirecta por sus relaciones con el estómago, y no fue hasta la llegada del ultrasonido diagnóstico y la tomografía axial computarizada que se ha podido visualizar e identificar como tal.

Ecografía

Permite estudiar su textura, forma, tamaño, el conducto pancreático y las características de su ecogenicidad.

Tomografía axial computarizada

Es el estudio ideal, de gran valor y seguridad diagnóstica en este órgano, brinda imágenes muy uniformes teniendo bajos índices de errores y se puede realizar con y sin contraste intravenoso, y siempre con contraste oral, si es posible el específico para este estudio o el mismo usado por vía intravenosa diluido por vía oral, con el objetivo de identificar bien el estómago, el marco duodenal y las asas intestinales que lo rodean. Tiene el inconveniente de su elevado costo, recibir radiaciones ionizantes y realizar varios cortes muy finos; pero la tomografía axial computarizada multicorte supera todos estos obstáculos. No puede realizarse si ha ingerido antes sales de bismuto o sulfato de bario, y por lo tanto tiene que hacer una preparación similar a la señalada para el colon.

Rayos X simple de abdomen

No puede ser visualizado en este examen, pues sus bordes no se definen y solo es útil si existen calcificaciones en su trayecto.

Rayos X de estómago y duodeno (marco duodenal)

Tiene valor cuando se sospecha un tumor del páncreas y hay desplazamiento de este en las vistas frontales, con infiltración del marco duodenal y signo del tres invertido (forma que toma la segunda porción del duodeno en estos casos):

– Medidas de interés: longitud del órgano de 10 cm a 15 cm, cabeza 20 mm, cuerpo 15 mm, cola 5 mm, conducto de 1 mm a 3 mm.
– Principales diagnósticos: pancreatitis aguda o crónica y sus secuelas, seudoquistes y tumores.

Resonancia magnética nuclear

Sirve como complemento de la tomografía axial computarizada si es necesario.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Permite estudiar el sistema ductal, y puede ser negativa, cuando el tumor está alejado del conducto o en la cola del órgano.

Gammagrafía

Tiene gran valor diagnóstico por precisar las áreas de captación del radio fármaco con nitidez.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Es el examen del árbol biliar que se realiza utilizando un endoscopio flexible de fibra óptica, mediante la instilación de un medio de contraste dentro de la ampolla de Váter y se emplea para evaluar la etiología de pacientes con íctero, pancreatitis, tumores pancreáticos y litiasis coledociana. Además, se puede realizar una manometría mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica para medir la presión dentro del conducto biliar, el esfínter de Oddi, y el conducto pancreático.

Se considera una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica normal cuando se explora el conducto pancreático, el hepático, el colédoco y la ampolla de Váter sin encontrar lesiones inflamatorias u obstructivas en sus trayectos.

La solicitud la realiza el médico de asistencia con todos los requisitos inherentes a estos tipos de estudios y no difiere de la esofagogastroduodenoscopia.

Preparación del paciente

– Informar al paciente sobre el procedimiento, el propósito, beneficio y riesgo del examen.
– Al paciente se le orienta que debe acudir en ayunas y no ingerir alimentos al menos 12 h antes de realizarse la prueba.
– No fumar previo al examen.
– No deben de haberse realizado estudios contrastados con bario previamente y, de ser así, comprobar que no tenga restos todavía.
– Garantizar que no tenga sepsis oral.
– Después de realizado el examen debe vigilarse la aparición de complicaciones y orientarlo ante los posibles signos de alarma de estas.

Procedimiento

Se realiza por especialistas en gastroenterología o cirujanos; es un proceder especifico de estos, por lo que no se entra en detalles técnicos; solo exponer que después de introducido el endoscopio, cateterizada la ampolla de Váter e instilado el contraste, se realizan placas o una fluoroscopia del trayecto, que es lo que va a dar el diagnóstico.

Indicaciones

– Confirmación de pancreatitis crónica y detección de estenosis potencialmente curables.
– Diagnóstico de carcinoma del páncreas.
– Diagnóstico etiológico de clestasis extrahepática, previa cobertura antibiótica, con colédoco no dilatado en la ecografía y cuando otros estudios menos invasivos no son concluyentes, por ejemplo, en la litiasis coledociana.
– Tiene indicación terapéutica en algunos casos de litiasis, esfinterectomía, entre otros.

Contraindicaciones

– Seudoquiste pancreático.
– Pancreatitis aguda reciente.
– Coagulopatía severa.

Complicaciones

– Colangitis.
– Hiperamilasemia con o sin pancreatitis aguda.
– Raramente perforación y hemorragia duodenales.
– Náuseas y vómitos.
– Fiebre.

Posibles resultados

– Cirrosis biliar.
– Colangitis esclerosante primaria.
– Cáncer de vías biliares.
– Quiste y seudoquiste pancreático.
– Tumor pancreático.
– Tumor de la cabeza del páncreas.
– Pancreatitis crónica.
– Fibrosis pancreática.
– Estenosis de la ampolla de Váter.

Colangiografía transparietohepática

Es un procedimiento con los mismos principios de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, pero en la actualidad menos utilizada.

Indicaciones

– Diagnóstico diferencial de la ictericia obstructiva, en especial con colédoco dilatado en la ecografía.
– Para obtener información detallada de la vía biliar (morfología, permeabilidad, deformación por enfermedades pancreáticas, entre otros).

Contraindicaciones:

– Absolutas:
  • Sepsis o celulitis de la pared abdominal.
  • Peritonitis.
  • Hipersensibilidad a contrastes yodados.
  • Coagulopatías severas.
– Relativas:
  • Estado cardiopulmonar inestable.
  • Hernia intestinal gigante.
  • Ascitis a tensión.
  • Cirugía abdominal previamente.

Otros estudios

Escáner de hígado

La prueba se usa para demostrar la anatomía, función y tamaño del hígado; ayuda en el diagnóstico de las causas del dolor en el cuadrante superior derecho, se utiliza como parte del estudio de la enfermedad metastásica en los pacientes con cáncer y en el diagnóstico diferencial del íctero.

Se puede combinar con un estudio del pulmón para identificar masas o abscesos en el área subdiafragmática, se indica como escáner de hígado pulmón con células sanguíneas de la serie

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

roja marcadas con radiofármacos; pero es un procedimiento que tiene limitaciones ya que no brinda datos en lo que se refiere a la función de las células del parénquima hepático.

Posibilidades diagnósticas

- Es normal cuando demuestra que la forma, tamaño y posición del hígado, tamaño de la impresión cardiaca y funcionamiento del sistema reticuloendotelial son normales.
- Es anormal en pacientes donde se diagnostican afecciones como: cirrosis, quistes, hepatitis, abscesos hepáticos, traumatismos, hemangiomas, hepatomas, adenomas, sarcoidosis, metástasis.

Escáner de la vesícula y el árbol hepatobiliar

Es útil en la evaluación de la vesícula y tracto biliar, y se indica para el diagnóstico de la colecistitis y del íctero.

Consideraciones clínicas

- En pacientes con elevación de la bilirrubina no son confiables los resultados de la prueba.
- En los pacientes con nutrición parenteral no se visualiza la vesícula durante el estudio.

Posibilidades diagnósticas

- Es normal cuando la concentración del producto revela un tamaño, posición y función de la vesícula y conductos biliares normales, así como su salida al intestino.
- Está alterada la prueba cuando:
  - Existe un patrón anormal de la concentración del producto, lo que revela una inusual comunicación de la bilis.
  - Determina el criterio quirúrgico o no de un paciente con íctero.
  - La visualización de la vesícula excluye en un 100 % la posibilidad de un cuadro de colecistitis aguda.

Existen además otros estudios como la:

- Gammagrafía hepatoesplénica.
- Gammagrafía hepatobiliar.
- Gammagrafía vascular: para la valoración de la perfusión de las lesiones frías detectadas en la gammagrafía hepática, sospecha de angioma hepático.
- Gammagrafía con galio: sospecha de hematoma y de absceso hepático.

Escáner del bazo

Este se realiza para demostrar cambios anatómicos en el bazo y con este se determina el tamaño y las condiciones del órgano, sirve para demostrar lesiones ocupantes de espacio, un bazo accesorio, infiltración de este y evaluar infartos esplénicos o traumatismos. Se realiza en conjunto con la exploración del hígado, además, la tomografía de emisión de fotón único ha mejorado mucho la calidad de las imágenes de este estudio.

Posibilidades diagnósticas

- Es normal si se mantiene el tamaño del bazo, su función celular y el flujo sanguíneo.
- La concentración anormal revela esplenomegalia, infarto esplénico, ruptura esplénica, bazo accesorio, tumor, metástasis, leucemia y enfermedad de Hodgkin.

Escáner de divertículos de Meckel

Debe realizarse en niños y adultos que tienen un sangramiento gastrointestinal de causa desconocida, dolor abdominal indeterminado, sangre oculta en las heces positiva y radiografía contrastada con bario normal, ya que es difícil de hacer el diagnóstico etiológico con la técnica convencional. El uso previo de contraste baritado interfiere con el estudio.

Escáner en la pérdida gastrointestinal de sangre

Esta prueba se realiza para detectar y localizar sangramientos gastrointestinales agudos que ocurren en porciones distales al ligamento de Treitz, localizaciones que no pueden ser abordadas por la gastroscopia, que es el procedimiento diagnóstico de elección en el tracto digestivo superior.

Otros estudios del aparato gastrointestinal

- Gammagrafía salivar.
- Gammagrafía sanguínea
- Estudio del tránsito esofágico.
- Gammagrafía del vaciamiento gástrico.
- Estudio del reflujo gastroesofágico.
- Estudio del reflujo enterogástrico.
- Estudio de absorción y pérdida intestinal de grasas y proteínas marcadas.
- Estudio de la inflamación abdominal.
- Electrogastrografía.
- Pruebas de impedancia eléctrica

Estudio citológico del tracto gastrointestinal

- Se utiliza el procedimiento para el diagnóstico de enfermedades benignas y malignas del aparato gastrointestinal, que pueden ser reconocidas mediante este procedimiento por los característicos cambios celulares como la leucoplasia del esófago, esofagitis, gastritis, anemia perniciosa y enfermedades granulomatosas.
- Las muestras se pueden obtener por un levine y más frecuentemente durante un procedimiento endoscópico, que se realiza por el especialista en vías digestivas.

Posibilidades diagnósticas

- Negativo: presencia de células epiteliales escamosas del esófago.
- Resultados anormales en la citología esofágica pueden ser diagnóstica de:
  - Esofagitis aguda.
  - Déficit de vitamina B12 y ácido fólico.
  - Enfermedades malignas.
- Resultados anormales en la citología de estómago puede ser diagnóstica de:
  - Anemia perniciosa.
  - Enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis.
  - Gastritis.
  - Enfermedades malignas: adenocarcinoma gástrico, linfomas, entre otros.
- Resultados anormales en la citología del páncreas, vesícula biliar, y duodeno puede ser diagnóstica de un adenocarcinoma, pero es difícil la localización de este porque las células suelen proceder de cualquiera de estos órganos.
- Resultados anormales en la citología del colon pueden revelar una ileítis, colitis ulcerativa o células malignas (usualmente un adenocarcinoma).

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

76

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico representa un grave problema de salud debido a su elevada prevalencia y a la necesidad de terapia de mantenimiento en la mayoría de los casos. La inhibición de la secreción ácida gástrica es el tratamiento de elección y solo en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico sin esofagitis, o con un grado de esofagitis leve, se puede intentar la terapia con consejos dietéticos y medicamentos "no antisecretores".

Concepto

Se considera enfermedad por reflujo gastroesofágico cuando el contenido gástrico refluido hacia el esófago y a veces hasta orofaringe, es capaz de provocar síntomas molestos de intensidad variable o alteraciones inflamatorias del esófago, con periodos intermitentes de remisión.

Epidemiología

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es frecuente, observándose en 40 % de la población general. El 5 % de los casos presentan episodios diarios de pirosis, 20 % lo manifiesta al menos una vez por semana y de un 35 % a 45 % una vez al mes. La lesión esofágica (esofagitis) se presenta en 45 % de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en América del Norte (19,8 % a 20 %) y Europa (9,8 % a 18 %) es similar, aunque es inferior en los países del sur de Europa. En los países asiáticos la prevalencia es menor (2,5 % a 4,8 %). Cuando se tiene en cuenta solo la pirosis las diferencias son mayores (prevalencias de 13,2 % a 27 % en América del Norte y de 7,7 % a 15 % en Europa) y desaparecen cuando solo se tiene en cuenta la regurgitación (prevalencias de 6,3 % a 16 % en América del Norte y 6,6 % a 15 % en Europa).

Los datos anteriores no son representativos de la realidad, porque muchas personas con enfermedad por reflujo gastroesofágico nunca van a su médico porque no dan importancia a sus síntomas, en otros los síntomas son extraesofágicos por lo que no están diagnosticados adecuadamente.

La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico es igual en el hombre y en la mujer, las formas más graves de esofagitis y su complicación (esófago de Barrett) son más frecuentes en los varones. Su presencia aumenta con la edad.

Etiología y fisiopatología

La enfermedad por reflujo gastroesofágico está relacionada de forma directa con la intensidad, frecuencia, duración y agresividad del contenido refluido, y con la resistencia de la mucosa esofágica.

El esfínter esofágico inferio, situado en la unión gastroesofágica, actúa como válvula antirreflujo. El peristaltismo esofágico que ocurre con la deglución provoca su relajación, de manera que se permite el paso del bolo alimenticio.

De forma espontánea se desencadenan fases de relajación que son frecuentes durante el periodo posprandial y originan el reflujo fisiológico.

La presencia de reflujo indica una insuficiencia del esfínter esofágico inferior, que resulta de una pérdida generalizada de tono intrínseco del esfínter o de relajaciones transitorias recurrentes (no relacionadas con la deglución). La dilatación gástrica o una estimulación faríngea subumbral desencadenan las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

Los factores agravantes del reflujo son la baja presión de reposo del esfínter esofágico inferior, la presión abdominal elevada y la hernia de hiato; estos factores se ven favorecidos por el aumento de peso, embarazo, tabaquismo, bebidas con cafeína o carbonatadas, alcohol, chocolate, alimentos grasos y fritos, alimentos picantes, alimentos a base de tomate como la salsa de espaguetis, salsa, chile, la pizza y ciertos fármacos (betabloqueadores, anticolinérgicos, nitratos, antidepresivos tricíclicos, progesterona).

Los factores genéticos están presentes en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El reflujo gastroesofágico puede causar lesiones locales en esófago (esofagitis, úlcera péptica esofágica, esófago de Barret) o en vías respiratorias (laringitis); microaspiraciones (neumonía aspirativa, broncopatías), y ser origen de reflejos que provoquen laringoespasmo o broncospasmo.

Los factores que contribuyen al desarrollo de esofagitis son la naturaleza cáustica del reflujo, el volumen del contenido gástrico, el tiempo que permanezca en contacto con la mucosa, la incapacidad para eliminar el reflujo del esófago y las funciones protectoras de la mucosa local.

Cuadro clínico

El síntoma más llamativo del reflujo gastroesofágico es la pirosis o regurgitación del contenido gástrico a la boca. Son responsables de la pirosis y del ardor o quemazón retroesternal el café, alcohol, comidas ricas en grasa, frutas, bebidas ácidas. En algunas personas ciertas posiciones (inclinación hacia delante o decúbito) exacerban las molestias. La pirosis se localiza de manera común en epigastrio y no suele irradiarse.

Otros síntomas que acompañan al síndrome de reflujo típico son el dolor epigástrico y las alteraciones del sueño.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede causar episodios de dolor torácico no cardiaco y esta forma de presentación define el síndrome dolor torácico por reflujo.

Uno de cada cinco pacientes puede quejarse de disfagia, la que es progresiva gradual para alimentos sólidos, y de odinofagia. Más de 50 % de los casos tienen hipo.

Los ancianos pueden permanecer asintomáticos y la esofagitis es frecuente que se diagnostique tras una hemorragia esofágica o una anemia ferropénica.

Es frecuente encontrar sintomatología respiratoria como tos crónica, ronquera, disfonía, laringitis o estertores.

Los síntomas de alarma son disfagia persistente o progresiva, el vómito persistente, la hemorragia gastrointestinal, la anemia ferropénioca, la pérdida de peso no intencionada o una tumoración epigástrica palpable.

Las erosiones dentales son frecuentes en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, a la inversa los pacientes con erosiones dentales padecen de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Su origen parece ser la agresividad del reflujo y una baja capacidad tamponadora de la saliva en ciertos pacientes.

Complicaciones

- Esofagitis.
- Hemorragia (rara).
- Estenosis esofágica.
- Esófago de Barrett.
- Adenocarcinoma de esófago.

Las tres últimas son manifestaciones muy poco frecuentes.

Diagnóstico

Una anamnesis detallada orienta el diagnóstico (síntomas típicos de pirosis y regurgitación). Se pone un tratamiento de prueba, no precisando realizar estudios diagnósticos complementarios,

Solo en estas situaciones sevindican estudios:

- Pacientes que no responden al tratamiento médico inicial.
- Pacientes con síntomas atípicos de una posible enfermedad por reflujo gastroesofágico: dolor torácico, faringitis, clínica respiratoria, entre otros.
- Pacientes con signos de alarma: clínica de reciente comienzo en paciente mayor que 45 años, disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hemorragia digestiva alta, entre otros.
- Pacientes en los que se considere una actitud quirúrgica.

Exámenes complementarios

Endoscopia digestiva alta con biopsias de zonas anómalas

Es la primera y mejor elección, permite conocer la presencia de esofagitis y establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de esta o con otras patologías que evolucionan clínicamente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (úlceras gastroduodenales y neoplasias). La biopsia endoscópica es la única prueba que detecta las alteraciones de la mucosa cilíndrica del esófago de Barret. Se debe señalar que en 62 % de los casos la exploración es normal.

Una clasificación exacta de las lesiones esofágicas mejora la utilidad de la endoscopia. Actualmente la clasificación de Los Ángeles es el método más aceptado para establecer el grado de las lesiones de la mucosa del esófago distal y clasificar la gravedad de la esofagitis:

- Grado A: una o más lesiones de la mucosa, de longitud 5 mm o inferior, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
- Grado B: una o más lesiones de la mucosa, de longitud superior a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
- Grado C: una o más lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa, pero que afectan a menos de 75 % de la circunferencia del esófago.
- Grado D: una o más lesiones de la mucosa, que afectan al menos al 75 % de la circunferencia esofágica.

pHmetría y manometría esofágica

Se indicarán a los pacientes en estas circunstancias:

- Con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico severos con estudios radiológicos y endoscópicos negativos y que no responden al tratamiento empírico.
- Con síntomas atípicos: dolor torácico, faringitis, clínica respiratoria.
- Los que van a ser sometidos a cirugía.

Toda pHmetría debe ir precedida de una endoscopia.

La pHmetría esofágica ambulatoria de 24 h es considerada en la actualidad, el mejor procedimiento para conocer la intensidad y gravedad potencial del reflujo gastroesofágico, condicionando su tratamiento. La intensidad del reflujo gastroesofágico es un parámetro valioso para decidir la cirugía, de estos pacientes, que en algunas ocasiones es la única opción efectiva. La medición del pH durante 24 h a nivel del esófago distal y su registro en memoria permite cuantificar la frecuencia de los episodios de reflujo gastroesofágico ácido, el tiempo que tarda el esófago en quedar libre de ácido (aclaramiento esofágico) y el porcentaje de tiempo que el ácido permanece en el esófago (índice de reflujo); así mismo, permite establecer una relación temporal entre el reflujo gastroesofágico y la aparición de sintomatología. Se considera reflujo gastroesofágico el descenso del pH menor que cuatro durante más de 15 min.

La manometría esofágica solo está indicada previa a la cirugía, para evaluar la función peristáltica del esófago, aunque es controvertido. El peristaltismo esofágico determina el tipo de técnica quirúrgica a realizar. La medición de la presión del esfínter esofágico inferior no tiene utilidad diagnóstica, puesto que en menos de 25 % a 50 % de los casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico existen presiones bajas del esfínter esofágico inferior en reposo.

Impedanciometría

Consiste en medir la resistencia eléctrica entre dos electrodos, de modo que cuando entre estos pasa aire su valor es alto y cuando existe líquido, es muy bajo. En la enfermedad por reflujo gastroesofágico sirve para medir el tránsito retrógrado (reflujo) gastroesofágico mediante la colocación de una sonda nasoesofágica que dispone de varios sensores de impedanciometría. Esta prueba se puede asociar con el registro simultáneo del pH esofágico, así se puede detectar los episodios de reflujo e identificar los que son ácidos y no ácidos.

La impedanciometría ha demostrado ser más sensible que la manometría esofágica y la pHmetría para la detección de episodios de reflujo y ha mostrado su utilidad en la valoración del reflujo no ácido y débilmente ácido. Es una prueba todavía en fase de investigación que puede en un futuro ser una técnica de elección para investigar reflujo no ácido en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico que no responden al tratamiento antisecretor.

Pronóstico

Los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico por lo general se resuelven completa o casi completamente en algunas semanas de tratamiento. Sin embargo, por ser una enfermedad crónica, puede ser necesario el tratamiento de por vida para prevenir la reaparición de los síntomas o el desarrollo de síndrome de Barrett o cáncer.

PROHIBIDA SU VENTA

Tratamiento

Objetivos generales

– Aliviar los síntomas.
– Curar la esofagitis.
– Mantener al paciente en remisión clínica y endoscópica evitando la recidiva.
– Prevenir y tratar las complicaciones.

Medidas posturales e higiénico-dietéticas

– Elevar la cabecera de la cama.
– Retrasar el acostarse al menos 3 h después de la ingesta.
– Evitar el consumo de tabaco y alcohol.
– Combatir el sobrepeso y la obesidad.
– Evitar la ingesta de alimentos que disminuyan la presión del esfínter esofágico inferior (grasas, chocolate, cafeína, bebidas carbónicas y de cola, cítricos, entre otros).
– Evitar comidas copiosas.
– Evitar hacer ejercicio tras las comidas.

Tratamiento medicamentoso

Inhibidores de la bomba de protones

Ingerir 30 min antes del desayuno:

– Omeprazol: 20 mg/día.
– Lansoprazol: 30 mg/día.
– Pantoprazol: 40 mg/día.
– Rabeprazol: 20 mg/día.

En algunos casos se deben administrar los inhibidores de la bomba de protones dos veces al día. Se pueden administrar en forma crónica, pero se debe ajustar la dosis al mínimo necesario para prevenir los síntomas.

En los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (pirosis mayor o igual que dos veces por semana), sin síntomas de alarma, se indica tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones (dosis convencional durante ocho semanas), si hay buena respuesta, se ensaya la retirada de inhibidores de la bomba de protones. Si hay recidiva se indica inhibidores de la bomba de protones de mantenimiento, con ajuste individual de la dosis.

Si la respuesta al tratamiento con la dosis convencional de inhibidores de la bomba de protones es mala, se aumenta la dosis, aquí pueden ocurrir dos cosas: si la respuesta es buena se hace como se explicó al principio, si continúa con mala respuesta se indica endoscopia alta y en dependencia del resultado se reajusta el tratamiento.

Una vez conseguida la remisión clínica, la gran mayoría de los pacientes requieren tratamiento de mantenimiento, que en su forma convencional consiste en la administración diaria del fármaco a dosis completa o la mitad.

En los casos severos el tratamiento se mantiene durante 6 meses a 12 meses, se intenta la retirada progresiva del fármaco, si reaparecen de nuevo los síntomas se prolonga el tratamiento incluso de forma indefinida.

Los antagonistas de los receptores H2 (cimetidina, ranitidina y famotidina) o los fármacos procinéticos (metoclopramida, 10 mg vía oral, 30 min antes de las comidas y al acostarse) son menos eficaces.

Tratamiento quirúrgico

Actualmente menos de 5 % de los casos requieren un tratamiento quirúrgico.

La cirugía está indicada cuando:

– Hay sintomatología persistente a pesar del tratamiento correcto.
– Reaparecen los síntomas al suspender la medicación prolongada.
– Aparecen complicaciones.

La cirugía se basa en la restauración de la función antirreflujo de la unión del esófago con el estómago (mantenimiento de la función del cardias).

Existen diversas técnicas quirúrgicas, la más empleada es la funduplicaturas (operación de Nissen). Su efectividad es superior a 80 %.

PRIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

77

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago es una de las neoplasias malignas más agresivas del tracto digestivo, con muy mal pronóstico y una supervivencia global inferior al 10 % a los cinco años. Usualmente de diagnóstico tardío, en más de 50 % de los casos la enfermedad es inoperable debido a la presencia de metástasis o a malas condiciones clínicas, la mayoría de estos pacientes requiere algún tipo de tratamiento paliativo para mejorar la disfagia progresiva. No hay ninguna modalidad de tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago que sea aceptada por todos, por lo que es controversial.

Concepto

El cáncer de esófago también conocido como *cáncer esofágico* se origina en la capa más interna (la mucosa) y crece hacia fuera (a través de la submucosa y la capa muscular). Dos tipos de células pueden cubrir el esófago, por lo que existen dos tipos principales de cáncer de esófago: el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma.

Normalmente el esófago está cubierto con células escamosas. Al cáncer que se origina en estas células se le llama *carcinoma de células escamosas*, el que puede formarse en cualquier lugar a lo largo del esófago.

Los tumores que se originan de células glandulares se llaman *adenocarcinomas.* Este tipo de célula no es normalmente parte del revestimiento interno del esófago. Antes de que se desarrolle un adenocarcinoma, las células glandulares tienen que reemplazar un área de las células escamosas, como en el caso del esófago de Barrett. Esto principalmente sucede en la parte inferior del esófago, donde ocurren la mayoría de los adenocarcinomas.

Incidencia y etiología

La incidencia de los distintos tipos de cáncer de esófago ha aumentado durante las últimas décadas, variando según la localización geográfica, la raza y el sexo. Es elevada en el denominado "cinturón asiático del cáncer de esófago", incluyendo el norte de Irán, China (donde las tasas de incidencia ajustadas por edad son mayores que 100 por 100 000 habitantes por año) y las repúblicas asiáticas de la antigua Unión Soviética. El tipo principal de cáncer de esófago en estos países es el carcinoma de células escamosas. En los países occidentales se reportan tres casos por 100 000 habitantes con un incremento significativo del adenocarcinoma esofágico, respecto a los países del este y latinoamericanos.

En Estados Unidos, los cálculos más recientes de la Sociedad Americana Contra el Cáncer de esófago indican que:

– Aproximadamente 17 460 nuevos casos de cáncer de esófago (13 950 hombres y 3 510 mujeres) serán diagnosticados.
– Alrededor de 15 070 personas morirán a causa de cáncer de esófago (12 040 hombres y 3 030 mujeres).

En Cuba en el 2013 ocurrieron 758 fallecimientos por esta causa, lo que representó una tasa anual de 6,8 por 100 000 habitantes, ocupando el octavo lugar en orden de frecuencia dentro de las causas de mortalidad por tumores malignos. En relación al sexo, 614 eran hombres para una tasa de 11,0, y 144 mujeres para una tasa de 2,6, ocupando el quinto y dieciséis lugar, respectivamente, en relación con el sexo y causa de mortalidad por tumores malignos. La razón de tasas por sexo masculino/femenino fue de 4,3. Resulta la tercera neoplasia en frecuencia en el tubo digestivo.

Edad

La incidencia de cáncer de esófago aumenta con la edad y la edad promedio de comienzo es entre los 65 a 70 años.

Sexo

Los hombres se afectan más que las mujeres en una relación de 4:1 y 6:1. En Estados Unidos, el riesgo de cáncer de esófago en el transcurso de la vida es de aproximadamente 1:125 en los hombres y alrededor de 1:400 en las mujeres.

Raza

El carcinoma de las células escamosas es el tipo más común de cáncer de esófago entre las personas de raza negra (blanco:negro, 0:2) mientras que el adenocarcinoma es más común entre los blancos (blanco:negro, 3:1). Si bien es cierto que hay predominio en ciertas áreas geográficas que coinciden con determinadas razas, todo parece indicar que otros factores, más que el racial, son los que determinan una incidencia más elevada, tales como los factores de riesgo.

Factores predisponentes

Hay consenso general y existe una correspondencia comprobada entre el consumo de alcohol y tabaco y el cáncer de esófago, en este orden de importancia y potenciándose mutuamente. Diversos estudios de cohortes indican que el riesgo de padecer cáncer de esófago es cinco veces mayor entre fumadores que en no fumadores, con un riesgo de hasta 10 veces más en los muy fumadores. Otros factores que se reconocen son:

- Estado nutricional (dieta con bajos niveles de vitamina C, vitamina B, beta carotenos, magnesio, zinc y varios minerales), mala higiene oral y cirugía gástrica previa.
- Carcinógenos: té caliente, radiación, nitrosaminas y cinc.
- Enfermedades: acalasia (el riesgo de padecer cáncer de esófago es de siete veces a ocho veces más que en la población general, el 5 % de estos pacientes desarrollan cáncer de esófago), síndrome de Plummer-Vinson, tilosis (enfermedad hereditaria que se presenta rara vez y que causa un crecimiento excesivo de la capa superior de la piel de las palmas de las manos y de las plantas de los pies), obesidad, reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, estenosis cáustica, leucoplasia y mucosa gástrica ectópica.
- Los papilomavirus humanos se han asociado al carcinoma escamoso de esófago, con menor supervivencia en los pacientes infectados. Este virus se ha encontrado hasta en 50 % de los casos en la población china.
- Probablemente, el *Helicobacter pylori* desempeñe una función en el desarrollo de la carcinogénesis en los tumores del tercio inferior esofágico y unión gastroesofágica, aunque todavía está por demostrar.
- El carcinoma escamoso de esófago puede desarrollarse en estenosis secundarias a quemaduras por ingestión de cáusticos, constituyendo entre 1 % a 4 %.
- De forma poco frecuente, los carcinomas de esófago pueden desarrollarse en divertículos esofágicos.
- La exposición ocupacional desempeña una pequeña función en la etiología del cáncer de esófago, aunque se ha encontrado aumento del riesgo en trabajadores del asbesto y los que están expuestos a productos en combustión y a disolventes (percloroetileno).

Dado el cambio en la histología que ha experimentado esta localización del cáncer, es importante plantear que en las últimas décadas el adenocarcinoma ha tenido un incremento notable, que se trata de explicar por la existencia del reflujo gastroesofágico, que conduce a una esofagitis de reflujo, irritación crónica y a una metaplasia glandular (esófago de Barret). Esta situación se debe a factores genéticos y a la posible concurrencia de agentes farmacológicos que producen relajación del esfínter esofágico inferior.

Biología molecular

Existen razones para creer que el carcinoma de esófago se desarrolla por una acumulación de mutaciones en múltiples genes supresores y protooncogenes.

El incremento de adenocarcinoma del esófago distal en pacientes jóvenes sin los factores de riesgo tradicionales, se asocia con esofagitis crónica y el desarrollo de un esófago de Barrett. Dados los diferentes factores de riesgo y la población afectada, es razonable pensar que la secuencia de lesiones moleculares que conllevan acada tipo de tumor es diferente.

Se han demostrado múltiples deleciones cromosómicas en el cáncer de esófago, las más frecuentes son en los cromosomas 3p14, 3p11 y 3p12. Estas alteraciones son indicativas de la amplificación de un segmento de ADN que contiene un oncogén o un gen que codifica resistencia a fármacos; se han objetivado amplificaciones 11q13 hasta en 20 % de los tumores esofágicos.

Otro signo que muestra mutaciones durante el desarrollo tumoral es la aneuploidía que, probablemente, refleja la presencia de múltiples lesiones genéticas y un aumento de la inestabilidad genómica. Este fenotipo puede asociarse con la pérdida del p53, así como de otros genes supresores.

La frecuencia de mutaciones de p53 se ha evaluado por secuenciación, esta puede ser indicadora de la importante asociación de la enfermedad con la exposición a ciertos agentes mutágenos medioambientales. Las mutaciones de p53 son lesiones que se provocan de forma precoz en la progresión de algunos carcinomas de esófago. Se han encontrado sobreexpresiones en carcinomas *in situ* y en un elevado porcentaje de esófagos de Barrett. Estas lesiones tienen importancia en el desarrollo de la enfermedad, pero no se correlacionan con la histología, grado ni estadio.

Clasificación

Los tumores malignos del esófago se clasifican desde varios puntos de vista. Se exponen dos.

Clasificación histológica

1. Tumores primarios.
   a) Epiteliales:
      - Carcinoma de células escamosas (epidermoide).
      - Adenocarcinoma.
      - Carcinoma adenoideo quístico.
      - Carcinoma mucoepidermoide.
      - Carcinoma adenoescamoso.
      - Carcinoma indiferenciado.
      - Melanoma maligno.

   b) No epiteliales o mesenquimatosos:
      - Leiomiosarcoma.
      - Fibrosarcoma.
      - Linfosarcoma (para algunos autores lesiones secundarias invasivas).

   c) Mixtos:
      - Carcinosarcoma.
2. Tumores secundarios o metastásicos.

Clasificación topográfica

Está basada fundamentalmente en la parte del esófago donde asienta el tumor. La Unión Internacional del Cáncer lo divide en: esófago cervical y esófago torácico superior, medio e inferior.

1. Esófago cervical: comienza en la unión faringoesofágica, a nivel del cartílago cricoides y alcanza hasta su entrada en el tórax, aproximadamente a unos 15 cm a 18 cm de los dientes incisivos superiores.
2. Esófago torácico:
   a) Porción torácica superior: se extiende desde su entrada al tórax hasta el borde inferior de la sexta vértebra dorsal (la bifurcación de la tráquea), a unos 24 cm a 26 cm de los incisivos superiores.
   b) Porción torácica media: comprende desde el borde inferior de la sexta vértebra dorsal (bifurcación de la tráquea) hasta el borde inferior de la octava vértebra dorsal (el punto medio entre la bifurcación de la tráquea y la unión esofagogástrica), a unos 32 cm de los dientes incisivos superiores.
   c) Porción torácica inferior: se extiende desde el borde inferior de la octava vértebra dorsal hasta la unión esofagogástrica a unos 38 cm a 45 cm de los dientes incisivos superiores, e incluye el llamado esófago abdominal.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

El cáncer de esófago se origina en la mucosa esofágica, crece circularmente y se expande e infiltra sus bordes. Con muy poca frecuencia el tumor se limita solo a la mucosa, donde provoca un pequeño engrosamiento, nódulo o elevación de color blanco-grisáceo, que se denomina *carcinoma intraepitelial*, carcinoma *in situ* o cáncer precoz. Si esta lesión no es tratada, con el transcurso del tiempo suele crecer y extenderse siguiendo el eje mayor del esófago y en unos meses rodea toda su luz.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Después se desarrollan cuatro tipos morfológicos diferentes. El más frecuente es una lesión fungosa, polipoide o vegetante, que hace protrusión en la luz. El segundo tipo es una úlcera cancerosa que entra profundamente en las estructuras vecinas y puede causar erosión en el árbol respiratorio y aorta, y penetrar en el mediastino y el pericardio. La tercera variante morfológica es una forma infiltrante difusa que tiende a progresar dentro de la pared del esófago y provoca engrosamiento, rigidez y estrechamiento de la luz, con úlceras irregulares de la mucosa. El cuarto tipo o ulcerovegetante se presenta como una masa vegetante con ulceración en su parte central.

Aspecto microscópico

El adenocarcinoma del esófago proviene de glándulas esofágicas normales, mucosa gástrica heterotópica, persistencia de mucosa embrionaria y metaplasia glandular en el esófago de Barret. Microscópicamente muestra las características típicas del adenoacantoma o de un adenocarcinoma con focos de metaplasia escamosa. Mientras que los carcinomas epidermoides (carcinoma de células escamosas), muestran todos los grados de diferenciación, desde los más diferenciados con formación de perlas córneas hasta los pobremente diferenciados.

Cuadro clínico

Al igual que otros tumores del tracto digestivo, el cáncer de esófago rara vez es diagnosticado en estadios precoces cuando el tumor es pequeño. Con frecuencia los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, dado que el esófago es un órgano distensible y compensa fácilmente la obstrucción parcial de su luz por el tumor.

Habitualmente el paciente no se da cuenta de su problema hasta que el tumor es grande y aparecen síntomas obstructivos o se extiende a estructuras adyacentes.

Comienzo

En el momento del diagnóstico el paciente se queja con mayor frecuencia de disfagia, pero desgraciadamente en la mayoría de los casos este es un signo de enfermedad avanzada. Un interrogatorio acucioso muestra historia previa de pirosis, dolor retroesternal de naturaleza vaga, eructos frecuentes y regurgitaciones, pero estos síntomas iniciales no son reconocidos con la debida importancia por parte de la mayoría de los pacientes, al igual que las primeras manifestaciones de dificultad en la deglución, todo lo que influye de forma negativa en la realización de un diagnóstico precoz (Fig. 77.1).

Entre los síntomas iniciales del cáncer esofágico está el dolor, que por lo general es tardío y depende de la extensión del tumor al mediastino o del cuadro oclusivo neoplásico o a veces el paciente lo manifiesta como sensación de un cuerpo extraño.

Periodo de estado

En este periodo los síntomas característicos son:

– Disfagia: es el síntoma más elocuente, de ahí el gran valor que se le debe dar en todo paciente con más de 40 años que visita al médico por una dificultad para la deglución, que de modo inexplicable, pero lento y sostenido, viene notando desde hace algún tiempo (tres meses a seis meses de evolución); primero solo era pasajera y la vencía con degluciones acompañadas de pequeños sorbos de agua, luego debía hacerlo siempre así y ahora se manifiesta por una franca dificultad para pasar los alimentos sólidos y hasta los líquidos, señalándolo en la garganta o retroesternal. La disfagia es progresiva, primero para los alimentos sólidos, luego para los semisólidos y, por último, para los líquidos, es decir, que acaba por ser completa. Este síntoma es el resultado de la infiltración del tumor alrededor del esófago con constricción de la luz.
– Dolor: es el síntoma inicial en 10 % de los pacientes y acompaña a la disfagia, que resulta dolorosa al intentar pasar los alimentos sólidos o líquidos por la zona tumoral, su localización está relacionada con el asiento del tumor y la extensión de este a zonas vecinas.
– Regurgitación: constituye uno de los síntomas más frecuentes de la obstrucción esofágica: el contenido esofágico acumulado fluye a través de la boca y en este pueden encontrarse partículas de alimentos sin digerir; suele ocurrir 5 min o 10 min u horas después de la ingestión de alimentos, que generalmente son devueltos sin esfuerzo tal y como fueron ingeridos.
– Salivación: la salivación excesiva es común en los pacientes con obstrucción esófagica por carcinoma, incluso, a veces, fuera de las comidas.



Fig. 77.1. Cáncer precoz del esófago: imagen radiológica.

Síntomas generales

La anorexia y la astenia son marcadas. El estado general del paciente se altera con rapidez, la pérdida de peso, lenta al inicio, se acrecienta en forma precipitada y rápidamente sobrevienen la caquexia y la muerte. Se pueden encontrar, además, otros síntomas que dependen de la invasión del tumor o de sus complicaciones:

– Disfonía: aparece sobre todo en los casos de cáncer esofágico de localización alta y se debe a la parálisis recurrencial por infiltración de este nervio o invasión directa de la laringe.
– Tos: se debe a regurgitación del contenido esofágico hacia la laringe, a irritación refleja o a la invasión de la laringe, tráquea o bronquios con formación de fístulas, que secundariamente suelen ocasionar procesos infecciosos pulmonares o mediastinales.

– Hemorragia: no son muy frecuentes y se deben a la ruptura o erosión de un vaso sanguíneo o por la infiltración tumoral.

Examen físico

No tiene gran valor para determinar la presencia o ausencia de un cáncer esofágico, solo que al ir evolucionando la enfermedad se detecta la pérdida progresiva de peso y las posibles adenopatías cervicales, supraclaviculares o axilares. El examen de las cuerdas vocales muestra en ocasiones parálisis de estas. Raras veces se encuentra una hepatomegalia secundaria a metástasis.

Otros síntomas menos frecuentes son los relacionados con las complicaciones secundarias al crecimiento del tumor, presentándose en forma de melenas, hematemesis, tos por fístula traqueoesofágica, hemoptisis o problemas relacionados con lesiones de raíces nerviosas (síndrome de Horner o lesión del nervio frénico o el recurrente). Ocasionalmente se presenta dolor óseo secundario a metástasis óseas.

Exámenes complementarios

Los estudios específicos que llevan al diagnóstico y permiten estadificar el tumor son los imagenológicos y los endoscópicos.

Estudios imagenológicos

Radiografía de tórax

En las posiciones posteroanterior y lateral determina la presencia de metástasis pulmonares, la invasión mediastinal del tumor o detecta procesos infecciosos pleuropulmonares.

Radiografía contrastada de esófago, estómago y duodeno

Permite apreciar las características del tumor (localización exacta de sus límites superior e inferior, tamaño en sentido vertical, grado de estenosis y dilatación preestenóticainfiltrativa). Los signos radiológicos dependen del tipo de tumor; si se trata de uno vegetante, existe un defecto de repleción; si es infiltrante, aparece una constricción y estenosis de variable extensión y por encima de esta el esófago está dilatado (Fig. 77.2). En el carcinoma ulcerado el estrechamiento de la luz esofágica es menor, pero existen irregularidades que indican una destrucción de la mucosa.

Este estudio permite valorar, además, el estado del estómago y duodeno.

Rayos X dinámico del esófago

Con este estudio se comprueba la extensión del tumor y la existencia de rigidez provocada por la infiltración tumoral con mayor precisión; las técnicas especiales (técnica del polo superior del estómago) posibilitan la detección de las neoplasias del esófago inferior en las que pueda haber extensión hacia el estómago.

Tomografía axial computarizada del tórax y el abdomen

Se aprecian las características del tumor, su extensión a las estructuras vecinas, y las posibles metástasis a distancia.

Tomografía por emisión de positrones

Muy útil para estudiar los pacientes con cáncer de esófago, tiene una alta sensibilidad para detectar metástasis ganglionares y a distancia, y un mayor valor predictivo para determinar la resecabilidad que la tomografía computarizada. Utilizando ambos estudios, se puede evitar cirugías innecesarias hasta en 90 % de los casos.

Ultrasonografía

El ultrasonido del cuello detecta las metástasis en los ganglios cervicales y del abdomen, las metástasis hepáticas y en los ganglios retroperitoneales.



Fig. 77.2. Estrechamiento alargado y defecto de lleno en el tercio inferior del esófago por un tumor infiltrante.

Estudios endoscópicos

Endoscopia digestiva superior

Entre sus posibilidades están las de identificar el tumor y sus caracteres macroscópicos, determinar su localización, grado de permeabilidad del esófago, realizar lavado y citología exfoliativa y tomar muestra para biopsia. Además de precisar los detalles del esófago, posibilitan apreciar el estado del estómago y duodeno.

Cromoendoscopia

Utilizada con lugol y con azul de metileno es de utilidad para la detección y delineación endoscópica del cáncer escamoso del esófago y la displasia escamosa.

Ultrasonido endoscópico

Fue utilizado al inicio para determinar el estadio de estos tumores, actualmente se usa como modalidad diagnóstica para cáncer de esófago, sobre todo en los pacientes donde la endoscopia y biopsia convencionales fueron negativas o se sospecha radiológicamente o por endoscopia alguna presentación atípica. Con este estudio se determina el grado de infiltración tumoral de la pared del esófago, muchas veces no visible por ser submucosa.

Por otra parte, el ultrasonido endoscópico posibilita la realización de un examen citológico aspirativo con aguja fina cuando este dio negativo por los métodos convencionales.

La precisión de la clasificación de la profundidad tumoral en general del ultrasonido esdoscópico es de 85 % a 90 % en comparación con 50 % a 80 % de la tomografía computarizada.

Pruebas de proteína HER2

Indicada en las muestras que se obtuvieron para la biopsia de los pacientes con cáncer de esófago avanzado que no se le puede realizar la cirugía. Algunas personas con cáncer de esófago tienen demasiada proteína HER2 en la superficie de sus células cancerosas, lo que ayuda a las células a crecer.

Toracoscopia y laparoscopia convencional

Se utilizan para determinar la invasión tumoral a los ganglios linfáticos y otros órganos cercanos al esófago en el interior del pecho (mediante toracoscopia) o del abdomen superior (laparoscopia).

Según la localización y el grado de extensión del tumor, puede ser necesario realizar otros estudios adicionales, por ejemplo, cuando existe parálisis recurrencial, se realiza una laringoscopia

ORACIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

indirecta y en los pacientes con tumores de tercio superior o medio, que se sospeche una extensión o infiltración de la tráquea, está indicada una broncoscopia.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

En todo paciente mayor que 40 años que presenta dolor acompañado de disfagia, el médico debe estar alerta y sospechar la posibilidad de una neoplasia del esófago. Si a estos síntomas se añaden regurgitación, salivación y pérdida de peso, este diagnóstico se impone.

Con el desarrollo de las técnicas actuales de diagnóstico, si existe la más mínima sospecha, se puede llegar al diagnóstico del cáncer de esófago, en más de 95 % de los pacientes.

Los estudios imagenológicos y endoscópicos, junto a la biopsia, dejan muy pocas posibilidades para que no pueda detectarse la presencia de esta enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Se establece con todas las afecciones capaces de producir disfagia.

Los trastornos motores esofágicos que corresponden a anormalidades de la motilidad esofágica causadas por una alteración en los mecanismos de control neurohormonal o muscular del cuerpo esofágico o de sus esfínteres. El diagnóstico se basa en las anomalías motoras esofágicas, detectadas fundamentalmente por los estudios manométricos.

Dentro de este grupo se encuentran los trastornos motores primarios, que traen como consecuencia la acalasia, espasmo esofágico idiopático, peristalsis esofágica sintomática y las formas intermedias y de transición.

Se debe hacer también el diagnóstico diferencial con los trastornos esofágicos que aparecen en enfermedades generalizadas o sistémicas, como esclerodermia y otras colagenosis, miopatías, lesiones del sistema nervioso central y neuropatías periféricas.

Por último, con los trastornos motores esofágicos secundarios a otras afecciones orgánicas, como hernia hiatal, esofagitis de reflujo, estenosis esofágicas (Fig. 77.3) y divertículos.

Evolución y pronóstico

La evolución y el pronóstico dependen invariablemente del diagnóstico temprano o tardío de la enfermedad; desgraciadamente la mayoría de las veces el paciente llega a la consulta en un estadio avanzado de esta. La supervivencia a los cinco años con la cirugía curativa para los estadios 0, I, II y III es de 67 %, 33 % y 8 %, respectivamente.

Complicaciones

El estadio tardío en que suele diagnosticarse a estos enfermos y la estrecha relación del esófago con otras estructuras importantes, explican las numerosas complicaciones.

La complicación grave encontrada con mayor frecuencia es la fístula esofágica a la tráquea o bronquios, la que provoca rápidamente neumonitis por aspiración, abscesos pulmonares y empiema, que pueden llevar al paciente a la muerte.

Como complicación menos frecuente y peligrosa para la vida está la parálisis del nervio laríngeo recurrente con disfonía consecuente. En 3 % a 5 % de los pacientes puede ocurrir, además, una hemorragia tumoral grave.

Tratamiento

Para los pacientes con cáncer de esófago invasivo es necesaria la evaluación exhaustiva de su estado general y del estadio del tumor. Los tumores con invasión de los tejidos adyacentes (T4) o con metástasis distales (M1), no son aptos para el tratamiento curativo.

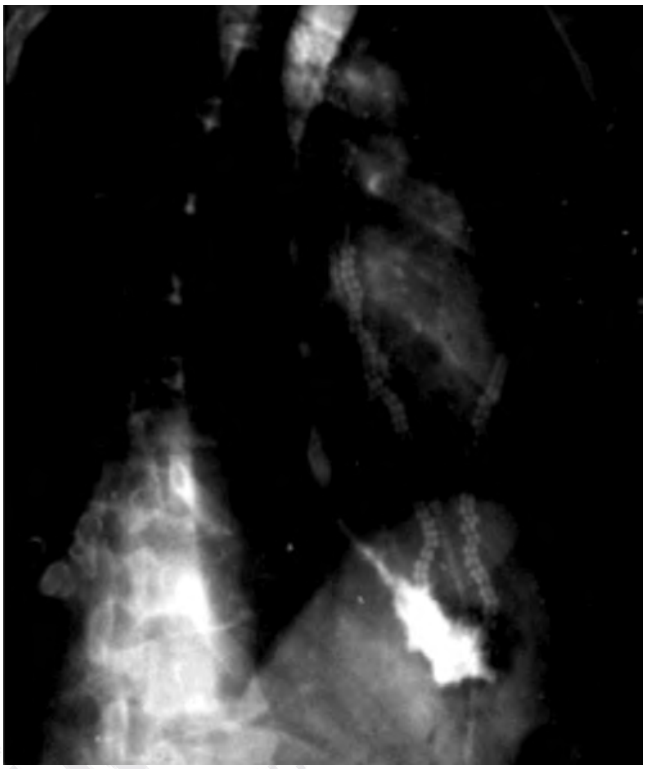


Fig. 77.3. Extensa estenosis cicatrizal esofágica producida por la ingestión de un cáustico.

La actividad física, la edad biológica y las morbilidades asociadas deben ser tenidas en cuenta al evaluar al paciente.

La decisión terapéutica debe estar a cargo un equipo multidisciplinario que incluye cirujanos, oncólogos, radiólogos y anatomopatólogos. El paciente debe recibir información completa sobre su enfermedad y los riesgos y ventajas del tratamiento. La decisión final la debe tomar el equipo multidisciplinario junto con el paciente.

La cirugía es el principal tratamiento del cáncer de esófago, es la opción curativa más importante. La operación radical incluye esofagectomía y linfadenectomía, esta se realiza en el paciente con estado general suficientemente bueno y con un tumor sin signos de crecimiento excesivo o de metástasis a distancia, es decir, estadio 0, I y II (A y B) según la internacionalmente aprobada clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer y el *American Joint Committee for Cancer Staging*. Existe controversia respecto a la quimioterapia o quimioradioterapia prequirúrgica, debido al escaso poder estadístico de los trabajos. Sin embargo, los nuevos protocolos de tratamiento neoadyuvante han demostrado disminución del tamaño del tumor y del estadio clínico y mejora en la sobrevida después de una resección curativa. Como no todos los pacientes responden al tratamiento neoadyuvante, lo que sucede en un promedio de 50 %, hay que realizarle tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computarizada de control a las dos semanas de iniciado el tratamiento, fecha de término del primer curso de quimioterapia, si tiene respuesta continua el tratamiento hasta cumplir tres meses de terapia, y se programa una cirugía electiva, pero en caso contrario se debe realizar la cirugía inmediatamente.

Después de la cirugía curativa se indica el tratamiento adyuvante de radioterapia con quimioterapia, para tratar de destruir cualquier área de células cancerosas remanente.

Alrededor de 75 % de los pacientes con cáncer de esófago tienen un estadio avanzado de la enfermedad o sus condiciones físicas son malas, por lo que se indica tratamiento paliativo.

Los tratamientos paliativos son:

– *Stent* endoscópico.
– Braquiterapia.
– Quimioterapia.
– Radioterapia externa.
– Alimentación a través de gastrostomía, yeyunostomía o por vía intravenosa.
– Tratamiento del dolor.
– Apoyo paliativo global.

La función de la quimioterapia y la radioterapia es limitada. La radioterapia endoluminal (braquiterapia) es una nueva modalidad de tratamiento radioterápico, se usa con la quimioterapia (cisplatino y 5-fluorouracilo, los fármacos más utilizado en el cáncer de esófago) para controlar los síntomas como el dolor, el sangrado o la dificultad al tragar cuando no se puede curar el cáncer. En el caso que se compruebe aumento de la proteína HER2, se puede usar con la quimioterapia el trastuzumab (herceptin), que es un medicamento que ataca la proteína HER2.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

78

Gastritis

Concepto

Se denomina *gastritis* a la enfermedad inflamatoria histológicamente demostrada de la mucosa gástrica, provocada por múltiples y heterogéneos factores etiológicos.

En muchas ocasiones se denomina *gastritis* a la presencia de síntomas funcionales referentes al tubo digestivo superior, lo cual es un error, pues se deben nombrar como dispepsia inespecífica o no ulcerosa, así como tampoco es correcto llamar gastritis agudas a las lesiones erosivas/hemorrágicas que ocurren por el uso de antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, estrés, sino denominarlas gastropatías, ya que no se encuentran signos histológicos de inflamación significativos ni en las márgenes de la erosión ni en las zonas adyacentes.

Etiología

El daño de la mucosa gástrica depende del tiempo de permanencia del factor o factores injuriantes, desempeña una función importante la capacidad que tiene la mucosa gástrica a través de la denominada barrera gástrica para resistir a estos factores o a los efectos deletéreos de sus propias secreciones.

La barrera gástrica está constituida por componentes preepitelial, epitelial y subepiteliales.

El trastorno de uno o más de estos componentes defensivos por factores etiológicos de la gastritis, originan la lesión de la mucosa, lo que permite la acción del ácido, proteasas y ácidos biliares en mayor o menor grado y que pueden llegar hasta la lámina propia, sitio en el que provocan lesión vascular, estimulan las terminaciones nerviosas y activan la descarga de histamina y de otros mediadores.

Clasificación

Existen varias clasificaciones de la gastritis y gastropatías, basadas en criterios clínicos, factores etiológicos, endoscópicos y patológicos, no existe una clasificación totalmente aceptada. Entre las clasificaciones actuales de mayor uso está la clasificación de Sydney actualizada en 1994, basada en hallazgos endoscópicos, histológicos, etiológico, topográficos y grado de daño.

La clasificación de Sydney correlaciona el aspecto endoscópico topográfico del estómago, catalogado en gastritis del antro, pangastritis y gastritis del cuerpo, con una división histológica de tipo topológico que cataloga la gastritis en aguda, crónica y formas especiales, aunando a esta la etiología y el grado de daño morfológico basado en la presencia o ausencia de variables histológicas graduables en una escala de 0 a 4+.

Dentro de las variables histológicas graduables, se encuentran la densidad de *Helicobacter pylori*, la infiltración de neutrófilos, infiltración de células mononucleares, atrofia y la metaplasia intestinal.

En las variables histológicas no graduables, catalogados de presentes o ausentes, se encuentran la presencia de folículos linfoides, daño epitelial de la superficie, hiperplasia foveolar, granulomas y otros.

Este sistema requiere, para su correlación, tomar por lo menos cinco biopsias del estómago: de la curvatura mayor y menor del antro, de la curvatura mayor y menor del cuerpo y de la incisura, para así valorar mejor la atrofia, la metaplasia intestinal y la displasia.

Aunque el sistema Sydney es útil para propósitos de investigación, su aplicación en la práctica clínica es limitada por la cantidad de biopsias requeridas de varias regiones del estómago y por la complejidad de su escala de graduación del daño histológico. Por lo que se presenta una clasificación de gastritis más sencilla y práctica, de acuerdo a su cronología (aguda o crónica), sus características histológicas y su distribución anatómica o mecanismo patógeno propuesto:

1. Gastritis agudas:
   a) Gastritis aguda por *Helicobacter pylori*.
   b) Otras gastritis agudas infecciosas.
      – Bacteriana (diferentes de *Helicobacter pylori*):
        • *Helicobacter helmmanii*.
        • Flemonosa.
        • Micobacterias.
        • Sífilis.
      – Viral: citomegalovirus y herpes simple.
      – Parasitarias.
      – Micóticas: cándida e histoplasmosis.
2. Gastritis crónica atrófica:
   a) Tipo A: autoinmunitaria (cuerpo y *fundus*).
   b) Tipo B: relacionada con *Helicobacter pylori* (antro).
   c) Tipo AB.
3. Formas infrecuentes de gastritis:
   a) Gastritis linfocítica.
   b) Gastritis eosinofílica.
   c) Enfermedad de Crohn.
   d) Gastritis granulomatosa aislada.

Gastritis aguda

Destacan las de origen bacteriano, provocadas por la ingestión de alimentos contaminados por gérmenes o sus toxinas. Las más frecuentes son las gastritis agudas por *Helicobacter pylori*.

Gastritis por *Helicobacter pylori*

La infección aguda por *Helicobacter pylori* provoca una gastritis aguda superficial. Se han visto varios brotes epidémicos de gastritis aguda por este microorganismo, el hombre es el principal reservorio de la infección; la vía de transmisión más frecuente es la fecal-oral, a través de la ingesta directa o indirecta de aguas contaminadas. También puede existir la transmisión oral-gástrica al haber exposición al jugo gástrico de los pacientes infectados, como sucede con endoscopios y sondas nasogástricas contaminadas.

La infección por *Helicobacter pylori* se calcula que afecta la mitad de la población mundial, con mayor prevalencia en países en desarrollo, llegando a cifras hasta de 90 %, asociada a niveles socioeconómicos bajos.

Cuadro clínico

En algunos casos hay dolor y ardor en el epigastrio, náuseas y vómitos. El dolor es fijo, mantenido, de intensidad moderada y se exacerba con la ingestión de alimentos. Al estado nauseoso, a veces intenso, le siguen vómitos, que en sus primeros estadios son alimentarios y se transforman después en acuoso-biliosos, con un alto contenido de moco. El vómito generalmente alivia las molestias en gran número de los pacientes. El ardor puede ser continuo y no ceder con la ingestión de alimentos. La anorexia es otro síntoma acompañante, por lo común transitorio, sin embargo se señala que la mayoría de los pacientes con este tipo de gastritis por *Helicobacter pylori* permanecen asintomáticos.

El examen físico proporciona escasos datos y los pacientes mantienen un buen estado general. La palpación del epigastrio puede ser dolorosa.

Exámenes complementarios

Prueba de secreción gástrica

Inicialmente hay un aumento de la secreción acido gástrica y luego hipoclorhidria, que en ocasiones dura hasta un año.

Gastroscopia

Tiene un gran valor, pues permite observar la intensidad de la lesión de la mucosa, así como tomar muestra de biopsia para el estudio histológico y especifico del microorganismo *Helicobacter pylori* y confirmar el diagnóstico.

Evolución

Una vez que cura la infección por *Helicobacter pylori*, la mayoría de los pacientes mejoran, pero otros evolucionan hacia la gastritis crónica.

Tratamiento

- Medidas generales: debe prohibirse la ingestión de café, bebidas alcohólicas y otras sustancias irritantes.
- Medidas sintomáticas: están destinadas a combatir los vómitos, el ardor y el dolor en el epigastrio:
  - Suspender la vía oral hasta después del último vómito.
  - Atropina: 0,5 mg a 1 mg por vía intramuscular cada 6 h. Después que cese el cuadro emético, hidróxido de aluminio, 15 mL (1 cucharada cada 4 h).
- Medidas específicas: para eliminar el *Helicobacter pylori*:
  - Antibióticos: ver esquema de tratamiento antibiótico para *Helicobacter pylori* en el "Capítulo 77. Úlcera péptica gastroduodenal".

Gastritis flemonosa (supurativa)

Esta gastritis bacteriana es una afección rara, grave, que afecta la submucosa y la pared gástrica con necrosis hística y cuadro clínico de sepsis generalizada, se presenta con mayor frecuencia en ancianos, alcohólicos y pacientes con sida. Es provocada por estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli, Proteus y Haemophilus.* Entre sus factores de riesgo están la polipectomía e inyección de tinta china. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos específicos por vía intravenosa, así como las medidas generales necesarias. La evolución es fulminante, con mala respuesta al tratamiento médico, por lo que es necesaria la gastrectomía.

La gastritis infecciosa aumenta en los pacientes inmunodeprimidos con sida, los que, además, pueden presentar tuberculosis gástrica e infección gástrica por citomegalovirus.

Gastritis crónica

Se caracteriza por un infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas con pocos polimorfonucleares y eosinófilos. De inicio se afecta la superficie de la mucosa gástrica y la zona foveolar, luego progresa y se provoca destrucción de las glándulas, lo que conduce a la metaplasia de éstas con marcada disminución de su número (atrofia).

Clasificación

Clasificación según el grado, extensión y localización de los fenómenos inflamatorios

Gastritis superficial

Es la primera fase de la gastritis crónica, el infiltrado inflamatorio descrito se concentra en la lámina propia de la mucosa superficial, con edema y disminución de la cantidad de moco que producen las células de la mucosa glandular.

Gastritis atrófica

El infiltrado inflamatorio alcanza la profundidad de la mucosa y llega a constituir folículos linfoides. Lo que más la caracteriza es la destrucción de glándulas.

Atrofia gástrica

Es la última fase de la gastritis crónica, donde la estructura glandular se pierde, apenas hay infiltrado inflamatorio o no existe y hay adelgazamiento de la mucosa, que al examen endoscópico muestra los vasos sanguíneos que están por debajo. Unido a la atrofia glandular se encuentra una metaplasia intestinal: las propias glándulas gástricas pasan a tener el mismo aspecto que las de la mucosa del intestino delgado, que se presentan en forma de parches o con amplios agregados de células caliciformes. Esta metaplasia intestinal es un factor predisponente al cáncer gástrico.

Clasificación según su distribución en la mucosa gástrica y su etiología

- Tipo A: de predominio en el cuerpo, autoinmunitaria.
- Tipo B: de predominio en el antro, relacionada con infección por *Helicobacter pylori*.
- Tipo AB: se afecta el cuerpo y el antro.

Gastritis de tipo A (gastritis crónica atrófica)

La gastritis crónica atrófica autoinmunitaria es la menos frecuente, con un importante componente genético y familiar, más

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

frecuente en poblaciones de origen escandinavo y en el grupo sanguíneo A, afecta el cuerpo y el fondo del estómago y respeta el antro. Se asocia a anemia perniciosa.

Etiología

Se ha planteado una etiología inmunitaria o autoinmunitaria por la presencia en el suero de estos pacientes con gastritis de tipo A y anemia perniciosa, de anticuerpos contra células parietales y contra el factor intrínseco. Estos anticuerpos contra células parietales son citotóxicas para las células de la mucosa gástrica. Se señala que en la gastritis A los anticuerpos séricos más específicos son contra el factor intrínseco, los que bloquean el lugar de captación de la vitamina B12, agotan la concentración sérica y los almacenes de esta y producen anemia megaloblástica.

Otra característica que apoya la hipótesis de que esta gastritis es de origen autoinmunitario es la gran incidencia de los haplotipos específicos de histocompatibilidad familiar, como el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B8 y el DR3.

En los pacientes con anemia perniciosa, se encuentran destruidas las glándulas gástricas que contienen células parietales, por lo que no pueden secretar ácido clorhídrico, incrementándose el riesgo de cáncer gástrico y de tumores carcinoides.

Cuadro clínico

Se presentan las manifestaciones hematológicas y neurológicas propias del déficit vitamina B12.

Exámenes complementarios

Quimismo gástrico

Hay hipoclorhidria o anaclorhidria, la que es proporcional a la destrucción de células parietales y la atrofia de la mucosa del cuerpo y el fondo gástricos, en los pacientes con anemia perniciosa.

Gastrina sérica

Hay hipergastrinemia secundaria a la anacidez crónica. Las células antrales liberan la gastrina de forma continua. Este aumento de la gastrina se encuentra también en los pacientes con gastrina de forma continua. Este aumento de la gastrina se encuentra también en los pacientes con gastrina de tipo A con aclorhidria o hipoclorhidria sin anemia perniciosa.

Endoscopia oral con biopsia

Se observa una mucosa adelgazada con aumento de la vascularización de la submucosa. La muestra para la biopsia debe tomarse en varias zonas, debido a la distribución histológica de la gastritis atrófica de tipo A. Entre los resultados se encuentra una hiperplasia de las células enterocromafines por la hipergastrinemia, que tiene efectos tróficos sobre estas células, y que puede provocar tumores carcinoides gástricos en la gastritis atrófica. Se comprueba la desaparición de las células parietales y principales, con áreas de metaplasia intestinal.

Concentración sérica de vitamina B12

Se encuentra baja, y la prueba de Schilling confirma que su déficit de absorción oral se corrige al administrar factor intrínseco.

Evolución

Los tumores carcinoides gástricos, de estar presentes, tienen una evolución insidiosa y provocan metástasis, pero responden a la antrectomía y los tumores multifocales, a la extirpación local.

El riesgo de adenocarcinoma gástrico en los pacientes con gastritis atrófica de tipo A y anemia perniciosa es dos o tres veces superior al de la población general.

Tratamiento

Aparte de la vitamina B12 para la anemia perniciosa, no hay un tratamiento específico.

Gastritis de tipo B (gastritis antral no atrófica)

Es la más frecuente de las gastritis crónicas y afecta fundamentalmente al antro de los pacientes jóvenes y la totalidad del estómago en los ancianos. Ha recibido múltiples denominaciones: gastritis de predominio del antro, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis ambiental. La incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad.

Se ha comprobado que *Helicobacter pylori* es el agente que provoca la gastritis de tipo B, y existe una relación entre la resolución de las alteraciones histológicas y la erradicación del germen. Es elevada la frecuencia con que se obtiene *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica superficial y se demuestra menos bacterias en la gastritis atrófica. Existe un estrecho vínculo entre la cantidad de bacterias y el grado de actividad de la gastritis.

Este microorganismo representa el agente causal fundamental de la gastritis crónica no autoinmune, pero es indudable que deben contribuir otros factores ambientales, puesto que en áreas con la misma prevalencia de infección se ha descrito una tasa de gastritis (sobre todo atrófica multifocal) muy diferente. En cualquier caso, existen una serie de criterios de causalidad entre *Helicobacter pylori* y gastritis crónica que demuestran de modo irrefutable que el microorganismo constituye la principal causa de esta enfermedad clínica, entre los que destaca la estrecha correlación entre la erradicación de *Helicobacter pylori* y la resolución de la gastritis.

El infiltrado neutrofílico, que da nombre a la gastritis crónica "activa", representa un fenómeno prácticamente universal en las gastritis causadas por *Helicobacter pylori*. Los folículos linfoides constituyen también otro marcador característico de la gastritis causada por *Helicobacter pylori*, ya que si se obtiene un número suficiente de biopsias con una adecuada profundidad se llegan a identificar en la práctica totalidad de los pacientes infectados. El tejido linfoide en la mucosa gástrica es prácticamente patognomónico de infección por *Helicobacter pylori* y no representa un hallazgo "normal" de la mucosa no colonizada por el germen. Cuando el infiltrado linfoide es intenso puede plantear el diagnóstico diferencial con un verdadero linfoma, aunque en muchos casos se trata meramente de un infiltrado reactivo. Por último, la gastritis asociada a la infección puede progresar, en algunos casos, hacia la atrofia gástrica.

Es notable el hecho de que un mismo microorganismo pueda desencadenar muy distintos tipos y patrones de gastritis crónica. Así, en la mayoría de las personas la bacteria causa una pangastritis, avanzando la inflamación hacia el cuerpo y el fondo, lo que depende del tiempo, se estima que se precisan de 15 a 20 años para que esto ocurra. En ausencia de atrofia y metaplasia intestinal, esta gastritis de intensidad moderada no se relaciona con ninguna enfermedad clínica, y la mayoría de los pacientes permanen asintomáticos. Por otra parte, una minoría de las personas infectadas desarrolla una gastritis predominantemente antral, subgrupo que sufre con mayor frecuencia una úlcera duodenal. Por último, el grupo de pacientes en que la infección induce una gastritis atrófica multifocal es el tiene un mayor riesgo de sufrir una úlcera gástrica y, en algunos casos, un adenocarcinoma gástrico.

Etiología

Aún no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual *Helicobacter pylori* provoca las lesiones inflamatorias en la mucosa gástrica, se plantea que este germen libera factores quimiotácticos que facilitan el traslado y la agregación de los neutrófilos, así como que en la membrana de la bacteria hay antígenos superficiales que actúan como endotoxinas, unido esto a la liberación de factores citotóxicos por el germen.

Actualmente, la infección por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica está muy relacionada con las patologías gástricas (gastritis aguda, crónica, úlcera, cáncer y linfoma gástrico) las que obedecen a diversos mecanismos fisiopatológicos que según su intensidad y persistencia aparecen en las personas infestadas por este microorganismo. Dentro de los mecanismos propuestos que se encuentran alterados durante la infección están los mecanismos neuroinmunes del estómago, que pierden su acción reguladora y defensora de la mucosa, y agravan el daño iniciado por la bacteria, clínicamente traducidos como síndrome dispéptico de tipo ulceroso de la gastritis.

Durante la infección por *Helicobacter pylori*, los trastornos de la secreción acidopéptica son los más reportados, caracterizados por hipoacidez e hipergastrinemia. La fisiopatología de este trastorno se ha sido estudiado poco, pero algunos trabajos resaltan la función de los neuropéptidos sobre esta regulación, tal es el caso de la somatostatina, que actúa en el estómago sobre las células G e inhibe la liberación de gastrinas, frente a los cambios de pH, por lo que se le considera como una hormona inhibidora de estas células.

Estudios realizados en pacientes con *Helicobacter pylori* positivo, han permitido determinar niveles bajos de somatostatina en sangre y tejido, al igual que baja densidad de las células G al nivel antral, con la consiguiente pérdida de la regulación de la secreción de gastrina acompañada de alteración de la motilidad gástrica. Todas estas alteraciones desaparecen una vez erradicada la *Helicobacter pylori.*

Evolución y complicaciones

La gastritis crónica por *Helicobacter pylori* puede llevar a una gastritis atrófica multifocal, atrofia gástrica y a una metaplasia gástrica. La atrofia aumenta el riesgo de cáncer gástrico, y el *Helicobacter pylori* es uno de los factores que intervienen en su desarrollo, además, este germen se relaciona también con el linfoma gástrico.

Cuadro clínico

Es asintomática o provoca dolor en el epigastrio, fijo, con ardor. Suele asociarse a una úlcera péptica que presenta los síntomas característicos

Exámenes complementarios

Gastrina sérica

Es normal en la mayoría de los casos.

Endoscopia con biopsia

La muestra debe tomarse en varias zonas sospechosas para confirmación histológica de la gastritis y establecer la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori,* realizando la técnica de la ureasa rápida y el cultivo.

Pruebas no invasivas de detección del Helicobacter pylori

Serología para IgG, la detección de antígeno en las deposición y la prueba del aliento del C13 o C14 espirado con sensibilidades/especificidades de o más de 90/90 % a excepción de la serológica 80/90 % y el cultivo 50/100 %.

Tratamiento

En la gastritis asociada a *Helicobacter pylori* el tratamiento está dirigido a su erradicación, promoviendo la curación con disminución notoria en la recurrencia.

El consenso de Maastricht III–2005, estableció dos grupos de indicaciones: un primer grupo en el que el tratamiento es obligatorio, el no hacerlo constituye un error médico, y un segundo grupo en el que el tratamiento es recomendado por un beneficio epidemiológico, por lo que se sugiere un tratamiento individualizado con discusión de los riesgos y beneficios.

Indicaciones obligatorias

- Úlcera gástrica u duodenal, activa o cicatrizada, con o sin complicaciones.
- Linfoma MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) adquirido en órganos desprovistos de tejido linfoide, en casos de bajo grado, con compromiso superficial del estómago.
- Adenocarcinoma gástrico, sometido a gastrectomía parcial o terapia endoscópica.

Indicaciones recomendadas

- Antecedentes familiares en primer grado de cáncer gástrico.
- Presencia de atrofia gástrica o metaplasia intestinal.
- Anemia ferropénica sin causa aparente.
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Decisión del paciente.

El Consenso de Cáncer Gástrico de Asia-Pacífico publicado en el 2008, recomienda el tratamiento de pacientes asintomáticos infectados por el *Helicobacter pylori* en poblaciones con una elevada frecuencia de cáncer gástrico (incidencia mayor que 20/100 000).

Existen varios esquemas de tratamiento, el más empleado es el esquema triple, observando mejores resultados con el uso de un inhibidor de bomba de protones más amoxicilina más claritromicina, no existiendo aun una terapia ideal. La causa más frecuente de falla del tratamiento es la resistencia a antibióticos y la no adherencia.

Debe confirmarse la erradicación luego de cuatro semanas de completado el tratamiento sin estar recibiendo ya antibióticos ni bloqueadores de la bomba de protones.

Otros tipos de gastritis

Gastritis linfocítica

Es de causa desconocida y algunos casos se observan en pacientes con esprúe celiaco. Por regla general las personas están asintomáticas. En la gastroscopia se encuentra un engrosamiento de los pliegues gástricos, que están cubiertos de pequeños nódulos con depresiones centrales que se describen como *gastritis varioliforme.* El estudio histológico evidencia un infiltrado linfocitario del epitelio superficial gástrico y la presencia de fosas superficiales con una linfocitosis de linfocitos T pequeños y plasmocitosis de la lámina propia. Esta gastritis linfocítica se ha tratado con corticoides y cromoglicato sódico, con diferentes respuestas.

Gastritis eosinófila

Se caracteriza por una gran infiltración de eosinófilos en la pared del estómago, con eosinofilia periférica. Puede presen-

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

tarse de forma aislada como una lesión del estómago o como una gastroenteritis eosinófila. El síntoma principal es dolor en el epigastrio, acompañado de náuseas y vómitos. En la biopsia se encuentra un gran infiltrado de eosinófilos que afecta todas las capas de la pared del estómago o que está limitado a la mucosa, la submucosa o la muscular. Se afecta más el antro y se encuentran pliegues prominentes de la mucosa antral con edema, que puede ocasionar retención gástrica por obstrucción del vaciamiento gástrico. Hay buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides.

Gastritis granulomatosa

Algunas enfermedades sistémicas, como Enfermedad de Crohn y las de causa infecciosa como la histoplasmosis, la candidiasis, sífilis y tuberculosis, se acompañan de granulomas en la mucosa gástrica. Es necesario realizar múltiples biopsias y examen citológico de la mucosa para hacer el diagnóstico de la gastritis granulomatosa y descartar el tumor maligno. Los granulomas se observan en cualquier capa del estómago. No es frecuente que la sarcoidosis, la gastritis granulomatosa idiopática y los granulomas eosinófilos afecten el estómago.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

79

Úlcera péptica gastroduodenal

Concepto

La úlcera péptica se define como la pérdida circunscrita de tejido, que se observa como una excavación a causa de la inflamación activa, que afecta las capas mucosa, submucosa y muscular, de causa variada, localizada en las zonas del tubo digestivo que se hallan en íntima relación con la secreción clorhidropéptica del jugo gástrico, por lo común entre el tercio inferior del esófago hasta la primera porción del intestino delgado. En los llamados síndromes de hipergastrinemias estas lesiones pueden aparecer en otras regiones del tubo digestivo.

Epidemiología

Aproximadamente 10 % de la población de países desarrollados padece úlcera péptica y 25 % de estos en algún momento de su vida presenta complicaciones que requieren hospitalización. La tendencia al incremento de su diagnóstico en los países subdesarrollados se relaciona estrechamente al elevado índice de infección con *Helicobacter pylori*, que registra prevalencias de 10 % a 20 % de la población de estos países, entre los que más de 50 % de los adultos se comportan asintomáticamente, al mismo tiempo que 80 % de los mayores de 70 años se hallan infectados por el mismo agente.

La úlcera duodenal es más frecuente en varones mayores de 55 a 65 años, la úlcera gástrica no tiene diferencia en el sexo, existe un estado de meseta a los 25 años en los varones y a los 45 años en las mujeres. Se estima un diagnóstico anual en el mundo de 198 000 casos, de estos 10 % son nuevos y 90 % de recurrencia, los varones padecen de tres a cuatro veces más posibilidades de presentar úlcera péptica que las mujeres, la úlcera duodenal es de cuatro a cinco veces más frecuente que la gástrica.

Etiología

La mucosa gastroduodenal se encuentra expuesta constantemente a la agresión poderosa del ácido clorhídrico, la pepsina y otros factores, sin embargo, la ulceración no es un hecho habitual. La úlcera péptica ocurre cuando se pierde el equilibrio entre los factores agresores y la línea de defensa a nivel de los tejidos expuestos a estos, por tanto, los efectos cáusticos del ácido clorhídrico y la pepsina en la luz intestinal superan la capacidad de la mucosa gastroduodenal para resistirlos lo que puede deberse al aumento de los elementos gastrolesivos o al debilitamiento de las defensas a este nivel.

A continuación se exponen los múltiples factores que forman parte de las defensas de la integridad de la mucosa así los capaces de agredirla explicando su función en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa péptica.

La primera línea de defensa de la mucosa gastroduodenal se apoya en el mecanismo de citoprotección que está constituido por:

- Componente preepitelial: impide el contacto entre las células epiteliales y los agentes nocivos en la luz gastrointestinal; es representado por la secreción de moco y bicarbonato; así la capa de moco adherido a toda la pared interna del estómago forma una barrera física a la acción del jugo gástrico constituido por ácido clorhídrico y pepsina e impide la retrodifusión de iones hidrógenos de la luz gástrica a las células y viceversa, por otra parte, el bicarbonato actúa neutralizando los hidrogeniones transformando el pH de 2 a nivel de la luz a 7 en la superficie celular creando un ambiente alcalino que conserva la integridad del epitelio mucoso.
- Componente subepitelial: lo constituyen la red de vasos y el flujo sanguíneo que aportan nutrientes a la mucosa. La eficacia del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica mantiene el aporte de oxígeno, bicarbonato y otros nutrientes que contribuyen a los procesos de cicatrización y curación, y sirven de soporte energético a los procesos fisiológicos de la mucosa gastroduodenal, diluye las sustancias agresoras que penetran en esta y las arrastra a la circulación sistémica lo que es muy efectivo en las úlceras agudas por isquemias y vasoespasmos donde el compromiso hemodinámico y de la oxigenación tisular provocan necrosis que conllevan a la ulceración en las áreas afectadas de la mucosa gastroduodenal.
- Componente epitelial: este se representa por la resistencia de la membrana celular. Las células parietales son las responsables de la secreción de moco y bicarbonato, limitan la retrodifusión de iones hidrógeno, favorecen las síntesis de las prostaglandinas y garantizan la integridad de la mucosa gracias a su rápido y continuo poder de regeneración.
- Regeneración del epitelio mucoso: se realiza en la base de las criptas gástricas donde se halla la zona proliferativa del epitelio, si existe daño en la mucosa este proceso se acelera, a la vez que es regulado por las prostaglandinas, la gastrina y el factor de crecimiento epidérmico.
- Síntesis de las prostaglandinas: son componentes esenciales en la defensa de la mucosa gástrica e intestinal y tienen acción citoprotectora al aumentar la resistencia de la mucosa gástrica frente a estímulos mecánicos, sustancias ácidas, álcalis, ácidos biliares y otros agentes agresivos.
- Otros factores defensivos: se deben tener en cuenta:
  - El llamado freno duodenal: que consiste en la inhibición o disminución de la producción de jugo gástrico por vía refleja cuando se introduce un ácido en el duodeno.

- La inhibición antral de la secreción de jugo gástrico: cuando la mucosa de esta región es bañada con una sustancia ácida muy concentrada.
- La inhibición de la liberación de gastrina: por la misma hiperacidez que ella genera.
- El aumento del número de células parietales: en la úlcera duodenal y la disminución de estas en la úlcera gástrica ayudan a sostener esta teoría.

Factores agresivos

En la génesis de la úlcera gastroduodenal se señalan el ácido clorhídrico, la pepsina, la infección por *Helicobacter pylori*, el consumo de medicamentos del tipo antiinflamatorios no esteroideos y otros factores irritantes de la mucosa gástrica.

El ácido clorhídrico producido por el tejido glandular del *fundus* gástrico, mantiene un pH ácido que permite la activación del pepsinógenoa pepsina, hidroliza algunos azúcares, estimula la secreción de la hormona secretina por el duodeno y es secretado por las células parietales bajo la influencia de mecanismos neurocrínicos, paracrínicos y hormonales, entre estos la gastrina.

La *pepsina* es un fermento que proviene del pepsinógeno, quese halla almacenado como forma inactiva, en las células principales de la mucosa del *fundus* gástrico, liberándose en respuesta a estímulos vagales (factor colinérgico), factores adrenérgicos y otras enzimas intestinales: colecistoquinina, secretina, péptido liberador de gastrina, entre otras. Su secreción se relaciona, además, con el pH que mantiene el jugo gástrico entre 1,8 a 3, su función es digerir en la luz gástrica las proteínas y permitir que el ácido clorhídrico pase a la mucosa.

Desde 1983 en estudios realizados por Warren y Marshall en Australia se ha demostrado la infección por *Helicobacter pylori*, bacteria espiral gramnegativa, flagelada con actividad oxidasa y ureasa positiva, la cual se adquiere en la infancia, principalmente productor de ureasa, y que actúa modificando la secreción de ácido en el estómago. Este microorganismo coloniza preferentemente el antro gástrico, su capacidad de adherirse a la superficie del epitelio le permite quedar situado por debajo de la capa de moco en la superficie apical del epitelio gástrico o en áreas de metaplasia gástrica en la mucosa del duodeno. Debido a su actividad ureasa hidroliza la urea y la transforma en amonio creando un microentorno alcalino que le permite sobrevivir en el estómago. Además de su capacidad para secretar toxinas vacuolizantes, su mecanismo patogénico comienza con su presencia induciendo daño mucoso por liberación de citoquinas y citoxinas, que al actuar sobre la capa epitelial, activan la cascada inflamatoria y provocan desgranulación de leucocitos y liberación de proteasas tóxicas, provoca disminución de la concentración de somatostatina y disminución de la población de células D (productoras de somatostatina), por lo que se pierde el efecto inhibitorio sobre la gastrina con la consiguiente hipergastrinemia, aumento de las células parietales y de la secreción ácida, perpetuando el daño mucoso aparece la gastritis, duodenitis y la ulceración como producto final de este mecanismo.

Se ha demostrado que tanto la secreción basal de ácido como la estimulada por la pentagastrina están aumentadas en pacientes con úlcera duodenal e infección por *Helicobacter pylori*, cuando se compara en pacientes no infectados por este germen.

Se aceptan dos vías de trasmisión de la bacteria: oral-oral a través del contacto de las secreciones de la saliva con el jugo gástrico y la fecal-oral por medio de consumo de agua contaminada con residuos de heces fecales de pacientes con *Helicobacter pylori* o alimentos regados con agua infectada no tratada.

En la actualidad cada vez más se acepta la teoría de que el desarrollo de la úlcera gástrica puede corresponder a un estadio evolutivo de la gastritis inducida por *Helicobacter pylori*. En el duodeno la secuencia de hechos puede ser la aparición de metaplasia gástrica inducida por la carga ácida constante que pasa al duodeno por el píloro debido a la hipergastrinemia que la colonización por este germen causa.

La úlcera gastroduodenal relacionada con la ingestión de medicamentos anti inflamatorios no esteroideos, se establece a consecuencia de la administración de estos fármacos incluso a bajas dosis, a corto, mediano y largo plazo, relacionándose el daño con la composición química del fármaco, la forma de administración y las condiciones específicas de cada paciente, ya que las propiedades fisicoquímicas y el mecanismo de acción de estos fármacos, se hallan directamente implicados en la etiología de las lesiones gastroduodenales al inhibir las síntesis de las prostaglandinas que poseen efecto citoprotector sobre la mucosa, este efecto se obtiene por acción directa con efecto tóxico y sistémico tras la absorción y activación hepática del fármaco, mediado por la inhibición de las síntesis de las prostaglandinas.

Otros factores agresivos

Las erosiones y úlceras gastroduodenales agudas son comunes en pacientes con enfermedades graves, incluyendo los que han sufrido traumatismos severos, lesión craneal (úlceras de Cushing) y quemaduras (úlceras de Curling), falla hepática, renal o falla orgánica múltiple, los sometidos a procedimientos quirúrgicos importantes, choque séptico, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica. La elevada secreción de corticoides y hormona adrenocorticotropa causante de una hiperclorhidria regulada por diferentes vías a través del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal es una de los mecanismos implicados en estas lesiones, junto a la hipoxia tisular y acidosis, precipitada por vasoconstricción mucosa e isquemia.

En pacientes en los que existe reflujo duodeno-gástrico, antrectomía, la acción de los ácidos biliares contenidos en el jugo gástrico incrementan el flujo de ácido clorhídrico hacia la mucosa y la retrodifusión de hidrogeniones por aumento de la secreción ácida y liberación de gastrina, disminuye, además, la barrera mucosa por reducción de la viscosidad y elasticidad del gel de moco y se añade el daño por acción directa de las células epiteliales gástricas.

El incremento de la fase antral de la secreción ocasiona más secreción clorhidropéptica, por ende, mayor estimulación a la producción de gastrina por fenómeno de retroalimentación.

Como efectos agresores de la mucosa también por acción directa se hallan los salicilatos y otros factores con acción directa sobre la mucosa por mecanismos sobre la estimulación de la hipersecreción gástrica como son el café y tabaco, que retrasa la cicatrización, favorece las recidivas, aumenta el riesgo de las complicaciones y por esto la mortalidad, y el alcohol que se invoca por su efecto irritante local e hipersecretor con relación al jugo gástrico.

Existen otros factores predisponentes como son los familiares de pacientes ulcerosos que sostiene heredó la predisposición, las personas que poseen el grupo sanguíneo O, la edad, la cafeína y nicotina, actúan como factores agresores de la mucosa.

Anatomía patológica

La úlcera gastroduodenal afecta varias capas de la pared del estómago y el duodeno, lo que está condicionado por los cambios inflamatorios sucesivos en esta. Se han definido diferentes estadios topográficos de la úlcera gástrica:

– Grado I: la ulceración está limitada a la capa mucosa. No es una úlcera, es una erosión.
– Grado II: úlcera en su estado inicial. Ulceración (el defecto tisular) está limitado a la capa submucosa, usualmente observada en úlceras agudas del antro.
– Grado III: ulceración limitada a la capa muscular. Una típica úlcera péptica (crónica), frecuentemente observada en el ángulo gástrico como una típica úlcera crónica.

– Grado IV: estado de úlcera más allá de la capa muscular y hasta la serosa (frecuentemente en la curvatura menor), es una úlcera intratable o recurrente.

Macroscópicamente las úlceras gastroduodenales son pequeñas con diámetro menor de 1 cm aunque las gástricas pueden llegar hasta 3 cm. Con forma oval o redondeada, bordes bien delimitados edematosos, congestivos algunos callosos en las úlceras gástricas de larga evolución que asientan en una mucosa gástrica inflamada, se distingue el aspecto del fondo amarillento blanquecino, representa el exudado fibrino purulento que recubre al tejido necrótico, al de granulación vascularizado rico en fibroblastos y células inflamatorias, así como a la última capa de tejido fibroso de diferente grosor que hace la distinción entre una úlcera crónica de una aguda y que da origen a la cicatrización.

El diagnóstico diferencial con una úlcera aguda estriba en la existencia de la reacción fibrosa en su base y su progresión hasta las capas submucosas y hasta la muscular, la diferencia entre una úlcera gástrica, el carcinoma gástrico y el linfoma es muy difícil. En ocasiones se precisa del estudio histológico en los casos de adenocarcinoma precoz y con la displasia grave.

En el duodeno las ulceraciones asientan con mayor frecuencia en la cara anterior y posterior del bulbo y en la región posbulbar, pueden ser únicas y múltiples, se puede observar las llamadas úlceras en espejo o *Kiss ulcer* haciendo alusión a que se hallan situadas una frente a otra. Histológicamente se halla siempre la presencia de la metaplasia gástrica a nivel del epitelio que rodea la ulceración.

Las erosiones gástricas lineales que ocurren en una hernia hiatal se conocen como úlceras de Cameron. Se piensa que las erosiones se relacionan con lesión traumática del estómago por el diafragma circundante o con isquemia mucosa en el punto en que el estómago se hernia a través del diafragma. Como las úlceras agudas por estrés, las úlceras de Cameron pueden sangrar sin dispepsia. Puede haber pérdida de sangre gastrointestinal tanto aguda como crónica en este tipo de úlceras.

La revisión microscópica del antro gástrico con frecuencia confirma la presencia del *Helicobacter pylori*, localizado debajo de la capa de moco sobre la superficie apical del epitelio gástrico o en áreas demetaplasia gástrica del duodeno, cuando este es el agente etiológico.

Cuadro clínico

El interrogatorio bien dirigido en los pacientes con úlcera péptica tiene capital importancia y prácticamente en este se basa la orientación diagnóstica.

La característica esencial de la úlcera gastroduodenal es su evolución por crisis, las que se caracterizan por periodos de dolor que duran desde 15 días hasta dos meses, que alternan con etapas de bienestar de duración mayor, meses y hasta años, lo que permite clasificar estos episodios dolorosos como periódicos. Algunos autores lo relacionan con un ritmo estacional, especialmente en la primavera o el otoño.

La crisis dolorosa aguda se caracteriza por su inicio brusco, muchas veces relacionados con estrés físico o emocional, infecciones o transgresiones en el régimen dietético, en otros casos falta la causa que la desencadenó; puede durar solo unos minutos o varias horas, a menos que se alivie con la ingestión de alimentos o antiácidos. El dolor se localiza en el epigastrio, aparece en forma de ardor, como una sensación dolorosa de hambre, como un calambre o es quemante y se irradia al hipocondrio derecho o al mesogastrio en la úlcera duodenal y al hipocondrio izquierdo por debajo del reborde costal izquierdo en la úlcera gástrica. A veces permanece fijo en el epigastrio sin irradiación.

La aparición del dolor es posprandial tardío, que con anterioridad se le atribuía a la úlcera duodenal el llamado ritmo a tres tiempos (dolor-comida-calma) y a la gástrica el ritmo a cuatro tiempos (comida-calma-dolor-calma), secuencia que ha perdido vigencia; no obstante, ante el dolor epigástrico ultra tardío que despierta al paciente en la madrugada es lógico pensar en la localización duodenal. Más importante que los ritmos de Moynihan es recordar que el dolor ulceroso se alivia con la ingestión de alimentos, de antiácidos, evoluciona con períodos de calma absoluta que pueden durar meses y hasta años.

El dolor de la úlcera se debe al descenso del umbral doloroso que ocurre en las terminaciones nerviosas de la base y bordes de la úlcera, y a la acción del jugo gástrico sobre estas estructuras inflamadas y congestionadas. Su excesiva duración y resistencia a la terapéutica adecuada, debe hacer pensar en una úlcera complicada.

La acidez es un síntoma que los pacientes refieren y relacionan con alguna comida específica y se puede acompañar de vómitos posprandiales o con restos alimentarios o teñidos de bilis; en los casos de estenosis pilórica, estos pueden originarse por mecanismos reflejos: incoordinación de la musculatura intrínseca, obstrucción por edema y congestión, obstrucción espástica inflamatoria o cicatrizal o por ulceraciones con gran reacción inflamatoria en la región prepilórica y yuxtapilórica que evitan el normal vaciamiento gástrico.

Debe señalarse que hay pacientes que evolucionan de forma asintomática.

Examen físico

De forma habitual el estado general del paciente se halla conservado, puede aparecer palidez gradual o brusca, según sea causada por sangrados digestivos ocultos y repetidos, o por uno masivo y brusco dado por hematemesis y melena, respectivamente. En ocasiones, durante las crisis intensas el epigastrio y el hemiabdomen superior aparecen contraídos e hiperestésicos; en casos de úlcera duodenal la hiperestesia se localiza en la región interesacapulovertebral. El hallazgo de bazuqueo gástrico, palidez cutaneomucosa y contractura abdominal hace sospechar complicaciones de esta patología.

Exámenes complementarios

Hemograma

Generalmente es normal, puede aparecer anemia hipocrómica ligera por sangrado no evidente.

Heces fecales

Sirve para diagnosticar la presencia de sangre oculta. Determinación de Antígeno para *Helicobacter pylori* en heces.

Gastroquimograma

Se evidencia hiperacidez con hipersecreción en las úlceras duodenales y prepilóricas, mientras que las gástricas se caracterizan por presentar normoacidez, hipoacidez e hipersecreción.

Gastroacidograma

Permite, además de los datos aportados por el gastroquimograma, evaluar el estado de la mucosa por el número de células parietales funcionantes y basados en la propiedad que ejerce la histamina sobre las células parietales y su secreción, en relación con la estimulación basal de ácido y la estimulación máxima de ácido, sugiere si el proceso es gástrico o duodenal activo.

Radiología

Muestra los signos directos e indirectos de la úlcera gastroduodenal: la presencia del nicho ulceroso (nicho de Haudek) (Fig. 79.1) como una imagen por adición en el rayos X contrastado en

vista lateral o una imagen suspendida en la vista frontal, cuyo tamaño varía en dependencia del edema que rodea al nicho, situación de la úlcera y presencia o no de inflamación en el tejido que la rodea; movilidad de la mucosa subyacente, que puede originar una línea radiolúcida llamada *línea de Hampton*.

En las úlceras duodenales se puede ver el nicho ulceroso, la convergencia de los pliegues o en ocasiones una deformidad del bulbo duodenal en forma de hoja de trébol o seudodiverticular (Fig. 79.2) o simplemente la deformidad del bulbo, que no es patognomónica de úlcera duodenal, ya que se puede ver en las duodenitis, en los procesos cicatriciales, entre otros.

Endoscopia oral

Tiene gran valor, pues permite en más de 95 % de los casos visualizar el nicho ulceroso, su localización, precisar sus características: tamaño, caracteres de los bordes, si son superficiales o profundos, si tienen signos de sangramiento, las particularidades de la mucosa que la rodea y a la vez realizar otros procedimientos: toma de biopsia, citología exfoliativa, toma de muestra para determinación de *Helicobacter* (prueba de ureasa, tinción de Giemsa en el tejido enviado a anatomía patológica).

Cuando se sospecha la presencia de *Helicobacter pylori*, también se puede realizar la prueba del aliento con C13 y C14-urea para su determinación, así como pruebas serológicas.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Está fundamentado principalmente por una historia de dolor epigástrico que se alivia con la ingestión de alimentos y medicamentos antiulcerosos, y se comprueba con un examen radiológico y la prueba de oro que es la endoscopía oral por su alto porcentaje en especificidad y sensibilidad.

Diagnóstico diferencial

Afecciones del segmento gastroduodenal

Hernia hiatal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, duodenitis crónica, divertículos gastroduodenales, neoplasias benignas y malignas (linfoma MALT), parasitismo (giardiasis), gastritis y con las dispepsias no ulcerosas.

Afecciones que producen epigastralgia de origen reflejo

Pancreatitis crónica, litiasis del árbol biliar y disquinesia vesicular, litiasis renal, infarto de miocardio, aneurismas aórticos, entre otros.

Dispepsias no ulcerosas

Especial interés posee el realizar el diagnóstico diferencial entre la úlcera gástrica benigna y la maligna que se basa fundamentalmente en los hallazgos endoscópicos:

- Márgenes de la úlcera más engrosados, nodulares e irregulares.
- Pliegues irregulares, rígidos que terminan bruscamente a distancia del borde de la lesión.
- Palidez y cambio de coloración en la mucosa circundante.
- Persistencia de la lesión a pesar de realizar el tratamiento adecuado.

El diagnóstico de certeza diferencial se estable en algunas ocasiones por medio del estudio histológico, por lo que deben realizarse múltiples biopsias cromoendoscopias y examen citológico ante la duda, se debe vigilar la cicatrización bajo control endoscópico.

La conducta a seguir ante una úlcera péptica gástrica depende de factores como la localización de esta si es de cuerpo, cara



Fig. 79.1. Nicho ulceroso de gran tamaño en la curvatura menor del estómago.



Fig. 79.2. Nicho ulceroso del bulbo duodenal. Se observa, además, deformación del bulbo por la úlcera.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

posterior, curvatura mayor alerta hacia la posibilidad de proceso maligno, el diámetro de la lesión y la mala respuesta inicial al tratamiento antiulceroso, es posible que la biopsia informe la presencia de células neoplásicas o atipia celular imponiéndose el tratamiento quirúrgico.

Complicaciones

Sangrado digestivo alto

Es la complicación más frecuente de la úlcera gastroduodenal presente en 15 % de los pacientes con factores predisponentes como la edad avanzada y la ingestión de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Alrededor de 10 % a 25 % de los pacientes con úlceras agudas por estrés sufren hemorragia no dolorosa del tubo digestivo alto de severidad variable. La hemorragia puede manifestarse en la unidad de cuidados intensivos por aspirado nasogástrico obscuro (en pozos de café) o hemático, por reducción del hematocrito o por hipotensión inexplicable. Se presenta de modo agudo o crónico y se debe a la erosión de un vaso en el fondo de la úlcera por ruptura del plexo capilar en los mamelones de granulación o por congestión en la mucosa de la zona periulcerosa. Se utiliza la clasificación endoscópica de Forrest que es de gran ayuda en la toma de decisión para enfrentar esta complicación.

Perforación

Es la segunda complicación más frecuente, ocurre en 6 % a 8 % de los pacientes diagnosticados que con avanzada edad ingieren salicilatos y otros medicamentos irritantes de la mucosa, también puede ser aguda o crónica en la cavidad abdominal (abdomen agudo quirúrgico). La otra variedad es la perforación de otra víscera vecina en forma de fistulización, las gástricas lo hacen con frecuencia al área del páncreas y provocan pancreatitis, mientras las duodenales lo hacen con mayor frecuencia al lóbulo izquierdo del hígado que es la llamada *penetración*, se debe sospechar en presencia de un dolor que pierde relación prandial, se vuelve más intenso, con ausencia de vómitos, marcada defensa abdominal, contractura muscular abdominal, irritación y distensión abdominal, leucocitosis con neutrofilia en el leucograma, radiografía de abdomen simple en bipedestación, presencia de aire libre, aumento de la amilasa sérica, la observación por laparoscopia muestra presencia de pus y de alimentos libres en la cavidad abdominal.

Síndrome pilórico

La estenosis u obstrucción del píloro se presenta secundaria a inflamación y edema de la mucosa que rodea a un nicho situado en la región prepilórica o yuxtapilórica, se manifiesta por la instalación progresiva de saciedad precoz, náuseas, vómitos con restos de alimentos, dolor posprandial que no mejora con el tratamiento habitual, pérdida de peso y al examen físico bazuqueo gástrico. El rayos X baritado (Fig. 79.3) expone imagen de estómago dilatado con nivel hidroaéreo con escaso o nulo vaciamiento, se deben realizar lavados con sonda nasogástrica y luego realizar el examen endoscópico para confirmar el diagnóstico y decidir la conducta a seguir.

Tratamiento

El tratamiento de la úlcera péptica gastroduodenal debe estar dirigido a aliviar los síntomas, curar la lesión y evitar las recidivas y complicaciones.

En la concepción actual sobre la etiología de la enfermedad ulcerosa, además de tratar las situaciones derivadas de los trastornos de la secreción clorhidropeptica sobre la mucosa, se

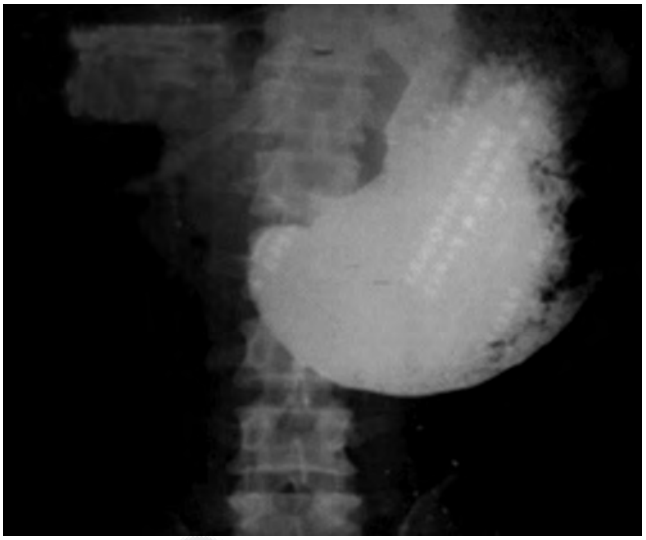


Fig. 79.3. Imagen radiológica del estómago en un síndrome pilórico provocado por una úlcera en la región prepilórica. Se nota la gran dilatación gástrica.

deben tratar los factores de riesgo que causen desbalance entre la línea de defensa de la mucosa y la agresión que provocan determinados factores como el *Helicobacter pylori* y la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos, se recomienda un cambio en estilos de vida insanos para evitar recidivas y poca respuesta al tratamiento medicamentoso:

- Reposo: el reposo debe mantenerse en mayor o menor grado, aunque durante las crisis ulcerosas severas se hace absolutamente necesaria la hospitalización del paciente.
- Dieta: evitar las comidas muy condimentadas, con exceso de calor o muy frías, así como los irritantes de la mucosa gástrica; la alimentación debe ser a base de vegetales frescos, proteínas y en menor proporción los carbohidratos. En algunos países es controvertida la recomendación de ingerir lácteos del tipo de la leche fresca, sugiriéndose su uso luego de cada comida y al acostarse en los casos que el paciente refiera alivio de los síntomas sin fenómeno de rebote. Suprimir el uso del tabaco, café, té y alcohol que además de ser irritantes de la mucosa, provocan hipersecreción con hiperclorhidria en el jugo gástrico.
- Erradicar los factores que desencadenan la crisis, como situaciones de estrés, ingestión de salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, y evitar la infección por microorganismos como el *Helicobacter pylori*, e indicar el tratamiento específico si se demuestra su presencia en la enfermedad ulcerosa.

Tratamiento medicamentoso

El principio básico ha sido, es y será disminuir el grado de acidez existente en el jugo gástrico; es por esto que se han usado los antiácidos, medicamentos que inhiban la secreción gástrica y la motilidad del órgano como los anticolinérgicos y los que por diferentes mecanismos sean capaces de inhibir la secreción de ácido y pepsina como los antisecretores. Ante la presencia del *Helicobacter pylori* se impone el tratamiento de la infección con antibióticos a los que sea sensible el germen.

El uso de medicamentos que ayuden a regular la motilidad gástrica como gastrocinético y coordinador gastropiloro duodenal ayudando a la evacuación gástrica, disminuyendo el reflujo duodeno gástrico y contrarrestando las náuseas y vómitos: domperidona tabletas de 10 mg o 1 mg/mL de suspensión dos

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

a cuatro veces al día, 15 min antes de las comidas. Se utiliza, además, con este fin el clorhidrato de metoclopramida tableta de 10 mg, 15 min a 30 min antes de cada comida, debe emplearse con cuidado en pacientes glaucomatosos, epilépticos y otros trastornos nerviosos.

Los espasmolíticos del grupo de la buscapina (N-metilbromuro de hioscina) se puede usar en las crisis dolorosas de las úlceras pépticas gástrica y duodenal, se presenta en ámpulas de 0,02 g por vía intramuscular-intravenosa cada 8 h a 12 h con dosis máxima de 100 mg/día, por vía oral se utilizan tabletas de 0,01 g cada 8 h.

El bromuro de pinaverium o dicetel a dosis de 50 mg tres veces por día o 100 mg cada 12 h sin exceder de 300 mg/día.

Otro medicamento utilizado para mejorar estados de hipocinesia gástrica es la cisapride que regula el vaciamiento gástrico, se presenta en comprimidos de 5 mg y 10 mg y suspensión oral de 60 mL, por cada mililitro 1 mg del producto, debe usarse tres veces por día.

Antiácidos

Antes de que se comprenda la importancia de la histamina para estimular la actividad de las células parietales, la neutralización de los ácidos secretados por medio de antiácidos constituyó la base del tratamiento de las úlceras pépticas. Sin embargo, en la actualidad rara vez se utilizan como fármaco principal, aunque muchos pacientes los emplean con frecuencia para aliviar los síntomas de dispepsia. El preparado que más se utiliza es la mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. El primero causa en ocasiones estreñimiento y disminución de fosfato, mientras que el hidróxido de magnesio puede ablandar las heces. Muchos de los antiácidos de uso habitual (maalox, mylanta) tienen una combinación de hidróxido de magnesio y aluminio para evitar estos efectos secundarios. Los preparados que contienen magnesio no deben utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica por el riesgo de hipermagnesemia, y el aluminio puede provocar neurotoxicosis crónica en estos enfermos.

Se usa el hidróxido de aluminio en presentaciones de tabletas y suspensión 1 h después de cada comida y al acostarse. Como efecto colateral puede presentar constipación, por lo que se debe usar con mucha cautela en los ancianos, se recomienda usarlo asociado a la magma de magnesia para evitar este efecto colateral.

Silogel

Se recomienda la dosis de dos tabletas chupadas o masticadas, 1 h después de cada comida y al acostarse, que logran ejercer su acción neutralizante en el jugo gástrico.

Otros antiácidos como la mylanta, maalox, tums, gaviscon a dosis de 100 mEg/L a 140 mEg/L 1 h y 3 h después de las comidas y al acostarse.

Antisecretores

Los bloqueadores de los receptores H_2 inhiben el efecto agonista secretor de la histamina sobre las células parietales, pero con poca acción colinérgica o secreción posprandial mediada por la gastrina. Estos necesitan del medio ácido para ejercer su acción por lo que no se deben asociar con los antiácidos. Se les conoce como antagonistas de los receptores H_2

- Cimetidina (tabletas de 200 mg) 400 mg dos veces al día u 800 mg al acostarse, se puede usar en ámpulas de 2 mL con 50 mg y 200 mg del producto.
- Ranitidina (tabletas de 150 mg y 300 mg) 150 mg dos veces al día o 300 mg al acostarse.
- Famotidina (tabletas de 20 mg y 40 mg) 20 mg dos veces al día o 40 mg al acostarse.
- Nizatidina (tabletas de 150 mg) 150 mg dos veces al día o 300 mg al acostarse.

Inhibidores de la bomba de protones

Su acción se debe a que se concentran en las membranas tubulovesiculares acidificadas de las células parietales, donde se fijan en forma covalente a la enzima H^+-K^+-ATPasa, vía común final de la secreción ácida; se recomienda su uso al acostarse durante 14, 21 o 28 días en pacientes con *Helicobacter pylori* se tiene muy buenos resultados cuando se asocia con los antibióticos:

- Omeprazol: 20 mg/día a 40 mg/día (tabletas), en ámpulas de 40 mg se usa durante la fase aguda de la crisis ulcerosa para luego pasar a vía oral.
- Lansoprazol: 30 mg/día de cuatro a ocho semanas.
- Rabeprazol: 10 mg/día a 20 mg/día.
- Pantoprazol: 40 mg/día.
- Esomeprazol: 20 mg/día.

Fármacos protectores de la mucosa

Son sustancias de acción tópica por la acción del bismuto coloidal que se adosa al fondo de la úlcera y sobre todo el tejido necrótico, favorece la cicatrización, se le debe advertir al paciente la posibilidad de defecar oscuro por la metabolización del producto sucralfato 1 g cada 6 h o una tableta 1 h antes de la comida y al acostarse, equivalente a 4 g/día durante ocho a 12 semanas.

Análogos de prostaglandinas

Su mecanismo de acción radica en el mantenimiento de la defensa y reparación de la mucosa potenciando la secreción de bicarbonato en el moco, estimular el flujo sanguíneo local y disminuir el recambio celular de la mucosa, como efecto colateral se presenta diarreas, hemorragias y contracciones uterinas, por lo que su uso está contraindicado en mujeres embarazadas y en edad fértil la dosis recomendada es misoprostol 200 µg cada 6 h.

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, está basado en la combinación de agentes antisecretores que aumentan el pH gástrico unido a fármacos antimicrobianos, se han propuesto diferentes esquemas que incluyen desde una terapia triple que combina un antisecretor con dos antimicrobianos, y terapias con cuatro fármacos. El empleo de estas combinaciones está determinado por la elevada tasa de resistencia registrada por la bacteria a algunos antimicrobianos, lo que ha llevado actualmente a un empleo de terapias más largas, terapias secuenciales, concomitantes y terapias de rescate.

Se define como terapia secuencial la que utiliza esquemas con un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazolmás un antimicrobiano como la amoxicillina durante 10 a 14 días seguida de triple terapia con inhibidores de la bomba de protones más claritromicina y metronidazol, de una forma secuencial, es decir, a continuación de una primera terapia, se inicia la segunda; mientras otros esquemas utilizan la terapia concomitante que es la que emplea de forma conjunta tres antimicrobianos más el inhibidor de la bomba de protones, por ejemplo, amoxicillina, claritromicina, metronidazol desde un inicio con duración de 14 días.

Entre los esquemas aconsejados actualmente están:

- Terapia triple: inhibidores de la bomba de protones omeprazol a dosis doble (40 mg) dos veces al día o lanzoprazol 60 mg cada 12 h, amoxicillina 1 g cada 12 h y claritromicina 500 mg cada 12 h, durante 10 a 14 días.
- Cuádruple terapia (concomitante): inhibidores de la bomba de protones a dosis estándar, 20 mg cada 12 h o lanzoprazol 30 mg cada 12 h, amoxicillina 1 g cada 12 h, claritromicina 500 mg cada 12 h, metronidazol 500 mg cada 12 h, durante 10 a 14 días.

  Dejando para los pacientes no respondedores la terapia cuádruple con bismuto o la terapia con levofloxacino.
- Terapia cuádruple con bismuto: omeprazol 20 mg o lanzoprazol 30 mg cada 12 h (dosis estándar), subcitrato de bismuto

120 mg cada 6 h, tetraciclina 500 mg cada 6 h que puede ser sustituida por doxiciclina 100 mg cada 12 h, metronidazol 500 mg cada 8 h que puede ser sustituido por tinidazol.

- Tratamiento de rescate con levofloxacino: inhibidores de la bomba de protones omeprazol a dosis estándar 20 mg o lanzoprazol 30 mg cada 12 h, amoxicillina 1 g cada 12 h, levofloxacino 500 mg cada 12 h o 24 h.

Los esquemas que utilizan triple terapia cada vez reportan mayores tasas de resistencia por lo que:

- En algunos casos es necesario extender el medicamento antisecretor hasta tres meses para la localización gástrica de la enfermedad ulcerosa y hasta ocho semanas para la duodenal, también la extensión de este tratamiento depende de la edad del paciente y la respuesta inicial al tratamiento.
- En paciente consumidores de antiinflamatorios no esteroideos se debe suspender los medicamentos antiinflamatorios e instaurar tratamientos con un bloqueador de la bomba de protones o un bloqueador de los receptores H2, si es imprescindible mantener el uso de los antiinflamatorios no esteroideos se le debe adicionar un bloqueador de la bomba de protones, en casos de tratamiento profiláctico por existir patología de base que lo aconseje, se impone tratamiento con misoprostol y un bloqueador de bomba de protones.

Tratamiento quirúrgico

Está indicado cuando hay complicaciones, crisis a repetición o intratabilidad. Se prefiere realizar la vagotomía ultraselectiva, que evita los síntomas dispéptidosposvagotomíatruncal.

El advenimiento de la cirugía endoscópica endoluminal y endocavitaria por laparoscopia, permite una visión más amplia y reducir ostensiblemente las complicaciones inmediatas y tardías de la cirugía gastroduodenal a abdomen abierto.

El uso de la medicina bioenergética, la medicina natural y tradicional en la actualidad han aliviado a los pacientes por lo que los periodos intercrisis sean más alejados y que se puedan realizar también tratamientos homeopáticos que conllevan incluso a la desaparición de la lesión ulcerosa.

Conducta que debe seguirse ante una úlcera gástrica

Cuando a un paciente con síntomas de úlcera gastroduodenal se le realiza una radiografía de estómago y duodeno y esta demuestra la presencia de un nicho ulceroso gástrico, se debe indicar una endoscopia oral para determinar la localización anatómica y observar sus características macroscópicas; se posibilita, además, la realización de métodos colorimétricos y la toma de biopsia (múltiple) para precisar si es un *ulcus* péptico, si hay células atípicas o no y si el *Helicobacter pylori* está presente como agente etiológico. De esta forma se determina el tratamiento terapéutico del paciente, que depende en gran medida de la edad, localización de la lesión y respuesta inicial al tratamiento, de ser este el caso.

Si la biopsia demuestra células neoplásicas, el tratamiento, por supuesto, es quirúrgico. Algunos grupos de trabajo optan por la conducta quirúrgica, aun en casos con células atípicas, y sobre todo en las localizaciones en la curvatura mayor, cara posterior y región prepilórica.

En los pacientes cuya etiología está relacionada con la infección por *Helicobacter pylori*, la terapéutica combinada es efectiva en 85 % de los casos. Si una vez transcurridos 21 días con el tratamiento médico no hay mejoría, se intenta de nuevo, esta vez con doble dosis de omeprazol (40 mg), amoxicilina y metronidazol, durante 21 días más, con un estricto control endoscópico e histológico. Se debe tener especial cuidado con algunas localizaciones de la úlcera. El tratamiento médico no debe prolongarse en caso de dudas acerca de la etiología o de la permanencia de la lesión, cuando este se ha realizado con toda seguridad, y hay que proceder de inmediato a la valoración quirúrgica.

PROHIBIDA SU VENTA

80

Cáncer gástrico

Concepto

El cáncer gástrico se define como una enfermedad neoplásica localizada en las paredes del estómago, por debajo de la unión cardioesofágica. Esta denominación incluye los tumores malignos de distinto origen localizados en el estómago. Se presenta en pocos casos como secundario a otros procesos neoplásicos. En más del 95 % de los pacientes es de origen epitelial.

Descrito por primera vez por Avicena, médico persa, el cáncer del estómago se encuentra en todo el mundo con relativa frecuencia, con grandes diferencias en las distintas regiones. Los países asiáticos, fundamentalmente Japón, son los más afectados; en América, Chile reporta un mayor número de casos.

Frecuencia

El carcinoma de estómago es el segundo tumor maligno más frecuente en el mundo con 934 000 casos nuevos por año en el 2002 (8,6 % todos los casos nuevos de cáncer). En 2006, en Estados Unidos hubo 21 860 pacientes nuevos y 11 430 muertes; en el mundo, 870 000 casos nuevos y 650 000 fallecidos. En países orientales (Japón, Corea, China y Singapur), Rusia, Este de Europa y Sur de América (Costa Rica, Chile, Colombia, Venezuela y Bolivia), la incidencia es epidémica, incluso es superior en Japón (100 por 100 000 habitantes) donde constituye la primera causa de muerte por cáncer.

En Chile la incidencia se acerca a 40 por 100 000 habitantes, representa la primera causa de muerte por tumores malignos para ambos sexos, la tasa cruda de mortalidad se mantiene en torno a 20 por 100 000 habitantes, aunque al ajustarla por edad se aprecia una tenue declinación y fallecen al año por esta causa alrededor de 3 000 personas. En España la tasa de mortalidad se sitúa en 21 por 100 000 hombres, mientras que en Estados Unidos está por debajo de 8 por 100 000. En España es la cuarta causa de muerte por cáncer en varones tras las localizaciones primarias en el pulmón, el colon, el recto y próstata, así como la tercera en mujeres tras el carcinoma de mama y el colorrectal. En este registro se observa que, al igual que en el resto de la población, la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido en las últimas décadas, ya que en la década de los 70 era el tumor más frecuente en varones y el segundo en mujeres.

Cuba es catalogada entre los países de bajo riesgo y según el Registro Nacional del Cáncer, en el 2010 se reportaron con este tumor un total de 947 pacientes, 567 varones y 380 hembras para una tasa bruta de incidencia por sexos de 10,1 por 100 000 habitantes y 6,8 por 100 000 habitantes, las que se elevan a partir de los 60 años a 49,3 y 28,1 respectivamente. La tasa de mortalidad por cáncer gástrico muestra una tendencia descendente similar a la de los países occidentales. En el 2013, el número de defunciones por esta causa ascendió a 840 para una tasa global de 7,5 por 100 000 habitantes; 479 hombres y 361 mujeres con una tasa de 8,6 y 6,5 por 100 000 habitantes, respectivamente y una razón de tasas por sexos masculino/femenino de 1,3, para ocupar el noveno y octavo lugares entre las causas de muerte por tumores malignos por sexos.

Aparece a cualquier edad, aunque su presencia es relativamente rara en personas menores de 30 años. La mayor parte de la literatura señala un aumento de su incidencia después de los 40 años, con peor pronóstico cuando tiene lugar en pacientes jóvenes. La edad promedio de presentación es 55 años. Se considera un predominio del sexo masculino en una proporción de 2:1, se reporta también menor sobrevida en los varones y la raza no representa un factor decisivo.

Etiología

Herencia

Para algunos investigadores la función de la herencia es un factor predisponente. Desde el punto de vista clínico, Bockus lo considera mínimo. Por otra parte, se invocan factores genéticos en su etiología. Se plantea que el cáncer del estómago puede ser hereditario, debido a que se ha observado en distintos miembros de una misma familia, principalmente parientes de primer grado con historia de cáncer gástrico y en gemelos monocigóticos. Las personas con grupo sanguíneo A presentan 20 % más de predisposición a padecerlo. La degeneración neoplásica consiste en una alteración heredable. Debe tenerse en cuenta que es una enfermedad de la célula que se trasmite a los descendientes de esta célula.

Factores predisponentes

Se citan factores ambientales, donde se da importancia a las características del suelo de ciertas regiones, rico en compuestos orgánicos (carbón blando), en las que la enfermedad es cinco a seis veces más frecuente.

También de consideran los *factores dietéticos*, basados en la función carcinógena de algunos alimentos, como el pescado ahumado (Islandia), tortillas ahumadas (Costa Rica), granos de kaoling (China); se da valor también en este aspecto al hábito de consumir bebidas a temperaturas extremas, a la excesiva ingestión de bebidas alcohólicas, así como al hábito de masticar tabaco.

Se ha considerado de interés el grupo sanguíneo A por su predominio en varias series.

El antecedente de cirugía gástrica, sobre todo en procedimientos de tipo Billroth II, se estima un riesgo de padecer la enfermedad, con pronóstico malo.

Estudios bioquímicos han demostrado la actividad de la carboxilasa de ornitina, a la que atribuyen acción carcinogenética.

El tratamiento con radiaciones y el antecedente de linfoma se han estimado como factores de riesgo en cuanto al cáncer metacrónico del estómago.

Otros factores predisponentes son el antecedente de úlcera gástrica, así como el reflujo aumentado de bilis hacia el estómago.

Se le ha conferido valor etiológico a la teoría viral, dada la presencia del virus de Epstein-Barr con una frecuencia de 6,9 %.

En la actualidad se considera de gran importancia como factor etiológico del carcinoma gástrico la infección por *Helicobacter pylori*, bacteria flagelada gramnegativa, la que determina en la mucosa gástrica un proceso inflamatorio crónico que conduce a la gastritis atrófica y a la degeneración de las células epiteliales. La infección prolongada por *Helicobacter pylori* es la asociación más estudiada en los últimos años, demostrada de manera consistente en diversas variedades de estudios y revisiones sistemáticas. La infección induce alteraciones histológicas en la mucosa gástrica que pueden ser precursoras de cáncer. Así, la erradicación del *Helicobacter pylori*, proporciona un potencial mecanismo para impedir la progresión de lesiones preneoplásicas y de manera eventual prevenir el cáncer, aunque este efecto no se ha demostrado. Aunque aún no se ha determinado el efecto del tratamiento del *Helicobacter pylori* en la disminución de la frecuencia del cáncer gástrico, es evidente, que en pacientes con lesiones precancerosas, el tratamiento erradicador disminuyó de forma significativa la frecuencia del cáncer.

Lesiones precancerosas

Se han descrito varias en el sentido de cierta probabilidad estadística de progresión al carcinoma. La afirmación: "Nunca se presenta carcinoma en un estómago normal", se ha basado en la hipótesis de que ciertas lesiones benignas se consideran predisponentes al desarrollo de las malignas. La atrofia gástrica por gastritis crónica, la anemia perniciosa y los pólipos gástricos, el síndrome de Peutz-Jeghers con hamartomas gástricos son las más mencionadas.

Tiene importancia práctica que los pólipos con un diámetro mayor que 2 cm a menudo son de naturaleza maligna.

Se ha descrito una incidencia 4,5 veces mayor de cáncer gástrico en pacientes con *hipoclorhidria* y *anaclorhidria*.

El carcinoma gástrico se presenta con una frecuencia 21 veces mayor que la esperada en pacientes con *anemia perniciosa*.

Respecto a la úlcera gástrica benigna, que se ha considerado como factor predisponente al desarrollo del carcinoma del estómago, no hay pruebas suficientes que demuestren que sea realmente una lesión precancerosa, a pesar de que está comprobada su relación con el reflujo duodeno-gástrico y, en la actualidad, con el *Helicobacter pylori* y la gastritis crónica derivada de este.

Inmunología

Es un factor más que se debe considerar en la etiología. En el ser humano se ha descrito un estado de inmunodepresión inespecífica de cada tumor, protagonizado por células que ejercen una acción inmunodepresora sobre los linfocitos T del huésped. Otro factor es el contenido de ADN en la población celular neoplásica; un valor elevado de este, así como un alto porcentaje de aneuploidia, se observa en los primeros estadios del cáncer gástrico y tiene un pronóstico peor; esto es menos frecuente en los estadios avanzados de la enfermedad.

Los estudios se pueden realizar en el preoperatorio mediante biopsia.

El bazo desempeña una función controvertida en la inmunología del carcinoma gástrico. En estadios avanzados hay marcado descenso en la actividad de los linfocitos, lo que apoya la función inmunodepresora que representa este órgano y que se torna más intenso al avanzar el grado de extensión de la enfermedad.

Anatomía patológica

Por definición, los carcinomas son tumores epiteliales que crecen de varias formas, en estrecha relación con el grado de diferenciación del tumor: los diferenciados lo hacen hacia la luz del órgano (Fig. 80.1) y los indiferenciados tienden a infiltrar, y a causa de un aporte sanguíneo inadecuado con alteraciones en la secreción gástrica ocurre la ulceración (Fig. 80.2).

Las células pueden contener un material coloidal gelatinoso o ser redondeadas, lo que recuerda las linfomatosas.

En la actualidad es muy aceptada la clasificación de Lauren para el cáncer gástrico (ICD-0151):

- Tipo difuso o gástrico: se caracteriza por la presencia de células tumorales individuales o en pequeños grupos y solo en casos ocasionales se observa formación glandular; el estroma es marcadamente fibroblástico. Hay producción continua de mucina que infiltra de manera difusa. Desde el punto de vista macroscópico son tumores por lo general ulcerados, localizados con mayor frecuencia a nivel del cardias y *fundus*. Se observa en pacientes más jóvenes y su pronóstico es peor.
- Tipo intestinal: se parece histológicamente a un tumor del intestino. En su morfología aparecen glándulas con células columnares absortivas, con bordes en cepillo que segregan mucina intestinal. Desde el punto de vista macroscópico son por lo general polipoideos, localizados con mayor frecuencia en la región antral. Su pronóstico es mejor.
- Tipo intermedio: con características intermedias entre los dos anteriores.



Fig. 80.1. Masa neoplásica voluminosa que crece proyectándose en la luz del estómago.



Fig. 80.2. Carcinoma ulcerado del estómago.

Clasificación histológica del cáncer gástrico

- Epiteliales:
  - Adenocarcinoma.
  - Papilar.
  - Tubular.
  - Mucinoso.
  - De células en anillo de sello (mucocelular).
  - Carcinoma indiferenciado (anaplásico) (ud).
  - Carcinoma epidermoide (escamoso) (sq).
  - Carcinoma adenoescamoso (as).
  - Carcinoide (ed).
- No epiteliales:
  - Linfomas.
  - Leiomiosarcomas.
  - Linfosarcomas.
  - Reticulosarcomas.
- Tumores secundarios.

La mayoría de los tumores del estómago son de origen epitelial; el adenocarcinoma es el más frecuente y constituye el 95 % de estos.

En la actualidad se considera el grado de penetración del tumor en la pared del estómago como el elemento principal para determinar la evolución y pronóstico del cáncer gástrico. De acuerdo con lo anterior, el tumor puede estar localizado en la mucosa o penetrar a la submucosa, muscular propia y serosa o infiltrar estructuras vecinas.

El concepto de cáncer gástrico temprano (*early cancer*) comprende los tumores limitados a la mucosa o submucosa, independiente del tamaño de este o de la toma ganglionar.

Se considera cáncer gástrico avanzado cuando el tumor penetra hasta la subserosa, serosa o infiltra estructuras vecinas.

Para el cáncer gástrico temprano se estima la clasificación japonesa:

1. Tipo I. Cáncer protruido.
2. Tipo II. Cáncer superficial:
   a) Elevado.
   b) Plano.
   c) Deprimido.
3. Tipo III. Cáncer excavado.

Para el cáncer gástrico avanzado se mantiene vigente la clasificación de Borrman, modificada por la sociedad japonesa de gastroenterología; se basa en aspectos macroscópicos y tiene gran utilidad para el diagnóstico por endoscopia:

- Borrman 1: localizado polipoide (crece hacia la luz).
- Borrman 2: localizado ulcerado (ulceración con reborde elevado).
- Borrman 3: infiltrativo ulcerado (ulceración limitada en un solo lado, el resto se funde con la mucosa infiltrada).
- Borrman 4: infiltrativo difuso (no existe límite claro de la lesión con la mucosa normal).

Clasificación histológica del cáncer gástrico según Lauren

En 1965, Lauren distinguió dos tipos histopatológicos con valor pronóstico en supervivencia: *tipo intestinal y tipo difuso,* en los que también se ha observado distinta distribución epidemiológica y diferencia en sus lesiones precursoras.

El tipo intestinal (55 % a 60 %) forma estructuras glandulares similares a las glándulas intestinales. Se relaciona con factores etiológicos como la dieta, condiciones ambientales e infección por *Helicobacter pylori*.

El tipo difuso (35 % a 40 %) se caracteriza histológicamente por células que invaden los tejidos sin formar glándulas. Sobre estas lesiones, los factores ambientales tienen poca influencia. Este tipo se asocia con peor pronóstico.

Estos dos subtipos tienen distintas vías de carcinogénesis. El *tipo intestinal* presenta una serie de lesiones precursoras: gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. En este proceso intervienen genes como k-ras13, p-53 y DDC, que participan en diferentes escalones evolutivos. En el *tipo difuso* no pueden distinguirse lesiones preneoplásicas y son otros factores moleculares, como la ausencia de cadenas, las que actúan en su carcinogénesis. Por otra parte, aproximadamente 15 % de los tumores presentan ambas características.

Propagación del cáncer gástrico

Se han descrito cuatro mecanismos operantes en la propagación del carcinoma del estómago:

- Propagación directa o infiltración: por contigüidad con el páncreas, pedículo hepático, bazo, colon y vesícula.
- Embolia linfática: toma neoplásica de los grupos ganglionares sin encontrar células neoplásicas en los canalículos linfáticos, entre el ganglio y la pared del estómago.
- Penetración linfática: la lesión de órganos distantes puede ocurrir por este mecanismo. Metástasis a la pelvis, cadenas aórticas, pulmón, ganglio supraclavicular izquierdo por el conducto torácico (Virchow).
- Embolia hematógena: no son frecuentes. Invaden pulmones, huesos, riñones, cerebro, bazo y piel.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico positivo

El problema fundamental de la curación del cáncer gástrico se centra en el diagnóstico precoz, pero con frecuencia ya se encuentra en estadios avanzados al presentarse los primeros síntomas y en muchos casos se observa un retraso de seis meses o más entre la aparición de los síntomas iniciales y el diagnóstico.

PROHIBIDA SU VENTA

Al describir los síntomas de este tipo de cáncer casi todos los autores señalan una sintomatología más bien indefinida, vaga, inespecífica, incluso el propio paciente no sospecha de su enfermedad; aunque debe tenerse en cuenta que con relativa frecuencia el síntoma inicial consiste en un tumor en el epigastrio. Por estas características, tratar de clasificar las manifestaciones clínicas del cáncer gástrico como tradicionalmente se ha realizado, en comienzo, periodo de estado y fase final puede resultar difícil.

Para un intento serio de diagnóstico precoz de este, es necesaria una anamnesis minuciosa y una exploración física detallada, hasta llegar a los estudios complementarios.

Generalmente las primeras manifestaciones observadas por el paciente corresponden a una historia de dispepsia prolongada, a veces con años de duración. Por lo común es un paciente que rebasa los 50 años, con antecedentes de salud, que refiere molestia epigástrica hace más o menos un año, que se agrava con la ingestión de alimentos. Se queja de anorexia, náuseas, regurgitación y vómitos ocasionales. El paciente nota pérdida de peso y vigor, y se le percibe una tumoración en el epigastrio.

Estos síntomas se consideran típicos del carcinoma gástrico, y en la mayor parte de los casos traducen un estado avanzado de la enfermedad, posiblemente ya inoperable.

Es imprescindible tener en cuenta los síntomas precoces:

- Molestia epigástrica: es una sensación de plenitud o una epigastralgia ligera relacionada con una insignificante transgresión dietética, que puede acompañarse de flatulencia, intolerancia a los alimentos que contienen celulosa y, con elevada frecuencia, a las carnes.
- Trastornos del apetito y náuseas ligeras: en algunos casos se observa deseos de ingerir alimentos desacostumbrados. Puede presentarse saciedad luego de ingerir poca cantidad de alimentos. Las náuseas, que al principio solo ocurren luego de comidas abundantes, aumentan su frecuencia y en algunos casos llegan a ser la molestia mayor; por esta causa el enfermo restringe su dieta. Conjuntamente con la anorexia, se observa pérdida de peso y anemia.
- Síntomas de obstrucción pilórica: plenitud gástrica que se hace progresiva hasta llegar a un paroxismo de vómitos, al principio relacionados con la ingestión de grandes cantidades de alimentos, situación que se hace progresiva. Estas manifestaciones son propias de la neoplasia del tercio inferior.
- Síndrome ulceroso: manifestaciones dispépticas progresivas que se alivian con tratamiento antiulceroso. Generalmente los pacientes que debutan con estas manifestaciones tienen peor evolución, lo que quizás esté relacionado con el retraso en su diagnóstico.
- Síntomas de hemorragia digestiva: una lesión pequeña puede debutar con un sangramiento abundante (melena y hematemesis). Tiene importancia diagnóstica el hecho de persistir un sangrado oculto 10 o más días después de un episodio hemorrágico intenso.
- Síntomas de lesión del esófago distal: las lesiones del tercio superior gástrico, principalmente las del cardias, determinan disfagia progresiva, así como regurgitación. En los primeros momentos puede presentarse solo opresión retrosternal como única molestia (simula un dolor anginoso).
- Síntomas del colon: con frecuencia, principalmente relacionado con la forma escirrosa del tumor, un síntoma precoz es la diarrea. A veces hay constipación y molestias en el hemiabdomen inferior. Estas manifestaciones pueden corresponder a una invasión del colon por el cáncer gástrico.
- Historia prolongada de dispepsia gástrica: dadas las características de esta enfermedad, en el interrogatorio debe estarse muy alerta para detectar cualquier cambio en los síntomas subjetivos. El desarrollo o la presencia de un cáncer del estómago en pacientes con afecciones que provocan manifestaciones dispépticas, debe tenerse muy en cuenta.
- Presencia de anemia y palidez: no es raro que la única alteración que observe el paciente sea su palidez evidente, acompañada de astenia. Con frecuencia se descubre pérdida de peso.
- Síntomas de abdomen agudo: la primera manifestación clínica de un carcinoma gástrico puede ser un cuadro de síndrome peritoneal por perforación gástrica. En estos casos deben buscarse posibles manifestaciones clínicas presentes antes del cuadro agudo.

Como se observa, no existe, desde el punto de vista clínico, una forma de comienzo característica del cáncer gástrico; tanto es así, que muchos pacientes acuden al médico por primera vez por los síntomas ocasionados por las metástasis, entre los que se mencionan, como más frecuentes, aumento de volumen del abdomen por ascitis, ictericia por toma metastásica de los ganglios del hilio hepático, dolor en el hipocondrio derecho por hepatomegalia, lumbalgias o fracturas patológicas por metástasis óseas, síntomas respiratorios provocados por metástasis pulmonar, o bien distensión y dolor abdominal por carcinosis peritoneal. Es poco común el inicio con síntomas neurológicos por metástasis cerebrales.

Examen físico

La presencia de una masa abdominal localizada en el epigastrio depende del tamaño y localización del tumor, así como del biotipo del paciente. Este hallazgo al examen físico en la actualidad es menos frecuente, pero cuando ocurre, sin lugar a dudas el estadio de la enfermedad es avanzado.

El descubrimiento de una lesión metastásica en el examen físico tiene gran valor para el diagnóstico y para determinar el pronóstico:

- Al examen de la región supraclavicular izquierda, la presencia del ganglio de Virchow o de Edwald.
- Adenomegalias debajo del borde externo del pectoral mayor izquierdo en el examen de la axila.
- En casos muy avanzados, se observa un tumor indurado a nivel del ombligo.
- Al tacto rectal, un tumor del fondo de saco de Douglas (tumor de Blumer) localizado en la cara anterior del recto.
- Al tacto vaginal, un tumor localizado a nivel del ovario (tumor de Krukenberg).
- Al examen de la región inguinal, en casos muy avanzados, presencia de ganglios metastásicos.
- Nódulos cutáneos, muy raros pero posibles, por diseminación hematógena.
- Hepatomegalia irregular con nódulos de consistencia dura, que suele acompañarse de ascitis y de ictericia.
- En casos avanzados, edema en los miembros inferiores con manifestaciones de insuficiencia cardiaca derecha, por metástasis pulmonares. También se debe a déficit nutricional.
- Lesiones purpúricas por trastornos hematológicos provocados por invasión carcinomatosa de la médula ósea.

Exámenes complementarios

Las nuevas técnicas de diagnóstico han modificado el pronóstico del cáncer gástrico.

Radiografía de estómago y duodeno

A pesar del tiempo es la exploración "objetiva" más valiosa para el diagnóstico. Tiene una sensibilidad de 80 %, se eleva al 90 % cuando se emplean técnicas hipotónicas con doble contraste, que permiten el diagnóstico de tumores de 2 cm. Su exactitud depende de la pericia del radiólogo y requiere de examen repetido en los casos dudosos.

La combinación de la *fluroscopia* con la *radiografía seriada* eleva la calidad del estudio.

La exploración debe comenzar con pequeñas cantidades de sulfato de bario, que permite un estudio cuidadoso mediante la fluroscopia del esófago, estómago y duodeno utilizando técnicas de relieve y placas seriadas; luego el estómago puede ser rellenado con bario para estudiar la motilidad y el vaciamiento del órgano.

Las imágenes radiológicas más comunes son:

– El nicho o cráter ulceroso, grande o pequeño, cuya verdadera causa solo se determina por biopsia. El aspecto es a veces en meseta.
– Úlcera o nicho ulceroso con menisco de Carman: no sobresale del contorno gástrico y queda incluido en la silueta del estómago opacificado por el bario y separado del resto de la imagen radiológica por un halo claro que representa la masa tumoral que lo rodea. Los pliegues de la mucosa gástrica no convergen.
– Imagen de defecto de lleno: es más frecuente y su localización puede ser en cualquiera de las tres regiones del órgano (Figs. 80.3 y 80.4); su extensión es variable. El defecto de lleno está limitado por un borde convexo hacia el interior del órgano de aspecto irregular. Se observa rigidez de la zona por ausencia de ondas peristálticas
– Imagen combinada: se observa un defecto de lleno irregular dentro del que aparece una imagen por adición, que puede sobresalir de la silueta gástrica.

Además de las imágenes clásicas, puede observarse una irregularidad por defecto de lleno en el tercio medio del estómago, que da la imagen de estómago en "reloj de arena"; u observarse un estómago pequeño por retracción extensa, que da el aspecto tubular con duodeno algo dilatado (imagen típica de la linitis plástica).

En los tumores de la región pilórica, se aprecia un defecto de lleno que impide el pase del contraste al duodeno, o bien una imagen de desfiladero por obstrucción pilórica incompleta.

En los tumores del tercio superior se detecta una alteración de los contornos, o bien una imagen de defecto de lleno de la cámara aérea que se identifica mejor utilizando técnicas de doble contraste mediante la administración de gas además del bario o empleando la técnica de polo superior gástrico, que toma la radiografía con el paciente en posición de Trendelemburg.

Los tumores localizados en el cardias provocan un defecto de lleno irregular capaz de confundirse con la imagen radiológica del tumor del tercio inferior del esófago.

Gastroduodenoscopia

La endoscopia oral tiene 98 % de sensibilidad, lo que aumenta cuando se le añade la citología y la biopsia. Es muy útil para diferenciar lesiones benignas según la experiencia del endoscopista, al observar la lesión. Pueden descubrirse lesiones pequeñas que escapan a la radiología. Permite, además, la toma de muestra para biopsia en diferentes puntos de la lesión observada.

La *cromoscopia* es el uso de tinciones especiales del tejido con lugol, azul de metileno o índigo carmín durante la endoscopia (cromoendoscopia) es una técnica usada para estudiar los detalles finos de la mucosa, pues facilita el diagnóstico de las lesiones que pueden pasar inadvertidas con las técnicas convencionales. Las tinciones permiten reconocer más fácilmente el tejido anormal por la captación que hace la mucosa de estos colorantes y ayudan a detectar las lesiones en forma rápida y eficiente porque realzan sus bordes y características.

Citología gástrica (exfoliativa)

Se introdujo hace más de 30 años, con gran aceptación. La precisión del procedimiento depende de la experiencia del citólogo llega a ser un método muy exacto cuando se realiza con las condiciones necesarias. En términos generales, se le atribuye una sensibilidad superior al 80 %.

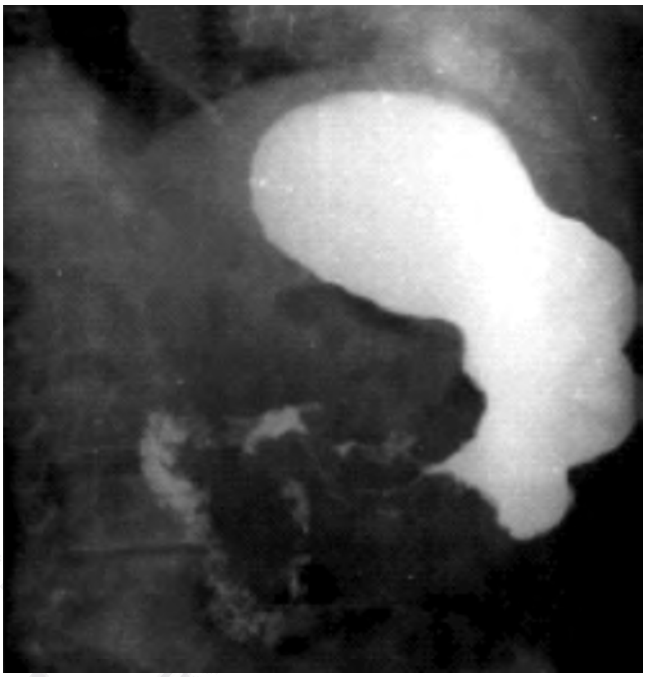


Fig. 80.3. Defecto de lleno del antro, donde se observa conjuntamente una imagen por adición, causada por ulceración del tumor.



Fig. 80.4. Cáncer infiltrante a nivel del antro gástrico.

Biopsia gástrica

Es el estudio fundamental que determina la naturaleza exacta de la lesión.

Gastroquimograma

El cáncer gástrico se acompaña más a menudo de anaclorhidria o hipoclorhidria. Rara vez hay aquilia gástrica genuina y la inyección de histamina provoca, en la mayoría de los casos, secreción de ácido. Se encuentra un incremento del residuo gástrico, por el trastorno de la evacuación. La cantidad de ácido láctico está aumentada y se hallan bacilos de Boas-Oppler en el contenido gástrico.

Tomografía axial computarizada

A pesar de su gran valor diagnóstico en sentido general, en el cáncer gástrico confronta dificultades para estudiar preoperatoriamente el tumor. Se le atribuye 75 % de confiabilidad.

Ultrasonido diagnóstico convencional

Permite el diagnóstico de las metástasis y de los tumores de gran tamaño, en dependencia de la experiencia del ultrasonografista. Se ha reemplazado por el ultrasonido endoscópico.

Ultrasonido endoscópico

Ofrece los mejores datos para el estudio preoperatorio; permite determinar con certeza el grado de penetración del tumor en la pared gástrica, así como los ganglios linfáticos tomados y la entrada en órganos o estructuras vecinas. El ultrasonido endoscópico tiene una exactitud diagnóstica para la categoría N de 77 %, sensibilidad de 94 % y especificidad 83 % en la correcta clasificación del estadio. Este estudio tiene una alta efectividad para diferenciar estadios T1 y T2 de los estadios T3 y T4, aunque su problema más común es distinguir los T2 o T3. Muestra mejor rendimiento que la tomografía computarizada y la laparoscopia.

Ecoendoscopia

Es esencial para diagnosticar el cáncer gástrico temprano y permite identificar los pacientes con carcinoma intramucoso que son candidatos potenciales para la resección mucosa endoscópica.

Ecotomografía

Tiene una sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de metástasis en hígado de aproximadamente 50 % y mayor que 85 %, respectivamente.

Tomografía computarizada

Alcanza sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de metástasis en hígado de 72 % y mayor que 85 %, respectivamente. Su capacidad de diferenciación entre T2 y T3 es del 73 %, y entre T1/T2 con T3/T4 es del 83 %.

Tomografía con emisión de positrones y la resonancia magnética nuclear

Son algo más sensibles que la tomografía axial computarizada y la ecotomografía, pero no resultan costo-efectivas ni se ha demostrado que su utilización modifique la conducta y el pronóstico.

Laparoscopia

Es una prueba invasiva, necesaria años atrás en muy pocos casos, si el resto de los exámenes son confiables. Se describe engrosamiento de la serosa, así como aumento de la vascularización e irregularidad en determinada zona de la superficie del estómago; permite, además, visualizar metástasis hepáticas y peritoneales. Actualmente, la laparoscopia con o sin videocámara es una herramienta fundamental para la estadificación del cáncer gástrico, a pesar de ser un método invasivo. Tiene las ventajas de permitir una visión directa, posibilita hacer estudio citológico, alcanza una exactitud diagnóstica del 97 % y evita laparotomías innecesarias en 25 % a 30 % de los pacientes que presentan grado avanzado de diseminación del cáncer y para los estadios T3 y T4 sin metástasis de órganos a distancia.

Exámenes de laboratorio clínico

- Heces fecales. se puede detectar sangre oculta en el 80 % de los casos.
- Hemograma: se presenta con frecuencia una anemia ferropénica, microcítica e hipocrómica. En los casos avanzados se observa a menudo leucocitosis, y eosinofilia en algunos pacientes.
- Conteo de plaquetas: en algunos casos muy avanzados con invasión de la médula, ocurre una trombocitopenia.
- Química sanguínea: se reportan ocasionalmente hiperglucemia e hiperazoemia.
- Marcadores tumorales: los estudios del contenido gástrico, además de la anaclorhidria, permiten determinar:
  - Elevación de la láctico deshidrogenasa.
  - Elevación de la betaglucuronidasa.
  - Títulos bajos de prealbúmina.

  Marcadores tumorales muy ventajosos para el diagnóstico son:
  - Inmunoglobulina proteica ácido sérica (IAP).
  - Antígeno de carbohidrato (CA 19-9 y CA 123).
  - Antígeno de polipéptidos hísticos (TPA).

Diagnóstico diferencial

No existe una enfermedad del estómago que no sea capaz de simular los síntomas de un cáncer gástrico incipiente o avanzado.

Algunos *tumores benignos* son difíciles de diferenciar, aun por los métodos de diagnóstico radiográficos y endoscópicos. Ocurre lo mismo con otras neoplasias diferentes al carcinoma, por ejemplo, *linfomas,* que en gran número de casos solo la biopsia de la pieza quirúrgica realiza el diagnóstico.

Cualquier lesión gástrica, independientemente de su aspecto radiológico: regular o irregular, difusa o bien limitada, ulcerada o no, puede resultar de naturaleza maligna.

Además de los tumores, ofrecen dificultades para el diagnóstico diferencial varios procesos patológicos del estómago, tales como las gastritis con hipertrofia de los pliegues de la mucosa; prolapso de la mucosa pilórica; hipertrofia de la musculatura del píloro; várices del *fundus* gástrico; hernia hiatal; cuerpos extraños; lesiones inflamatorias crónicas, como las de origen tuberculoso, sifilítico y granulomatoso; la enteritis regional de localización gástrica, entre otros.

Especial atención merece siempre el diagnóstico diferencial entre la úlcera péptica benigna del estómago y el carcinoma gástrico. Son importantes la evolución de la enfermedad, la respuesta al tratamiento rígido y la interpretación de los estudios radiológicos y endoscópicos, incluyendo el resultado de la biopsia, que aun tomada en varios sitios de la lesión tiene considerable margen de error.

Varias enfermedades extragástricas, en su mayoría malignas, resultan difíciles de diferenciar del cáncer gástrico; entre ellas, el carcinoma pancreático, por su sintomatología y evolución; el cáncer de esófago abdominal, y el del colon en general, pero especialmente cuando está localizado en el transverso. Los tumores del bazo suelen ofrecer dudas diagnósticas.

Algunos procesos patológicos benignos del páncreas (pancreatitis crónica), de las vías biliares (colecistopatías), hepatopatías crónicas, enfermedades inflamatorias crónicas del duodeno, intestino delgado (enteritis) y del colon, deben de ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

Enfermedades neoplásicas, incluyendo linfomas, de órganos retroperitoneales, como el riñón y las glándulas suprarrenales, pueden presentar síntomas que es necesario diferenciar.

La anemia perniciosa, muy relacionada con la etiología del carcinoma gástrico, debe tenerse en cuenta; en este caso la anemia megaloblástica, la anaclorhidria histamino-resistente y las manifestaciones neurológicas permiten la diferenciación.

Pronóstico

Depende del diagnóstico precoz y del tipo histológico del tumor, aunque siempre es reservado por la agresividad del proceso neoplásico.

Se han puesto en marcha programas de detección precoz de cáncer gástrico muy costosos, a través de estudios radiográficos y endoscópicos: tamizajes poblacional masivo y selectivo a pacientes sintomáticos o ambos en algunos países (Japón, Corea y Chile). Esto ha permitido el diagnóstico de tumores en estadios más precoces y un incremento en la supervivencia de los pacientes. A pesar de esto, la sobrevida a los cinco años se sitúa entre el 5 % y15 % globalmente, y alrededor del 60 % de los pacientes se diagnostican en estadio III o IV de la enfermedad, según demuestran distintos estudios realizados en países occidentales.

La mayoría de los estudios coincide en que la supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico es el resultado de la interacción de múltiples factores. En este sentido, se han agrupado las variables pronósticas en tres categorías relacionadas: con el paciente, con las características del tumor y con el tipo de tratamiento realizado.

Los factores pronósticos relacionados con el diagnóstico del cáncer gástrico se pueden clasificar en dos categorías: según las características del paciente (edad, sexo, estados inmunológico, nutricional y general, así como enfermedades asociadas). y los caracteres del tumor (localización, tamaño, aspectos macroscópico y microscópico, tipo y grado histológicos, estadificación TNM, citología peritoneal y características biológicas).

Factores relacionados con el paciente

- Edad y sexo: el sexo femenino se asocia a un mejor pronóstico en algunos estudios. Los grupos de edades más afectados son la séptima y octava décadas de la vida con un promedio de 65 años, pero si se considera solo a los pacientes pesquisados en etapa precoz (cáncer incipiente), la media desciende a 40 a 45 años. La edad menor de 40 años se asocia a tumores con peores características clínicas y patológicas, como los poco diferenciados o con histología de células en anillo de sello. Sin embargo, aunque en algunas series se ha identificado la edad como un factor pronóstico independiente relacionado con la mortalidad operatoria y la supervivencia, no se confirma en otros.
- Estado inmunológico: el deterioro progresivo del sistema inmunológico del anciano, puede considerarse como causa y efecto o ambos de la enfermedad neoplásica. La función de los mecanismos inmunológicos en la defensa antitumoral es evidente, pero una vez que la enfermedad logra contrarrestar la oposición que le ofrece el sistema inmune y se establece en el organismo, genera mecanismos que inhiben y hacen mucho menos eficiente la respuesta sistémica.
- Estado nutricional: la ingestión de leche, así como la dieta rica en verduras y frutas frescas en los primeros años de vida y durante el tratamiento puede mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer de estómago. La pérdida de peso previa al diagnóstico conlleva una peor tolerancia al tratamiento basado en 5-fluorouracilo, con incremento de su toxicidad, mucositis y síndrome palmo-plantar secundarios a deficiencias nutricionales de glutamina y vitamina B6, respectivamente, lo que es señalado como factor independiente de mal pronóstico de supervivencia en estos pacientes.
- Enfermedades asociadas: pueden relacionarse con mayor índice de enfermedad avanzada metastásica o es un factor pronóstico asociado si se considera independiente del estadio.
- Estado general: los síntomas generales de malignidad: astenia, anorexia y pérdida de peso, se presentan habitualmente en el cáncer avanzado y se relacionan con el pronóstico del paciente. Con el objetivo de evaluar el estado general preoperatorio son muy útiles las escalas de Orr y Aisner, aceptada por la Organización Mundial de la Salud para pacientes oncológicos y el índice de Karnofski (ver "Capítulo 34. Cáncer de pulmón"). Ambas escalas se basan en los síntomas y signos, los que dependen en muchas ocasiones de la invasión local de las estructuras vecinas, peritoneal o a distancia. La escala de eficiencia física para pacientes oncológicos de Orr y Aisner es:
  - Paciente con actividad normal.
  - Presenta síntomas, pero casi es ambulatorio.
  - Necesita estar en cama menos del 50 % del tiempo.
  - Está acostado más del 50 % del día.
  - Siempre tiene que estar acostado.

Factores relacionados con el tumor

- Localización: la localización del tumor en el órgano tiene gran importancia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Se reconocen tres localizaciones: tumores del tercio superior gástrico, tercio medio y tercio inferior. Varios estudios revelan que los tumores localizados en el tercio distal evolucionan con más manifestaciones clínicas y mayor número de complicaciones (sangrado, estenosis y perforación) y conllevan un pronóstico más favorable que los situados en el tercio proximal probablemente debido a que estos últimos se asocian con una mayor diseminación linfática, diagnóstico más tardío y aumento de la frecuencia del tipo difuso.
- Tamaño: las dimensiones del tumor (menor que 4 cm, entre 4 cm y 10 cm y mayor que 10 cm) parecen comportarse como variable pronóstico independiente en algunos estudios, pero no en otros, tras el análisis multivariable.
- Aspecto macroscópico: en 1926, Borrmann hizo la primera clasificación pronóstico de supervivencia del carcinoma gástrico según el aspecto morfológico de la lesión para cáncer avanzado mayor que 3 cm a 4 cm que invade la muscular como mínimo, agrupándolo en estas categorías:
  - Tipo I o polipiodeo: circunscrito, solitario y sin ulceración. Es el menos frecuente y de mejor pronóstico.
  - Tipo II o ulcerado: igual al anterior con ulceración central, crecimiento lento y metástasis tardías. Es la forma más frecuente y de peor pronóstico.
  - Tipo III o crateriforme: ulcerado, con elevación marginal y diseminación difusa parcial alrededor.
  - Tipo IV o difuso: infiltrante, difuso y generalizado, de gran crecimiento y pronóstico considerablemente peor. Se distinguen dos tipos: escirro con crecimiento infiltrante, muy rico en tejido conectivo y linitis plástica de Brinton, que ocupa todo el órgano y es el más maligno.
- Aspecto microscópico: dos tipos histopatológicos con valor pronóstico en supervivencia: tipo intestinal y tipo difuso, en los que también se ha observado distinta distribución epidemiológica y diferencia en sus lesiones precursoras. El tipo difuso identificado también como gástrico, se asocia con peor pronóstico.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Características biológicas: celulares y moleculares

Se han estudiado en los últimos años para conocer cuáles generan una evolución desfavorable, establecer una secuencia oncogenética y explorar nuevas alternativas terapéuticas.

Entre las más conocidas figuran algunas proteasas y sus inhibidores, como la urocinasa (uPA), su inhibidor específico del plasminógeno PAI-126, y algunas metaloproteinasas; moléculas de adhesión, como la E-caderina, que se correlaciona con el proceso de indiferenciación; factores de crecimiento, como VEGF; oncogenes, como el c-erbB-2, y genes supresores, como p53.

El gen p53 localizado en el cromosoma 17, interviene en la reparación del daño del ADN para lo que interrumpe el ciclo celular e induce a la célula a entrar en apoptosis. Las alteraciones genéticas más frecuentes en tumores humanos son las del gen p53. En el cáncer de estómago aparece en el 35 % a 50 % de los pacientes y se correlaciona con invasión serosa, linfática y peor pronóstico en supervivencia. Todas estas características parecen conferir un peor pronóstico, aunque no de forma independiente al TNM salvo, quizás, la sobrexpresión de urocinasa y PAI-126.

La *apoptosis*, o muerte celular programada, es parte de la cinética celular normal para un adecuado equilibrio entre proliferación y muerte celular. La pérdida de la apoptosis espontánea se correlaciona con un peor pronóstico en el carcinoma gástrico. La sobrexpresión de proto-oncogenes vinculados con la apoptosis, como el c-erbB-2 se correlaciona con la variante intestinal, la presencia de metástasis ganglionares y con la supervivencia.

La *angiogénesis* interviene en el desarrollo de la neoplasia por aportar nutrientes y favorecer su capacidad metastásica. La cuantificación de la densidad microvascular intratumoral o el análisis de factores angiogénicos (que inciden en el proceso de metástasis) se han descrito como factores pronósticos en el carcinoma gástrico.

El análisis de todos estos factores biológicos permite tener un mejor conocimiento del pronóstico de los pacientes para adecuar los tratamientos. Además se pueden utilizar para mejorar la estadificación de la enfermedad mediante la detección precoz de la diseminación, de otra forma no identificable por métodos clínicos, imagenológicos o endoscópicos, mediante el análisis molecular en sangre periférica de inhibidor específico del plasminógeno (PAI-126), antígeno carcinoembrionario o citoqueratinas.

La supervivencia, luego del tratamiento, está directamente relacionada con estos factores y varía en las diferentes regiones del planeta. En estadísticas japonesas se reporta hasta el 95 % de supervivencia a los 5 años en el cáncer temprano (*early cancer*).

Tratamiento

Solo la cirugía ofrece posibilidades de tratamiento del carcinoma gástrico con dos objetivos fundamentales:

- Optimizar el potencial de confiabilidad.
- Promover la mayor posibilidad de paliación en el cáncer avanzado.

La valoración o preparación preoperatoria implica un estudio detallado del estado del paciente; está indicada la antibioticoterapia preoperatoria por la proliferación bacteriana que existe en el estómago del paciente neoplásico debido al pH elevado del contenido. Tradicionalmente se utilizó la combinación de penicilina con estreptomicina; en la actualidad se recomiendan las cefalosporinas en el preoperatorio inmediato y al tiempo de la inducción de la anestesia.

La estadificación macroscópica del cáncer gástrico se debe realizar mediante la clasificación japonesa en los cánceres incipientes, clasificación de Borrmann en los avanzados, y según la clasificación TNM. A esto debe sumarse la clasificación con base al tipo histológico, el grado de diferenciación celular y según su localización. La estadificación preoperatoria tiene por objetivo principal establecer la operabilidad del tumor, mediante la detección de metástasis hepáticas, peritoneales o a mayor distancia.

El tratamiento quirúrgico con fines curativos tiene que cumplir:

- Resecar el tumor primario.
- Obtener un claro margen de seguridad en la resección.
- Resecar los nódulos linfáticos.

La operación indicada es la gastrectomía subtotal (75 % del órgano); se recomienda la gastrectomía total cuando la enfermedad se extiende a más de una región o cuando está localizada en el tercio superior del estómago, así como en los tumores indiferenciados:

- Criterios de operabilidad:
  - Estudio preoperatorio que no demuestre metástasis a distancia.
  - Resecciones no curativas, paliativas cuando no se pueda efectuar resección completa: sangrado, perforación y retención gástrica.
- Criterios de inoperabilidad (en pacientes electivos):
  - Rechazo de la cirugía por el paciente y familiares o ambos.
  - Enfermedad grave concomitante que contraindique la cirugía.
  - Existencia de metástasis hepáticas, peritoneales o más distantes.
- Criterios de resecabilidad:
  - Resección con intención curativa: cirugía completa del tumor primario (incluye resección en bloque de órganos invadidos por contigüidad), disección linfática del segundo nivel (D2), y sin enfermedad macroscópica residual (ausencia de diseminación a distancia en estudio preoperatorio o evaluación intraoperatoria).
  - El límite de los márgenes de resección debe ser: proximal mayor que 5 cm y distal mayor que 2 cm a 3 cm como mínimo. La esplenectomía y la pancreatectomía distal deben realizarse solo si existe compromiso de estos órganos y no rutinariamente porque ensombrecen el pronóstico.
  - El tipo de resección depende de la localización y estadio del tumor.
  - Se practicará resección mucosa endoscópica en etapa muy inicial. Series de casos en Japón han descrito remisión del cáncer en cerca del 85 % de los pacientes tratados (cánceres precoces o superficiales de un tamaño no mayor que 20 cm o 30 mm). La técnica todavía no se ha adoptado ampliamente en occidente.

Se pueden considerar indicaciones para resección endoscópica:

- Lesión elevada o plana no superior a 20 mm en su diámetro máximo.
- Lesión deprimida no superior a 10 mm.
- Sin cicatriz ulcerosa activa.
- Adenocarcinoma bien diferenciado.
- En casos seleccionados se pueden utilizar otras técnicas de ablación endoscópica.

La gastrectomía subtotal es la de elección. La gastrectomía total se realiza cuando no es posible realizar la resección parcial por la extensión de la lesión como en el carcinoma difuso, pues tiene mayor morbilidad y mortalidad y no mejora la supervivencia a los cinco años, siempre que se respete un margen libre de tumor de 6 cm o superior para el tipo difuso.

Se pueden considerar indicaciones de gastrectomía total:

- Cáncer incipiente alto o multifocal.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Cáncer avanzado: que no permita margen libre de 5 cm entre borde superior y cardias.

Se consideran indicaciones de gastrectomía subtotal:
– Cáncer incipiente: antral, medio o superior (margen proximal libre de al menos 2 cm).
– Cáncer avanzado: antral de crecimiento lento, Borrmann I a III localizado (margen proximal 5 cm).
– En todos los casos se debe efectuar biopsia de los bordes de resección.
– En el cáncer de la región antropilórica y parte baja del cuerpo se realiza gastrectomía subtotal, resección de ambos epiplones (mayor y menor) y restitución del tránsito intestinal mediante una gastroyeyunostomía (anastomosis tipo Billroth II o en Y de Roux))
– En el cáncer de la región del cardias se hará una gastrectomía proximal, con restitución del tránsito mediante la anastomosis del esófago al remanente gástrico (esofagogastrostomía).

Linfadenectomía

En todos los casos donde se intenta la cirugía como tratamiento curativo, se debe realizar la exéresis de los ganglios linfáticos regionales, lo que es el elemento fundamental para determinar la radicalidad del tratamiento quirúrgico.

En el *drenaje linfático del estómago* se describen 16 grupos ganglionares regionales. *The Japan Research Society for Gastric Cancer*, agrupa los linfonódulos regionales en tres estaciones, niveles o relevos ganglionares:
– El nivel 1 (N1) los linfonódulos perigástricos, del grupo 1 al 6.
– El nivel 2 (N2) los linfonódulos periarteriales, del grupo 7 al 12.
– El nivel 3 (N3) los linfonódulos del grupo 13 al 16.

Esta clasificación permite diferenciar las linfadenectomías tanto para las gastrectomías parciales como totales. Si incluye el nivel 1 es la linfadenectomía estándar, limitada o convencional y se denomina D1 (R1). Si incluye los grupos ganglionares N1 y N2 que en promedio son en número 25 ganglios se denomina *linfadenectomía extendida*, ampliada o sistémica D2 (R2). Así, cuando se estadifica correctamente la categoría N tras la realización de una linfadenectomía D2, la supervivencia a los cinco años para los N1 es del 53 % y para los N2 del 26 %.

Finalmente, la presencia de metástasis peritoneales o a distancia conlleva un pronóstico ominoso. En el caso de la existencia de metástasis hepáticas sincrónicas, el beneficio de la resección quirúrgica solo consigue la curación en un número reducido de pacientes

Respecto a la linfadenectomía, se puede resumir que por muchos años se ha discutido la extensión de la resección ganglionar (limitada o extendida) en casos potencialmente curables, pero no existe evidencia concluyente sobre la mayor efectividad en términos de sobrevida o mayor seguridad de un tipo de disección sobre el otro.

La resección gástrica y la linfadenectomía pueden realizarse por videolaparoscopia de manera segura y perfecta, aún en casos seleccionados según las características locales de la lesión y constitución anatómica del paciente. Su complejidad exige más preparación en la técnica laparoscópica. Por lo general, requiere una pequeña laparotomía transversa subxifoidea para extraer la pieza. La estancia hospitalaria es menor y mantiene los mismos principios que para la cirugía convencional.

En los casos avanzados, donde no es posible la cirugía con intención curativa, está indicado el quirúrgico paliativo, lo que incluye resecciones paliativas, derivaciones gastrointestinales, resección endoscópica con rayos láser y cauterización endoscópica, como los procedimientos más utilizados. La resección se considera paliativa, si existe compromiso de órganos por vecindad y no se puede resecar en bloque el órgano invadido o la totalidad de los grupos ganglionares comprometidos o los márgenes fueron positivos.

Estudio anatomopatológico

El estudio histológico para la estadificación definitiva debe establecer:
– Descripción del tipo macroscópico, localización y tamaño.
– Profundidad de la invasión: mucosa, submucosa, muscular propia, subserosa y serosas.
– Distancia de márgenes libres.
– Tipo histológico.
– Metástasis en ganglios linfáticos (número de linfonodos comprometidos/númerode linfonodos disecados), informado por grupo linfático.
– Permeación linfática y venosa.
– Clasificaciones de Lauren y Organización Mundial de la Salud.

El resultado del tratamiento quirúrgico se puede clasificar en tres grupos:
– R0: Sin tumor residual.
– R1: Tumor residual microscópico.
– R2: Tumor residual macroscópico.

Quimioterapia

La quimioterapia está indicada en el posoperatorio del cáncer de estómago. Tradicionalmente se utilizó el 5-fluorouracilo como medicamento de elección. Luego fue recomendada la asociación de 5-fluorouracilo, mitomicín C y adriamicina. En la actualidad se emplea el tegafur por vía oral, de acción parecida al 5-fluorouracilo.

En cáncer avanzado, diversas combinaciones de drogas han mostrado pequeños beneficios, con el 30 % a 50 % de tasa de respuesta, y aumento de tres hasta seis meses de sobrevida, al comparar quimioterapia con tratamiento de soporte exclusivo. Los tratamientos combinados resultan superiores a la monoterapia, y lo mismo ocurre con los tratamientos a base de tres o dos drogas, aunque a expensas de una mayor toxicidad. La administración de fluorouracilo en infusión continua exhibe menos muertes por toxicidad que cuando la droga se administra en bolos.

Radioterapia

No existen estudios con suficiente nivel de evidencia que constaten que la radioterapia preoperatoria o intraoperatoria solas o combinadas en el tratamiento del carcinoma gástrico consigan disminuir la recurrencia locorregional ni mejorar la supervivencia obtenida por la cirugía como tratamiento único.

Quimiorradioterapia

Hasta la fecha solo se dispone de resultados de estudios fase I y II respecto a quimiorradioterapia neoadyuvante.

Inmunoterapia

Los mecanismos inmunológicos en la defensa antitumoral son más efectivos durante las etapas iniciales del tumor y en el control de las micrometástasis. Estos mecanismos y la obtención de productos inmunomoduladores, con potencial terapéutico están en estudio a través de múltiples ensayos clínicos. Se estudian la aplicación de antagonistas de receptores de crecimiento y los agentes antiangiogénesis.

El conocimiento de la inmunobiología tumoral y el desarrollo de los métodos de modulación de la respuesta inmune convierten a la inmunoterapia en el cuarto pilar de tratamiento del cáncer gástrico, junto con la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Esta modalidad terapéutica no sustituye las clásicas, pero desempeña una importante función en la prevención y en el tratamiento para erradicar las micrometástasis.

PROHIBIDA SU VENTA

81

Recuento anatomofisiológico del hígado

El hígado es el órgano más grande y desde el punto de vista metabólico más complejo del cuerpo. En los humanos consiste en una masa continua de células, dividida en forma incompleta por separaciones de tejido conectivo. Dentro de esta masa de células continua, las subdivisiones de los conductos biliares y de los vasos hepáticos tienen numerosas conexiones. Está íntimamente relacionado con toda la fisiología del organismo y pocas funciones se escapan de su control y regulación. Sus enfermedades repercuten sobre la mayor parte de las funciones del organismo humano. Es necesario, por lo tanto, hacer un recordatorio de su anatomía y sus funciones antes de iniciar el estudio de las enfermedades hepáticas

Situación

El hígado se localiza en casi la totalidad de la región del hipocondrio derecho, el epigastrio (no sobrepasa el límite del reborde costal, salvo en un cuadro de hepatomegalia) y una porción del hipocondrio izquierdo, llenando el espacio de la cúpula diafragmática, donde puede alcanzar hasta la quinta costilla, se relaciona con el corazón a través del centro frénico, a la izquierda de la vena cava inferior. Estas tres regiones forman parte de la región toracoabdominal, la región intermedia entre el tórax y la cavidad abdominal propiamente dicha. Es mantenido en posición por las fijaciones ligamentarias al diafragma, el peritoneo, los grandes vasos y los órganos gastrointestinales superiores.

Aspectos generales

Descripción macroscópica

- Color y consistencia: rojo pardo, duro pero friable, frágil y se deja deprimir por los órganos vecinos. Está constituido por un parénquima, rodeado por una fina cápsula fibrosa, llamada cápsula de Glisson.
- Peso: 1 400 g a 1 500 g en el cadáver y 2 300 g a 2 500 g en el vivo.
- Representa 2,5 % del peso corporal.
- Dimensiones:
  - Transversalmente (20-40) 28 cm.
  - Altura (5-12) 8 cm.
  - Longitud anteroposterior (15-27) 20 cm.
- Superficie: lisa con tres caras y tres bordes.

  Caras:
  - Cara superior: cóncava, lisa y cuneiforme.
  - Cara inferior: es ligeramente plana. Mira hacia abajo, atrás y a la izquierda, la recorren tres surcos: dos anteroposteriores y uno transversal.
  - Cara posterior: es vertical, presenta una concavidad profunda transversal que se adapta al relieve de la columna vertebral.

  Bordes:
  - Anterior: es agudo y tiene dos escotaduras en el extremo anterior de los surcos de la vena umbilical y de la fosa cística.
  - Posteroinferior: de derecha a izquierda pasa por detrás de la impresión renal y por debajo de la impresión suprarrenal y del surco de la vena cava.
  - Posterosuperior: divide la cara superior de la posterior.

  El hígado está dividido en cuatro lóbulos:
- Lóbulo derecho: situado a la derecha del ligamento falciforme.
- Lóbulo izquierdo: extendido sobre el estómago y situado a la izquierda del ligamento falciforme.
- Lóbulo cuadrado: visible solamente en la cara inferior del hígado, se encuentra limitado por el surco umbilical a la izquierda, el lecho vesicular a la derecha y el hilio del hígado por detrás.
- Lóbulo de Spiegel (lóbulo caudado): situado entre el borde posterior del hilio hepático por delante, la vena cava por detrás.

Anatomía intrahepática

Elementos básicos según Tong That Tung:
- Cisuras externas.
- Pedículos glisonianos.
- Venas suprahepáticas.

Cisuras externas

- Cisura sagital o mediana.
- Cisura portoumbilical (la única visible en la superficie hepática).
- Cisura lateral derecha.
- Cisura lateral izquierda.
- Transversa izquierda.

Pedículos glisonianos

A nivel del hilio hepático la entrada de la arteria hepática, la vena porta y conducto biliar, reciben una envoltura fibroconjuntiva dada por la cápsula de Glisson (pedículo glisoniano), lo que hace que en todo su trayecto intraparenquimatoso los tres elementos vayan unidos hasta terminar en cada una de las

ocho porciones del hígado, que constituyen los subsegmentos que van a irrigar. En el surco transverso de Haller el pedículo hepático se constituye en dos pedículos glissonianos. El pedículo del lado derecho es corto, rápidamente se divide en dos ramas, una horizontal que va hacia el segmento posterior del hígado derecho, que a su vez se divide en el interior del segmento en dos ramas para los subsegmentos VI y VII, y una rama vertical para el segmento anterior que da las ramas de los subsegmentos V y VIII. El pedículo izquierdo es cuatro veces más largo que el derecho, se encuentra por delante de la cara anterior del lóbulo de Spiegel. Se dirige hacia atrás y a la izquierda y a nivel de la cisura portoumbilical se incurva hacia delante formando un ángulo casi recto para tomar una dirección posteroanterior; a nivel de la inserción del ligamento redondo, emite tres grupos de ramas colaterales:

– Por su cara derecha emite de dos a cinco ramas secundarias de convexidad anterior destinados al segmento medial o subsegmento IV.
– En su cara izquierda emite una rama glissoniana destinada al subsegmento III.
– En su cara izquierda, a menos de 1 cm por detrás del origen de la rama para el subsegmento III, da la rama para el subsegmento II.

Venas suprahepáticas

Clásicamente existen tres:

– Vena suprahepática media: ocupa el plano de la cisura media o sagital por lo tanto divide al hígado en dos partes: derecha e izquierda.
– Vena suprahepática derecha: es la vena más gruesa del sistema que drena casi toda la sangre del hígado derecho.
– Vena suprahepática izquierda: drena toda la sangre del lóbulo izquierdo en la vena cava inferior.

Segmentación hepática

En la actualidad se tiene un concepto unificado de la segmentación hepática gracias al conocimiento de las ramas portales y suprahepáticas.

La existencia de las cisuras materializa en el hígado su división en cinco segmentos principales:

– Lóbulo caudado o de Spiegel, situado en su cara inferior como si fuera independiente del resto de la glándula.
– Segmento lateral que está constituido por todo el lóbulo izquierdo, o sea, a la izquierda de la cisura portoumbilical.
– Segmento medial o IV está situado entre la cisura media y la portoumbilical.

A nivel del hemihígado derecho los otros dos segmentos:

– Segmento anterior entre la cisura media y la cisura lateral derecha.
– Segmento posterior que es el resto del parénquima que queda a la derecha de la cisura lateral derecha.

Todo este conocimiento permite al cirujano hacer las resecciones segmentarias, importantes para la cirugía exerética de los tumores benignos y metastásicos. La distribución intraparenquimatosa de las venas suprahepáticas da origen a las cisuras principales y estas a su vez a la división en cinco segmentos.

Los cinco segmentos dan origen a los siguientes subsegmentos (Fig. 81.1):

– Segmento dorsal: subsegmento I o lóbulo caudado o de Spiegel.
– Segmento lateral: subsegmento II y III (es el lóbulo izquierdo).
– Segmento medial: subsegmento IV.
– Segmento anterior: subsegmento V y VIII.
– Segmento posterior: subsegmento VI y VII.

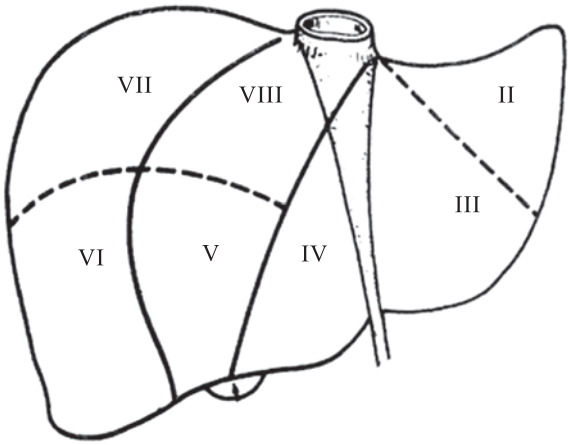


Fig. 81.1. División hepática en subsegmentos.

El hígado es uno de los dos órganos, junto con los pulmones, que recibe aporte de sangre por dos vías. Recibe la mayor parte de la sangre (85 %) por la vena porta (15 mL/min) y contiene sangre poco oxigenada y rica en nutrientes proveniente del tracto gastrointestinal y del bazo. Esto asegura que todo el alimento absorbido vaya directamente al hígado donde puede ser almacenado para su utilización cuando sea necesario. El hígado recibe el otro 15 % de la sangre de las arterias hepáticas, rama del tronco celíaco. Este segundo suministro de sangre también es importante porque la sangre arterial está muy oxigenada, a diferencia de la sangre venosa que llega a través de la vena porta.

Cuando se presentan hemorragias en alguna parte del organismo, la sangre de los sinusoides pasa a la circulación general y contribuye a sustituir la pérdida sanguínea. Esta glándula puede almacenar entre 200 mL y 400 mL de sangre con solo un aumento de 4 mm a 8 mm de presión venosa hepática. Es por esto que el hígado constituye un reservorio de sangre.

El tejido hepático es un tejido estable, presenta una gran capacidad de regeneración en respuesta a estímulos externos, como lesiones o procesos tumorales. Sin embargo, las lesiones crónicas como el alcoholismo y las infecciones hepáticas implican una pérdida constante y prolongada del parénquima, sin la proliferación compensatoria necesaria. En consecuencia, el parénquima hepático es reemplazado por tejido fibroso y acúmulos de grasa, lo que provoca cirrosis.

La mayoría de las células del hígado son hepatocitos, que constituyen dos tercios de la masa hepática. El resto de la celularidad son las células de Kupffer (representa el principal grupo de macrófagos fijos en el cuerpo), las células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), las células endoteliales y los vasos sanguíneos, las células de los conductillos biliares y la estructuras de soporte.

El hígado aparece bien organizado en lobulillos, con espacios portas en la periferia y venas centrales en el centro de cada lobulillo. Desde un punto de vista funcional, el hígado está organizado en ácinos, con una arteria hepática y una vena porta penetrando en los ácinos a partir de las áreas portales, y luego fluyendo a través de los sinusoides hasta la vena hepática terminal, esto explica los patrones morfológicos de muchas enfermedades vasculares y biliares, que no se explican con la disposición lobulillar.

Lobulillos hepáticos

Son subunidades irregularmente hexagonales formadas por láminas fenestradas de hepatocitos que se disponen en forma radiada en torno a una vena central o vena centrolobulillar, ubicada en el centro del lobulillo, cuya confluencia da lugar a las venas hepáticas, que finalmente drenan en la vena cava inferior.

Espacios portas o tríadas

Son áreas triangulares situadas en los ángulos de los lobulillos hepáticos, constituidas por un estroma conjuntivo laxo, contienen en su interior una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta, un capilar linfático y un conductillo biliar; la bilis producida por los hepatocitos se vierte en una red de canalículos dentro de las láminas de hepatocitos y fluye, en forma centrípeta, al lobulillo, hacia los conductillos biliares de los espacios porta. Fenómenos infecciosos, tóxicos e inflamatorios, entre otros, desestructuran los lobulillos hepáticos y los espacios porta, conduciendo a la hipertensión portal porque obstaculizan el flujo sanguíneo.

Sinusoides hepáticos

Son capilares que se disponen entre las láminas de hepatocitos y donde confluyen, desde la periferia de los lobulillos, las ramas de la arteria hepática y de la vena porta; la sangre fluye desde las tríadas hasta la vena central, circulando en forma centrípeta; la pared de los sinusoides está formada por una capa discontinua de células endoteliales únicas, que tienen prominentes fenestraciones que carecen de membrana basal, lo que permite el libre flujo de plasma, pero no de elementos celulares. Así, el plasma se pone en contacto directo con los hepatocitos en el espacio subendotelial de Disse.

Espacio de Disse

Es un estrecho espacio perisinusoidal que se encuentra entre la pared de los sinusoides y las láminas de hepatocitos, ocupado por una red de fibras reticulares y plasma sanguíneo que baña libremente la superficie de los hepatocitos. En el espacio de Disse se produce el intercambio metabólico entre los hepatocitos y el plasma donde se forma la abundante linfa hepática. En este espacio también se encuentran células estrelladas hepaticas o células de Ito.

Funciones del hígado

1. Síntesis de proteínas:
   a) Albúmina.
   b) Proteínas que intervienen en la coagulación de la sangre:
      – Fibrinógeno (factor I).
      – Protrombina (factor II).
      – Factores V, VII, X.
   c) Síntesis de otras proteínas:
      – Haptoglobulinas.
      – Ceruloplasminas.
      – Transferrinas.
      – Globulinas A y B.
      – Factores de complementos.
      – Proteínas transportadoras de hormonas (globulinas transportadoras de esteroides sexuales).
   d) Síntesis de glucoproteínas.
   e) Síntesis de proteínas estructurales y enzimas intracelulares.
2. Síntesis de lípidos:
   a) Triglicéridos.
   b) Colesterol.
   c) Fosfolípidos.
   d) Lipoproteínas de alta y muy baja densidad.
   e) Ácidos biliares.
   3. Funciones metabólicas:
   a) Oxidaciones bioquímicas.
   b) Metabolismo de los carbohidratos:
      – Glucogénesis.
      – Glucogenólisis.
      – Depuración de glucosa plasmática.
      – Depuración de lactato plasmático.
      – Metabolismo de hexosas distintas a la glucosa (fructosa y galactosa).
   c) Metabolismo de los aminoácidos para la síntesis de proteínas, hidratos de carbono y lípidos.
   d) Metabolismo de los ácidos grasos libres.
   e) Litogénesis.
   f) Síntesis de urea.
   g) Metabolismo de la bilirrubina: conjugación y excreción de la bilirrubina.
   h) Metabolismo de las hormonas:
      – Insulina.
      – Glucagón.
      – Hormona del crecimiento.
      – Glucocorticoides.
      – Catecolaminas.
      – Tiroxina.
      – Hormonas esteroideas sexuales.
4. Funciones específicas:
   a) Secreción de bilirrubina y sales minerales.
   b) Funciones reticuloendoteliales:
      – Fagocitosis.
      – Procesos de los antígenos (bacterianos, víricos y dietéticos) absorbidos en el intestino.
   c) Función de almacenamiento:
      – Vitaminas liposolubles (A, D, K).
      – Vitamina B12.
      – Metales (hierro y cobre).
   d) Mantenimiento del volumen plasmático y de la concentración de electrolitos.
   e) Conjugación, solubilización y desaminación de los medicamentos.

Secreción de bilis y excreción de bilirrubina hacia el tubo digestivo

En el adulto se secretan de 700 mL a 1 200 mL de bilis cada 24 h, constituida fundamentalmente por la sales biliares, aunque también están presentes concentraciones considerables de bilirrubina, colesterol, lecitina y los electrolitos que hay en el plasma. Las sales biliares ocupan un lugar importante en la fisiología hepática, pues facilitan la absorción de las grasas (a las que emulsionan), las vitaminas liposolubles y el calcio. La vitamina K activa los factores de la coagulación VII, IX X, cuyo déficit crea trastornos hemorrágicos.

A través de las bilis se eliminan sustancias endobióticas y xenobióticas, función que se pierde en muchas hepatopatías.

Otro componente importante de la bilis es la bilirrubina procedente principalmente de la lisis de los hematíes viejos en el sistema mononuclear fagocítico. El grupo hem liberado se transforma en biliverdina por acción de la hem-oxigenasa y luego en bilirrubina por acción de la biliverdina reductasa. La bilirrubina no conjugada circula en el suero unida a la albúmina. Una proteína específica capta la bilirrubina y en la célula hepática 80 % se conjuga con el ácido glucurónico y forma glucurónido de bilirrubina, y 20 % restante se conjuga con otras sustancias. Se excreta con la bilis y llega al intestino donde se transforma en estercobilinógeno, el que es eliminado con las heces fecales. Una parte de esta sustancia se reabsorbe en el intestino y pasa a la sangre, de donde se expulsa nuevamente por el intestino. El 5 % es eliminado por la orina y recibe el nombre de urobilinógeno, el que se oxida con la exposición al aire y da lugar a la urobilina.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Hígado y proteínas

El 80 % de los amoniácidos sufren transformaciones en el hígado. Respecto a las proteínas, realiza las funciones de desaminación, transaminación y síntesis proteica. Con la desaminación se priva a los aminoácidos de un grupo amino NH_2, lo que da lugar a la formación de amoníaco, pero como este es tóxico, el hígado lo transforma en urea. Mediante la transaminación un aminoácido puede convertirse en otro y resintetizarse en proteínas. Su función de síntesis proteica se hace evidente al producir una tasa aproximada de 12 g/día de albúmina, lo que presenta 25 % de la síntesis hepática total de proteínas. Otras proteínas producidas por el hígado son los factores de la coagulación: fibrinógeno (factor I), protrombina (factor II) y los factores VII, XI, X y XII.

Hígado y glúcidos

El hígado actúa para mantener los niveles normales de azúcar en la sangre mediante una combinación de procesos (glucogénesis, glucogenólisis y gluconeogénesis) que son regulados por varias hormonas, que incluyen la insulina, glucagón, hormonas del crecimiento y determinadas catecolaminas.

Los glúcidos son absorbidos en forma de monosacáridos y parte de estos pasan al hígado a través de la porta. Una vez en la glándula, son polimerizados y dan lugar a la formación de glucógeno (glucogénesis), el que se almacena para cuando se necesite, en tal caso el glucógeno se desdobla y los glúcidos (glucogenólisis) pasan a la sangre nuevamente en forma de glucosa, que es como son utilizados. El glucógeno también se sintetiza a expensas de residuos no nitrogenados de aminoácidos desaminados, esto es la gluconeogénesis, que puede llevarse a cabo con excesos de ácido láctico, glicerina y ácidos grasos.

El hígado requiere de glucosa para impedir la invasión grasa del hepatocito y es muy importante para formar glucuronatos necesarios en su función desintoxicante.

Hígado y lípidos

El hígado tiene gran importancia en el metabolismo de los lípidos, ya que en este se almacena 5 % de la grasa ingerida. Las grasas se degradan en el hígado para formar ácido diacético y betahidroxibutírico, los que se oxidan mediante los hidratos de carbono y pasan como tales a la circulación, provocan acidosis en casos de insuficiencia hepática.

En el hígado se forman fosfolípidos y colesterina, importante esta última en la producción de ácidos biliares, también se producen ésteres que esterifican al colesterol mediante una transferasa hepática.

Por último, aunque los ácidos grasos se depositan como tales, una parte son utilizados en funciones energéticas y metabólicas.

Hígado y metabolismo hidrosalino

La acción del hígado sobre el metabolismo hidrosalino es muy importante, ya que el agua y los electrolitos sufren a nivel hepático un proceso de normotonización; es decir, una vez ingeridos son isoionizados e isotonizados antes de circular. El cloro y el dióxido de carbono se retienen en este durante la noche, lo que constituye una de las causas de la disminución de la diuresis durante el sueño.

Hígado y vitaminas

Todas las vitaminas están vinculadas de alguna forma con el hígado, cuya integridad es necesaria para un normal metabolismo de estas.

La provitamina A se convierte en vitamina A activa en el hígado y en el intestino en virtud de una carotinasa y se almacena en el hígado.

La tiamina (vitamina B1) es absorbida por el hígado, donde se forma la carboxilasa (pirofosfato de tiamina), que interviene activamente en el ciclo de Krebs y favorece los depósitos de grasa en el hígado. La riboflavina (vitamina B2) se deposita en el hígado y se supone que forma las flavoproteínas. La piridoxina (vitamina B6) interviene en la descarboxilación de los aminoácidos en el hígado.

Otro elemento del complejo B, el ácido nicotínico, sufre un proceso de metilación e interviene en los procesos de oxidación y glucólisis, ya que forma parte de la constitución de los fermentos Warburg y Euler. La vitamina B12 se almacena en el hígado y contribuye a la síntesis proteica, eritropoyesis, entre otros.

La vitamina C neutraliza la acción glucogenolítica de la tiroxina.

Síntesis enzimática

El hígado sintetiza la fosfatasa alcalina, globina de bajo peso molecular, y además excreta la producida en los huesos, riñones, entre otros.

Las colinesterasas y las amino transferasas también se producen en el hígado.

Almacenamiento del hierro

La mayor parte del hierro del organismo, excepto la cantidad que tiene la hemoglobina de la sangre, está almacenado en el hígado como ferritina. En la célula hepática existen grandes cantidades de la proteína apoferritina, la que se combina con cantidades de hierro. El sistema apoferritina-ferritina actúa como amortiguador del hierro.

Función antitóxica o desintoxicante

El hígado forma una especie de barrera o filtro que se interpone entre el intestino y el medio interno, junto con el riñón, constituyen los más valiosos mantenedores de la homeostasis o equilibrio de ese medio. Su acción desintoxicante se realiza a través de la conjugación, oxidación, reducción y acetilación, procesos todos que conducen a que el producto resultante sea de menos toxicidad que el original. Así, conjuga sustancias como el indol, escatol y otras, con sulfatos para formar sulfoconjugados no tóxicos y de rápida eliminación por la orina.

Regulación hormonal

Se sabe que el hígado inactiva varias hormonas, tales como la hidrocortisona, dexoxicorticosterona, aldosterona, hormona antidiurética, estrógenos, andrógenos y la tiroxina. Estas hormonas son degradadas y al final conjugadas con el ácido glucurónico y eliminadas por el riñón.

Clasificación de las enfermedades hepáticas

Parenquimatosas

– Hepatitis (víricas, tóxicas, isquémicas e inducidas por fármacos):
  - Aguda.
  - Crónica.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

- Cirrosis:
  - Alcohólica (portal, nutricional y cirrosis de Laennec).
  - Posnecrótica.
  - Hemocromatosis.
  - Tipos raros (enfermedad de Wilson), galactosemia, fibrosis quística del páncreas, deficiencia α-1-antitripsina).
- Enfermedades hepáticas autoinmunitarias:
  - Hepatitis autoinmune.
  - Colangitis esclerosante.
  - Cirrosis biliar primaria.
- Hígado graso no alcohólico:
  - Esteatosis.
  - Esteatohepatitis.
- Infiltrativas:
  - Glucógeno (enfermedad de Von Gierke).
  - Hígado graso y tesaurismosis.
  - Amiloidosis.
  - Linfomas y leucemias.
  - Granulomatosis (idopática, sarcoidosis y tuberculosis).
- Lesiones expansivas:
  - Carcinoma hepatocelular y tumor metastásico.
  - Abscesos (piógeno y amebiano).
  - Quistes (enfermedad poliquística y *equinococcus*).
  - Goma sifilítico.
- Disturbios funcionales relacionados con ictericia (hereditaria o adquirida):
  - Síndrome de Gilbert.
  - Síndrome de Crigler-Najjar.
  - Síndromes de Dubin-Johson y de Rotor.

Hepatobiliares

- Obstrucción biliar extrahepática (cálculos, estenosis o tumor).
- Colangitis y colecistitis.
- Colestasis recurrente benigna.
- Colestasis postoperatoria benigna.

Vasculares

- Congestión pasiva crónica y cirrosis cardiaca.
- Trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari).
- Trombosis de la vena porta.
- Pileflebitis.
- Malformaciones arteriovenosas.
- Enfermedades venooclusivas.

eCIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

82

Colestasis

La ictericia es la manifestación más visible de las enfermedades hepáticas y del tracto biliar, se caracteriza por la coloración amarilla de la piel, mucosas y líquidos orgánicos, debida a su impregnación por bilirrubina, anormalmente aumentada en el plasma (hiperbilirrubinemia). La ictericia por hiperbilirrubinemia directa o conjugada se enmarca dentro de un cuadro de colestasis con aparición de bilirrubina en orina (coluria) y de deposiciones pálidas (hipo o acolia).En Estados Unidos el íctero obstructivo se presenta en 5 de cada 1 000 personas. Bockus refiere 50 % de todas las estadísticas por ictericia y en Cuba, en estudios realizados, es una afección frecuente, aunque son aislados los estudios que abordan el tema desde la perspectiva clínica y epidemiológica.

Concepto

El término colestasis comprende todas las situaciones en las cuales existe un impedimento en el flujo normal de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno, que provoca alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas. Estrictamente, es un proceso bioquímico con un incremento de la fracción hepatobiliar de la fosfatasa alcalina, así como de otros parámetros bioquímicos asociados, como la ganma glutamil transpeptidasa, la 5´ nucleotidasa, ácidos biliares, y colesterol, entre otros. Desde el punto de vista clínico es un conjunto de signos y síntomas (ictericia, prurito, xantelasmas, entre otros) secundario a la acumulación en el plasma de productos normalmente excretados por la bilis tales como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol.

Semiogénesis

Para comprender la semiogénesis de la ictericia es necesario recordar el metabolismo de la bilirrubina (Fig. 82.1). Los hematíes envejecidos que diariamente se desintegran en el sistema reticuloendotelial, constituyen la fuente principal de bilirrubina del organismo (70 % a 80 %); el resto procede de la destrucción dentro de la médula ósea de precursores eritroides y del desdoblamiento de hemoproteinas, como mioglobina y citocromos en los tejidos corporales. De la destrucción de estos hematíes y precursores se libera la hemoglobina, que es desdoblada en hem y globina, esta última es una proteína. El hem por la acción de la hemoxigenasa microsomal se descompone en hierro, porfirina y monóxido de carbono; el hierro es reutilizado por el organismo y la porfirina sufre una serie de transformaciones hasta que se forma la bilirrubina. Esta bilirrubina, que pasa a la sangre y circula unida a una proteína, se llama *bilirrubina no conjugada o indirecta*, es tóxica para el sistema nervioso central cuando alcanza niveles plasmáticos de 15 mg% a 20 mg% y no atraviesa el filtro renal, por lo que no puede eliminarse por la orina.

La bilirrubina no conjugada es captada de la sangre por la célula hepática, donde desempeña una importante función las ligandinas, quienes permiten el paso a los microsomas para que se lleve a cabo la unión con el ácido glucurónico, en presencia de la enzima glucuronil transferasa, lo que resulta en la transformación de la bilirrubina no hidrosoluble o no conjugada en bilirrubina conjugada (monoglucuronato y diglucuronato de bilirrubina), que es la forma en que puede ser excretada por el hígado hacia el intestino. Esta bilirrubina conjugada o directa no es tóxica para el sistema nervioso central y atraviesa el filtro renal, por lo que puede eliminarse por la orina. Una vez llegada al íleon distal o al colon, la bilirrubina conjugada sufre la acción de las beta glucuronidasas de las bacterias intestinales y se transforma en estercobilinógeno, una parte del que se elimina por las heces fecales (80 % a 90 %) y les da color, y otra se reabsorbe y pasa a la sangre, una parte va al hígado, que la elimina de nuevo hacia el intestino, y otra se excreta por el riñón con el nombre de urobilinógeno o estercobilinógeno urinario.

Existen tres mecanismos bien definidos mediante los que puede desarrollarse ictericia, un mecanismo de destrucción excesiva o prematura de hematíes, uno en el que se implica la célula hepática y un tercer mecanismo relacionado con la secreción biliar una vez que la bilirrubina se ha conjugado. La secreción biliar involucra complejos mecanismos que van desde la formación de bilis en el hepatocito, su modificación en los conductillos y conductos biliares hasta su descarga en el intestino. La interferencia de estos mecanismos a cualquier nivel y por diferentes causas, trae como consecuencia una colestasis, término introducido por el anatomopatólogo Hans Popper en 1956. Las alteraciones que esta provoca, independientemente de la etiología, son la disminución del flujo biliar y la acumulación en el hígado con aumento en la sangre de sustancias normalmente excretadas por la bilis.

Clasificación

Las colestasis pueden clasificarse según el tiempo de evolución en agudas y crónicas, así las que evolucionan con un tiempo de evolución menor de seis meses se consideran agudas, y pueden ser recurrentes o no, según aparezcan en forma periódica o repetida, mientras que si persisten en el tiempo más de seis meses se consideran colestasis crónicas.

En ocasiones es posible encontrar anatómicamente una obstrucción al libre flujo de la bilis, acompañada o no de un aumento de las cifras de bilirrubina directa o conjugada sin que se haga objetivo al examen físico la presencia de la ictericia, es en este

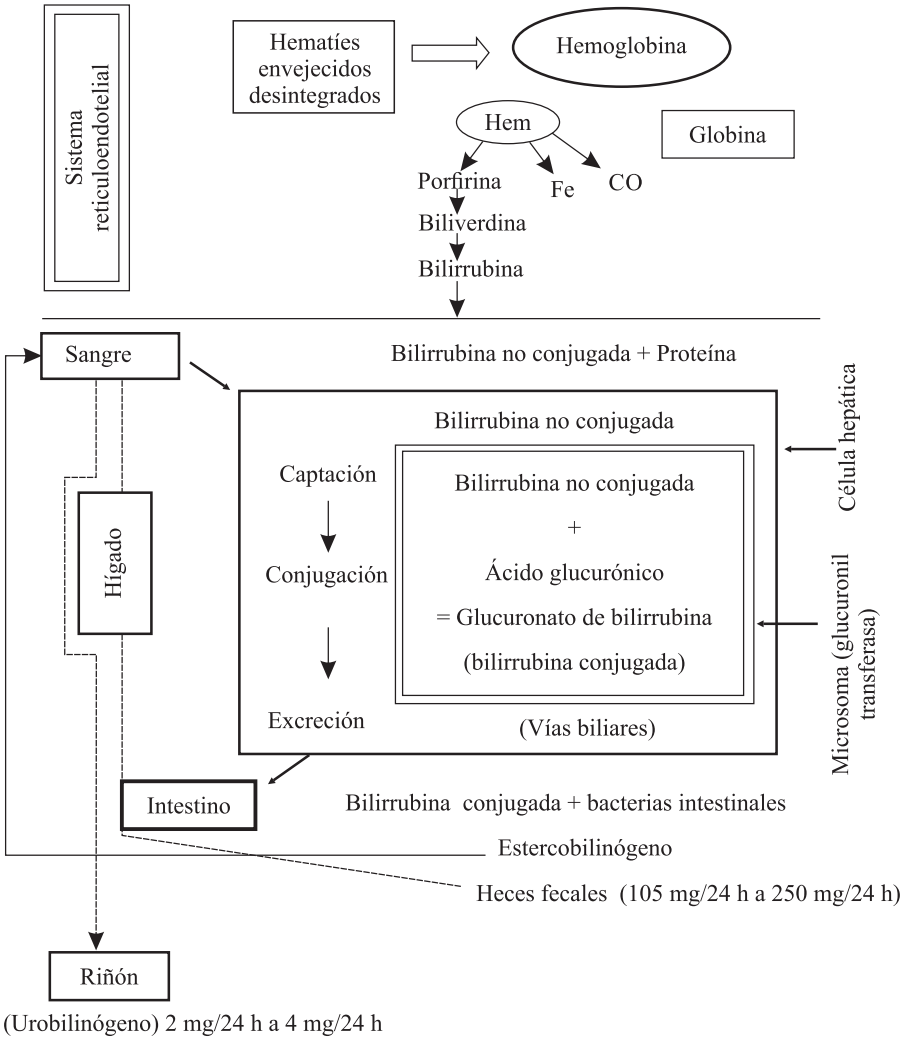


Fig. 82.1. Metabolismo de la bilirrubina.

caso que se utiliza el término de colestasis anictérica, que para algunos autores es también nombrada como íctero latente. En la mayoría de los casos las colestasis son ictéricas.

Por último, desde el punto de vista anatómico y de la localización, así como tipo de lesión, son clasificadas en intrahepáticas o extrahepáticas, se considera colestasis intrahepática la que resulta de alteraciones hepatocelulares, de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos, mientras que la colestasis extrahepática es la originada por alteraciones de los conductos biliares macroscópicos.

La clasificación en colestasis intrahepática y extrahepática es la aceptada universalmente en base a normas de estandarización de la nomenclatura, criterios diagnósticos y pronósticos para las enfermedades del hígado y de la vía biliar, establecidas por la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado en 1994. Constituye la clasificación más práctica, facilitando el diagnóstico, así como la conducta terapéutica, no obstante, debe señalarse que necesariamente existe superposición entre ambos grupos, dado que en algunas enfermedades como la colangitis esclerosante primaria se afecta ambos niveles, y los conductos biliares macroscópicos pueden resultar afectados tanto en su trayecto intrahepático como extrahepático y, por lo tanto, la denominación de extrahepática para este tipo de colestasis no es correcta en sentido estricto. Sin embargo, este reparo puede justificarse por el hecho de que la alteración de los conductos macroscópicos en cualquier parte de su trayecto obedece a mecanismos patogénicos similares y sus efectos sobre el hígado son idénticos.

En conclusión, la simple clasificación de las colestasis en intrahepáticas o extrahepáticas provee un esquema práctico, con importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Las alteraciones de los conductos biliares principales comprenden a los procesos que provocan obstrucción mecánica de estos, tanto extrahepáticos como intrahepáticos.

Etiología

La etiología del síndrome colestásico se resume en:

1. Colestasis intrahepáticas.
   a) Sin obstrucción mecánica: con daño hepatocelular predominante (la mayoría de las enfermedades hepáticas):
      – Hepatopatías agudas:
        - Hepatitis virales A, B, B+D, C y E.
        - Citomegalovirus, síndrome de Ebstein-Barr.
        - Hepatitis por autoinmunidad.
        - Hepatitis isquémicas.
        - Enfermedad congestiva: síndrome de Budd Chiari, valvulopatías e insuficiencia cardiaca.
        - Hepatitis tóxicas.

- Asociadas a infecciones bacterianas, leptospiras, salmonelas.
- Enfermedad hereditaria (enfermedad de Wilson).

– Hepatopatías crónicas:
- Virales: B, C, D, G, citomegalovirus, síndrome de Ebstein-Barr.
- Autoinmune.
- Lesiones primarias de los conductillos biliares intrahepáticos (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria en su estadio inicial).
- Hereditarias (enfermedad de Wilson, déficits de α-1-antitripsina).

b) Sin obstrucción mecánica al paso de bilis y con mínima o nulo daño hepatocelular o lesión histológica:
– Colestasis recurrente del embarazo (colestasis gravídica).
– Alimentación parenteral.
– Colestasis por drogas: estrógenos y esteroides anabólicos.
– Colestasis benigna recurrente.

c) Con obstrucción mecánica al paso de la bilis infiltrativas:
– Infecciosas (tuberculosis, complejo *Mycobacterium avium* intracelular y microabscesos).
– Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis y granulomatosis de Wegener).
– Neoplasias (hepatocarcinoma, metástasis hepáticas y linfomas).

d) Lesiones primarias de los conductillos biliares:
– Cirrosis biliar primaria.
– Colangitis esclerosante.
– Fármacos (eritromicina, clorpromacina, alfametildopa y metimazol).

2. Colestasis extrahepáticas:

a) Obstrucción de los conductos biliares:
– Coledocolitiasis.
– Síndrome Mirizzi.
– Cuerpos extraños.
– Parásitos (áscaris y fasciolas).

b) Enfermedad de los conductos biliares:
– Patología biliar benigna:
- Estenosis de la vía biliar (quirúrgica, traumática e isquémica).
- Sección o ligadura de colédoco o de los conductos hepáticos.
- Úlcera duodenal cicatrizada que toma la papila.

– Patología biliar neoplásica:
- Colangiocarcinoma.
- Carcinoma ampular.
- Cáncer vesicular infiltrante.

– Patología biliar inflamatoria:
- Colangitis esclerosante primaria.
- Colangitis por sida.
- Papilitis y odditis estenosantes.

c) Compresión extrínseca de los conductos biliares:
– Cáncer de páncreas.
– Pancreatitis.
– Linfadenopatías en hilio hepático.
– Diverticulitis yuxtapapilar del duodeno.

Como se puede apreciar son muchas las enfermedades relacionadas con la aparición del trastorno al flujo de bilis, por lo que se ha agrupado la colestasis extrahepática de acuerdo con la lesión sobre los conductos biliares, ya sea obstrucción, enfermedad o compresión extrínseca de estos, dada la elevada frecuencia de patología biliar litiásica en Cuba, una obstrucción de la vía biliar, asociada a la presencia de cálculos en el conducto biliar común, constituye la causa más frecuente a considerar entre las posibilidades diagnósticas, no obstante, tiene particular importancia en las colestasis extrahepáticas las lesiones neoplásicas de páncreas y vía biliar, incluyendo las de la ampolla de Váter.

Por otra parte, las afecciones que generan colestasis a través de una afección intrahepática se han decidido dividir en las que no se acompañan de obstrucción mecánica, las que al mismo tiempo pueden tener o no daño hepatocelular demostrado histológicamente, así como las que evolucionan con obstrucción mecánica al paso de la bilis, sea por infiltración infecciosa, neoplásica o granulomatosa o por lesiones primarias de los conductillos biliares, entre las causas de colestasis intrahepática, siempre se debe tener en cuenta los diagnósticos de cirrosis biliar primaria y colestasis asociada a drogas, por constituir las causas más frecuentes, en la mayoría de las series, las menos frecuentes son las que se observan en contextos clínicos específicos (embarazo, hepatitis alcohólica o viral), que la mayoría de las veces no representan problemas diagnósticos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la colestasis se deben a:

– Ausencia de bilis en el intestino: al no formarse estercobilinógeno, está ausente en las heces fecales, por lo que el color de estas es blanco masilla (acolia), tampoco se puede formar urobilinógeno, que está ausente en la orina, hay falta de bilis en el líquido duodenal, y defecto en la absorción de las grasas (esteatorrea).
– Ingurgitación biliar: la bilis que no puede excretarse, llena y distiende las vías biliares extrahepáticas e intrahepáticas, la distensión extrahepática afecta la vesícula, la que se distiende y se torna palpable cuando es elástica y el obstáculo se encuentra situado por debajo de la desembocadura del cístico. La ingurgitación biliar provoca hepatomegalia.
– Paso de los componentes biliares a la sangre: cuando la tensión dentro del árbol biliar es suficiente para contrarrestar la secreción hepática, los hepatocitos dejan de verter la bilis en los conductos biliares y sus componentes forzosamente refluyen a la sangre, directamente o por vía linfática, aparece la hiperbilirrubinemia conjugada o directa en la sangre, la bilirrubina pasa a la orina y la tiñe intensamente de color rojo vino, y la ictericia se hace manifiesta, con un tinte verdoso por la biliverdina.

Las palabras coluria, acoluria, hipocolia, y acolia se forman con la palabra griega *cole*, que significa bilis, es decir, que el real significado de estos términos es:

– Coluria: presencia de bilis (bilirrubina) en orina.
– Acoluria: ausencia de bilis en orina.
– Hipocolia: disminución de bilis (estercobilinógeno) en las heces fecales.
– Acolia: ausencia de bilis en las heces fecales.

Además de la presencia de ictericia, coluria, hipocolia o acolia, es posible observar otras manifestaciones como el prurito, síntoma frecuente independientemente de la causa de la colestasis, el que puede ser generalizado o localizarse fundamentalmente en las palmas de las manos y plantas de los pies, de intensidad variable, desde mínima cuando no interfiere con las actividades normales a moderada cuando provoca alteración del sueño y hasta severa cuando es invalidante. Es posible apreciar síntomas circulatorios como la bradicardia, de tipo sinusal, atribuida a las sales biliares o a la colina e hipotensión arterial y síntomas nerviosos como insomnio y astenia. Cuando la colestasis se prolonga en su evolución, aparecen los síntomas secundarios a la malabsorción de determinados nutrientes debido a la falta de los ácidos biliares, que son necesarios para que ocurra de forma adecuada la digestión y a la esteatorrea, se añaden pérdida de

peso y déficit de absorción de vitaminas liposolubles, así la ausencia de vitamina A se manifiesta con la consecuente ceguera nocturna o hemeralopía y xantopsia o visión amarilla de los objetos, el déficit de vitamina D se expresa a través de osteomalacia, osteoporosis y fracturas patológicas, aparecen manifestaciones de neuromielopatías con hiporreflexia y ataxia consecutivas al déficit de vitamina E, aunque estas son más frecuentes en el niño, es posible también hallar trastornos de la coagulación secundarios a la malabsorción de la vitamina K.

Si se tiene en cuenta que las colestasis obedecen a un número importante de enfermedades, se infiere que en muchos casos, estan presentes las manifestaciones que dependen de la causa que origina el síndrome, de este modo es posible ver concomitando junto a la ictericia, fiebre elevada con escalofríos, en las colangitis, los xantomas en los casos con diagnóstico de cirrosis biliar primaria, el eritema nudoso en la enfermedad por micobacterias, sífilis o sarcoidosis, las linfadenopatías en el linfoma, sarcoidosis, la presencia de dolor en el hemiabdomen superior en la patología biliopancreática, vesícula biliar distendida e indolora o signo de Curvoisier-Terrier (obstrucción distal de la vía biliar por procesos tumorales como el carcinoma de la cabeza del páncreas), palpación de vesícula dolorosa (colestasis extrahepática de probable origen litiásico), signos de encefalopatía (fallo hepático) y anillo de Kayser-Fleisher (enfermedad de Wilson).

Exámenes complementarios

Laboratorio

Transaminasas

Pueden comportarse en dependencia de la etiología, estar normales, ligeramente aumentadas o muy aumentadas como es el caso de las colestasis aguda por enclavamiento de un cálculo en el colédoco, pero de forma transitoria, disminuyendo marcadamente dentro de 24 h o 48 h.

Bilirrubina

Se produce un ascenso de la bilirrubina total, pero a expensas del incremento de la fracción conjugada, esta elevación de la bilirrubina es variable y puede estar ausente. Si el flujo biliar cesa en forma completa las cifras de bilirrubina se estabilizan en una meseta entre 20 mg/dL a 30 mg/dL. Si las cifras exceden dicho valor debe sospecharse compromiso en la función renal o hemólisis asociada.

Fosfatasa alcalina

Está distribuida en el organismo en las membranas canaliculares de los hepatocitos, hueso, riñón, intestino y placenta y algunos tumores pueden también secretarla. En adultos sanos las fracciones que se encuentran en el plasma son fundamentalmente la ósea, la hepática y en menor escala la intestinal. Su ascenso en las enfermedades hepatobiliares no guarda relación con la disminución de la excreción de esta enzima por la bilis, sino un aumento de su síntesis hepática y su pasaje hacia la sangre, por lo que puede elevarse antes de la aparición de la ictericia en procesos intrahepáticos y extrahepáticos que afectan la función excretora del hígado. Un gran ascenso de fosfatasa alcalina (mayor que ocho veces el valor normal) sugiere infiltración hepática difusa o lesiones ocupantes de espacio en el parénquima.

Ganma glutamil transpeptidasa

Se eleva en enfermedades hepatobiliares en forma paralela a la fosfatasa alacalina superando el triple de los valores normales, pero es de mayor sensibilidad que esta; también aumenta en casos de inducción de la actividad del citocromo P-450 por alcohol o drogas. Un aumento de la ganma glutamil transpeptidasa sugiere el origen hepático de una fosfatasa alcalina elevada ya que la ganma glutamil transpeptidasa no aumenta en pacientes con enfermedad ósea.

El aumento de la concentración total de bilirrubina, a expensas de la fracción directa o conjugada, junto a la elevación de la fosfatasa alcalina y de la ganma glutamil transpeptidasa, con transaminasas (enzimas de citólisis) normales, constituye el patrón enzimático de colestasis.

Colesterol

Puede encontrarse aumentado a consecuencia de la obstrucción biliar que lo retiene y refluye a la sangre.

Tiempo de protrombina

Se prolonga tanto en las colestasis intrahepáticas por hepatitis (déficit de síntesis) como en las obstrucciones (déficit de absorción de vitamina K).

Otros estudios de laboratorio

Hemograma

Pueden mostrar anemia en procesos de origen tumoral y leucocitosis en los infecciosos, con aumento de los polimorfonucleares neutrófilos en los bacterianos o eosinofilia en los de origen parasitario.

Amilasa

Puede producirse aumento en los procesos de origen pancreático, como pancreatitis agudas y crónicas, así como cáncer de páncreas.

La positividad de otras pruebas ayuda al diagnóstico etiológico como, por ejemplo, los marcadores serológicos y la identificación de viremia por los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. La detección de marcadores tumorales elevados en suero, como la alfafetoproteína o el antígeno CA 19-9, indica la posibilidad de que la causa sea un hepatocarcinoma o un tumor de páncreas. La sospecha de cirrosis biliar primaria se confirma por la positividad de los autoanticuerpos antimitocondriales y valores elevados de IgM, si bien algunos casos pueden ser seronegativos en estadios avanzados.

El concepto *colestasis disociada* hace referencia a los casos en que se encuentre una elevación de fosfatasa alcalina y ganma glutamil transpeptidasa sin elevación significativa de la bilirrubina.

Imagenología

Ultrasonografía

El examen ecográfico del árbol biliar es el método por imágenes más rápido, menos invasivo y de bajo costo, utilizado para el diagnóstico de colestasis, definiendo su localización intrahepática o extrahepática en más de 90 % de los casos. Permite definir la dilatación del árbol biliar presente en las colestasis extrahepática en dependencia del momento en que se efectúe el estudio ecográfico.

El diámetro normal del colédoco oscila entre 2 mm y 8 mm, se considera que está dilatado cuando excede los 8 mm, sin embargo, un diámetro entre 5 mm y 8 mm debe ser considerado sospechoso. Cuando existe dilatación del colédoco, y más aún cuando se dilatan los conductos hepáticos, se suele ver el signo de "doble canal" o en "escopeta de doble cañón", que se debe a la imagen de la vía biliar dilatada que discurre en forma paralela por delante de la porta y de las ramas portales, y la visualización ecográfica de estas dos estructuras paralelas da origen a la nomenclatura de este signo. Si la obstrucción es parcial, no es común observar la vía biliar intrahepática dilatada, pero si está presente es un signo específico de obstrucción biliar.

La ultrasonografía también orienta sobre la topografía de la obstrucción y puede, en algunos casos, efectuar el diagnóstico

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

etiológico. Una dilatación de ambos hepáticos con dilatación de la vía biliar intrahepática en ambos lóbulos, con un hepatocolédoco de calibre normal y una vesícula biliar no dilatada, indica una obstrucción en la bifurcación de los conductos hepáticos. Una dilatación de la vía biliar intrahepática en un solo lóbulo orienta a una obstrucción a nivel del conducto hepático correspondiente. La dilatación de la vía biliar intrahepática, de los hepáticos y del hepatocolédoco, con dilatación de la vesícula biliar es un signo presuntivo de obstrucción completa del colédoco distal.

Si el paciente es examinado precozmente luego de un episodio de cólico biliar, probablemente la vía biliar intrahepática no esté dilatada. La intensidad, duración y la naturaleza de la obstrucción son factores determinantes de falsos negativos. Si la obstrucción persiste más de siete días y la bilirrubina está por encima de 4 mg% se reduce notablemente la proporción de exámenes falsos negativos. Este porcentaje es prácticamente cero en casos de colestasis extrahepáticas prolongadas.

La presencia de tumores de la cabeza del páncreas, la dilatación y las características del conducto de Wirsung (regular en el carcinoma y en la obstrucción litiásica de la papila e irregular en la pancreatitis crónica), los seudoquistes y las calcificaciones en las pancreatitis crónicas, pueden ser definidos. Los ampulomas y los tumores de colédoco son pobremente visualizados por el ultrasonido convencional transparietal, pero son accesibles al diagnóstico mediante la *ecografía endoscópica (ecoendoscopia)*. La presencia de ascitis, imágenes nodulares sólidas y quísticas, aumento de la ecogenicidaddel parénquima hepático, ascitis, esplenomeglia y signos indirectos de hipertensión portal pueden también ser detectadas por la ultrasonografía.

La ultrasonografía es el mejor método de examen inicial para el paciente con colestasis debido a su sensibilidad y especificidad para diferenciar una colestasis intrahepática de una extrahepática, su inocuidad y rapidez, el bajo costo operativo y la facilidad que brinda de poder repetir el estudio cuantas veces sea necesario. Esto explica su utilización universal como primer método de *screening* en el síndrome colestático.

Ecografía endoscópica

Combina la endoscopia y la ecografía en un solo instrumento evitando los factores que limitan a la ecografía convencional como la interposición de gas o la obesidad. No es un método necesario para el diagnóstico de colestasis extrahepática, pero aporta gran información sobre la etiología de las obstrucciones de la región periampular, adenopatías del hilio hepático y peripancreáticas con mayor sensibilidad que la ultrasonografía convencional.

Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada ofrece similar información que la ultrasonografía sobre el hígado, páncreas, la presencia de ascitis, esteatosis hepática, entre otras. Su capacidad diagnóstica es menor que la ultrasonografía en detectar cálculos, barro biliar o lesiones mucosas de la vesícula biliar. Debido al mayor costo, su utilización en el diagnóstico diferencial de las colestasis se reserva para los casos en que la ultrasonografía es insuficiente para establecerlo.

Colangiorresonancia

La colangiografía por resonancia magnética, permite una excelente evaluación de la patología de la vía biliar, este estudio desplazó a la colangiografía endoscópica y a la transparietohepática para los fines de diagnóstico en las colestasis. Permite, de manera no invasiva, al igual que las colangiografías evaluar vía biliar intrahepática y extrahepática y también, al igual que la colangipancreatografía transduodenoscópica, visualizar la zona papilar brindando, además, información sobre el conducto pancreático principal.

Diagnóstico

A partir de la presencia de síntomas como ictericia de tonalidad verdínica, coluria o acolia, en un paciente, es preciso iniciar una estrategia diagnóstica que debe comenzar por un interrogatorio mediante el que se indaga acerca de antecedentes personales de interés como tratamientos farmacológicos previos, uso de hierbas medicinales, factores de riesgo (pinchazo accidental, relaciones sexuales, tatuajes, contacto con pacientes ictéricos, transfusiones) para hepatitis virales, los antecedentes de tóxicos como alcohol o el consumo intravenoso de drogas y medicamentos, algunas situaciones particulares orientadores como la edad del paciente, teniendo en cuenta que la colestasis por drogas es más frecuente en ancianos, la colestasis intrahepática del embarazo se presenta habitualmente en el tercer trimestre, en los adolescentes y adultos jóvenes las hepatitis virales son el primer diagnóstico a tener en cuenta, aunque la colestasis por anticonceptivos puede ser también responsable a estas edades. En mujeres de mediana edad debe sospecharse la cirrosis biliar primaria y en hombres la colangitis esclerosante primaria, más aún si se acompañan de enfermedad inflamatoria intestinal.

Debe realizarse una analítica sanguínea en la que se precisa la alteración de las pruebas que constituyen el patrón de colestasis (bilirrubina, gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina), además de la valoración de las transaminasas alanina amino transferasa y aspartato amino transferasa.

El laboratorio y los síntomas y signos que comparten las diferentes causas de colestasis hacen que el diagnóstico de colestasis sea relativamente fácil, pero no son suficientes para efectuar el diagnóstico diferencial entre colestasis intrahepática y extrahepática. Para esto es necesaria la utilización de exámenes complementarios por imágenes. La ultrasonografía y la tomografía axial computarizada son los métodos no invasivos utilizados con más frecuencia, y en la mayoría de los casos son suficientes para efectuar el diagnóstico diferencial entre una colestasis intrahepática o extrahepática, en esta última la vía biliar principal extrahepática está dilatada.

Cuando se sospecha un origen intrahepático, otros análisis de sangre específicos confirman la existencia de una hepatitis viral o indican la posible presencia de enfermedades menos frecuentes como la cirrosis biliar primaria, para lo que se requiere la utilización de marcadores de autoinmunidad específicos, en particular, la presencia de anticuerpos antimitocondriales. Si el origen de la colestasis no es claro o se sospecha la presencia de una enfermedad hepática subyacente, la realización de una biopsia hepática se plantea una vez descartada la obstrucción de la vía biliar. La biopsia es también de utilidad para cuantificar el daño hepático en enfermedades como la cirrosis biliar primaria.

En ocasiones es necesario efectuar una colangiografía magnética, una colangiografía retrógrada endoscópica o una ecoendoscopia, para saber con certeza la causa de la obstrucción en la vía biliar principal.

Evolución y pronóstico

El pronóstico de las colestasis depende de la causa que la condiciona, se considera que además de las consecuencias *per se*, dadas por la malabsorción, el efecto más importante es su repercusión en la función hepática lo que depende del grado y la duración de la colestasis, de forma que cuando esta es prolongada se desarrolla cirrosis biliar con todas las complicaciones típicas. En los estadios finales de las colestasis crónicas ocurre intensa fibrosis portal y periportal, con tabiques fibrosos que tienden a unirse, reduciendo el tamaño de los lóbulos hepáticos y alterando la arquitectura normal del hígado. Estos tabiques portoportales o portocentrales suelen ser muy anchos y muestran proliferación ductal e infiltración por células mononucleares características.

En las obstrucciones biliares completas de etiología maligna (cáncer de cabeza de páncreas), puede apreciarse cierto grado

de regeneración nodular hepatocelular, pero es muy rara la evolución a cirrosis porque sobreviene antes la muerte del paciente. La cirrosis biliar secundaria es consecuencia de las obstrucciones biliares parciales prolongadas y se ha descrito asociada a litiasis con obstrucción mantenida o infectada de la vía biliar, estenosis, atresia y colangitis esclerosante. Causas más raras pueden ser la fibrosis quística en adolescentes, con obstrucción de los conductos biliares por bilis espesa o incluso solidificada, la colestasis familiar en niños, incluyendo la enfermedad de Byler o la ductopenia por tratamiento con clorpromazina.

En la cirrosis biliar el hígado suele aparecer de mayor tamaño que en las cirrosis de otras etiologías y tiene un color verdoso característico. Los márgenes de los nódulos de regeneración tienden a ser nítidos, en vez de presentar un contorno irregular en sacabocados. Si el proceso obstructivo de la vía biliar se resuelve, tanto la colestasis como la fibrosis periportal, remiten de forma lenta y progresiva; los cambios son menos aparentes cuando se han establecido por completo las lesiones morfológicas de cirrosis.

Cuando el proceso obstructivo es agudo y puede ser resuelto de forma rápida mediante tratamiento médico o quirúrgico, ocurre una evolución más o menos favorable de la lesión hepática o de la hepatitis reactiva, en dependencia del origen de la obstrucción, que depende de la integridad previa del parénquima hepático, aunque por lo general evoluciona sin dejar secuelas en la función de esta glándula.

Tratamiento

Tratamiento de la causa

El tratamiento de la colestasis como el de todo síndrome va encaminado al tratamiento de la causa que lo condiciona.En el paciente con una obstrucción del árbol biliar el tratamiento en general tiene por finalidad eliminar la causa mecánica de la obstrucción. El desarrollo de la videoendoscopia en Cuba, permite que sean tenidos en cuenta los abordajes intervencionistas, endoscópicos o radiológicos disponibles como la esfinterotomía, la dilatación de estenosis focales con balón y la colocación de catéteres de drenajes o *stents*. La alternativa a estos enfoques es el tratamiento quirúrgico convencional, cuya técnica debe ser seleccionada por el cirujano en dependencia de la etiología de la lesión y su localización.

En la enfermedad hepática colestásica el tratamiento óptimo debe estar dirigido a la etiología subyacente, por ejemplo, abandono del alcohol, eliminación de fármacos hepatotóxicos, tratamiento antiviral, flebotomía en las hemocromatosis, quelación de cobre en los casos de enfermedad de Wilson. En el caso de la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, ver su tratamiento en el “Capítulo 85. Hepatitis autoinmune”.

Tratamiento de las complicaciones

El tratamiento de las complicaciones asociadas incluye la prevención y corrección del prurito, la enfermedad ósea metabólica, la malabsorción, el déficit de vitaminas liposolubles, la hipercolesterolemia y los xantomas.

El prurito leve puede responder al tratamiento con colestiramina de 4 g a 16 g diarios por vía oral esta resina de intercambio aniónico, secuestra las sales biliares intestinales e inespecíficamente sustancias pruritógenas que son eliminadas con las heces, interrumpiendo su circulación enterohepática. Sus principales efectos secundarios son estreñimiento, malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles e interferencia con la absorción de digoxina, warfarina, propranolol, tiazidas y tiroxina, por lo que estos medicamentos deben ser administrados 1 h antes o 4 h después de la colestiramina. La rifampicina es un enzimoinductor, aumenta la sulfoxidación de los ácidos biliares y, por tanto, su eliminación renal, aumenta el metabolismo de sustancias pruritogénicas, compite con los ácidos biliares por la captación hepática y minimiza la toxicidad de los ácidos biliares sobre el hepatocito, produce mejoría del prurito de la colestasis a dosis de 300 mg/día a 600 mg/día en adultos, por lo que se considera el fármaco de elección en los pacientes que no responden a la colestiramina, si bien es necesaria una monitorización de las pruebas de función hepática durante su uso. Pueden ser utilizados los antihistamínicos aprovechando su efecto sedante, para mejorar el prurito nocturno. Los antagonistas opioides como la naloxona intravenosa (0,2 µg/kg/min por 24 h), el nalmefene oral (60 mg/día a 120 mg/día) y la naltrexona oral (50 mg/día) también se usan para aliviar el prurito de la colestasis.

Nuevas esperanzas se abren con el empleo de la fototerapia con luz ultravioleta, plasmaféresis de gran volumen, el dispositivo MARS *(Molecular Absortion and Recirculating System)* y andrógenos como la metiltestosterona, la eficacia de estas modalidades terapéuticas es dudosa y no se recomiendan para el prurito, que no responde a los fármacos convencionales, así como el ondansetrón, un antagonista serotoninérgico 5-HT3, del mismo modo el trasplante hepático está indicado en los casos de prurito incapacitante, que no responden a otras medidas, provoca una rápida resolución del prurito y cura la enfermedad subyacente.

Si aparece esteatorrea se deben restringir las grasas de la dieta a 30 g/día o 40 g/día. En caso de desnutrición y pérdida de peso, se debe administrar suplementos con triglicéridos de cadena media, que no necesitan sales biliares para su absorción. Debe tratarse la osteopenia y restituirse las vitaminas liposolubles mediante aporte de las mismas, así como minerales:

- Vitamina A: 50 000 U cada 15 días, monitorizando periódicamente sus niveles para prevenir la hipervitaminosis A.
- Calcio (1 500 mg/día) y vitamina D (266 µg de 25-hidroxi-colecalciferol cada una o dos semanas). Es necesario una monitorización cuidadosa para comprobar la eficacia del tratamiento y para prevenir la sobredosificación de vitamina D que provoca hipercalcemia e hipercalciuria.
- Vitamina E: 100 U/día, 200 U/día y 400 U/día en pacientes con signos o síntomas neurológicos de etiología incierta.
- Vitamina K: 10 mg/día por tres días, si el tiempo de protrombina es prolongado hasta su corrección, después, suplementos crónicos vía oral: 5 mg/día a 10 mg/día o subcutáneos 10 mg/mes.

La osteopenia debe ser tratada con ejercicio regular, exposición moderada a la luz solar, ingerir alimentos ricos en calcio y evitar el tabaco. Si la osteoporosis es evidente, se aconseja tratamiento con bifosfonatos. La administración cíclica de etidronato (400 mg/día durante dos semanas) en periodos de tres meses durante dos años, evita la pérdida de masa ósea en estas pacientes. Recientemente, el alendronato, a dosis de semanales de 70 mg durante dos años ha mostrado muy buenos resultados. La osteoporosis severa es indicación de trasplante hepático, incluso en ausencia de fallo hepático. Aunque la osteoporosis puede aumentar durante los primeros seis meses pos trasplante, mejora después de forma considerable.

La hipercolesterolemia superior a 500 mg/día, es frecuente en la cirrosis biliar primaria, sin embargo, la ateroesclerosis precoz es poco frecuente. La dieta y la colestiramina son inefectivas para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Dado el potencial hepatotóxico de muchos agentes hipolipemiantes y la falta de secuelas clínicas significativas de la hipercolesterolemia, debe considerarse su empleo en pacientes con colestasis que desarrollan complicaciones como xantomas dolorosos, y no de forma rutinaria. La plasmaféresis puede ser necesaria en pacientes con colesterol sérico mayor a 1 000 mg/día.

Los pacientes con enfermedades colestásicas avanzadas, en estadio cirrótico, pueden desarrollar síntomas y signos de fallo hepático, como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática y sangrado por varices esofágicas. El tratamiento es similar al empleado en otras etiologías de fallo hepático.

83

Hepatitis

El término hepatitis significa inflamación del hígado; proceso en cuyo surgimiento, están implicadas numerosas causas, las que se han agrupado en estas categorías:

– De origen infeccioso:
  - Virus hepatotropos específicos: virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis D, virus de la hepatitis E y otros virus recién descubiertos.
  - Virus de afectación sistémica: virus de Epstein Barr, citomegalovirus, rubéola, sarampión, herpesvirus, echovirus y adenovirus.
  - Bacterianas y afines: leptospirosis, brucelosis, salmonelosis graves, parásitos, cuadros sépticos en general. Para este grupo se ha utilizado el término de hepatitis reactivas.
– De origen no infeccioso:
  - Medicamentos: paracetamol, halotano, isoniacida, tetraciclinas, ácido retinoico, antidepresivos, estolato de eritromicina, acetaminofeno, inmunomoduladores, cloropromacina, hidantoínas, butazolidonas, anticonvulsivos y ripampicina. Recientemente se ha añadido a esta larga lista la amoxicilina-clavulánico, de amplio empleo en pediatría. Los datos actuales apoyan la teoría de que la inducción de la hepatitis se debe a una idiosincrasia inmunológica mediada por los antígenos de HLA de clase II.
  - Toxinas naturales y venenos: Amanita phalloides y muscarides, fósforo, arsénico, tetracloruro de carbono y tetracloretanos.
  - En la evolución de enfermedades de otros órganos: celiaquía, enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, colagenosis, sida y fibrosis quística.
  - Estadio inicial de enfermedades hepáticas metabólicas: glucogenosis, fructosemia, galactosemia, enfermedad de Wilson, tirosinemia y síndrome de Reye.
  - Por último, el capítulo de enfermedades de causa no conocida, en el que se incluyen las hepatitis autoinmunes, consecuencia de la acción nociva del propio sistema inmune al propio hígado, y la hepatitis criptogenética (sin causa conocida) propiamente dicha.

Sin embargo cuando se utiliza el término de "hepatitis aguda" se hace mención a las hepatopatías causadas por virus hepatotropos específicos. Las últimas dos décadas, han sido testigos de una explosión de conocimientos acerca de la hepatitis vírica, un importante problema, que afecta a varios cientos de millones de personas en todo el mundo causando una morbilidad y mortalidad considerable en la población humana, tanto por una infección aguda como por las secuelas crónicas, que incluyen, en al menos tres de los tipos de agentes infectantes, la hepatitis crónica, la cirrosis y el cáncer hepático primario, una de las diez más frecuentes en todo el mundo.

Hepatitis viral aguda

Concepto

La hepatitis viral aguda es una enfermedad infecciosa del hígado caracterizada por inflamación y necrosis hepatocelular. Aunque existen diferencias en el periodo de incubación, la evolución, y principalmente la presencia de antígenos víricos en sangre y anticuerpos dirigidos frente a estos, el cuadro clínico y las lesiones histológicas de las infecciones agudas causadas por los distintos virus hepatotropos, son prácticamente idénticos.

Etiología

Hasta la actualidad se han reconocido y caracterizado minuciosamente en humanos cinco diferentes virus de hepatitis, estos son los llamados virus hepatotropos, teniendo en cuenta que tienen un tropismo especial por el tejido hepático y la lesión que provocan en otros órganos es secundaria a la de la glándula hepática. Se han nombrado utilizando letras del alfabeto, por lo que se identifican como virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis D y el virus de la hepatitis E.

Del mismo modo se han identificado muy relacionados a enfermedad hepática, a infección por agentes ya mencionados, o compartiendo diferentes formas de trasmisión, otros agentes que si bien su diagnóstico serológico o patogenicidad no se ha demostrado, ya comienzan a tenerse en cuenta en la etiolopatogenia de algunas hepatitis virales, en este grupo se encuentra el virus TT un *Circinoviridae*, cuyo título elevado en el tejido hepático en mayor proporción que en el plasma, ha hecho plantear que constituya otro agente hepatotropo, aunque no se ha demostrado afectación humoral ni histológica en los pacientes que lo portan, lo mismo ocurre con los agentes G, un *Ortomixoviridae* y GB relacionado a los *Flaviviridae* o *Pestiviridae* asociado a una forma de trasmisión parenteral; el virus F (virus de Toga) un virus estructuralmente parecido al A y el E pero con material genético ADN, no clasificado, así como los virus SANBAN, YONBAN, TLMV y SEN V, todos aislados con genoma ADN, algunos relacionados al virus TT.

Se expone algunas características de los principales agentes de esta enfermedad, se hace énfasis en su género o familia, vía de trasmisión y características generales (Tabla 83.1).

Tabla 83.1. Algunas características de los virus hepatotropos

Virus	Familia/género	Vía de transmisión	Características
Hepatitis tipo A	*Picornaviridae Heparnavirus*	Oro-fecal, sexual (oro-anal)	Simetría icosahédrica, genoma de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, desnudo, distribución mundial, un solo tipo antigénico o serotipo pero múltiples genotipos
Hepatitis tipo B	*Hepadnaviridae Hepadnavirus*	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Simetría icosahédrica, genoma de ADN doble cadena, envuelto, distribución mundial, seis subtipos diferentes
Hepatitis tipo C	*Flaviviridae Hepacavirus*	Parenteral, sanguínea perinatal, sexual, percutánea	Simetría icosahédrica, genoma de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, envuelto, distribución mundial, siete genotipos y 67 subtipos. Prevalencia en Cuba de 0,7 %
Hepatitis tipo D	Satélites	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Esférico, 35 nm a 37 nm de diámetro, genoma de ARN circular de cadena sencilla, virus defectuoso, para infectar requiere una envoltura de HbsAg, distribución mundial, un solo tipo antigénico
Hepatitis tipo E	*Caliciviridae*	Oro-fecal, sexual (oro-anal)	Esférico con espículas y proyecciones, 27 nm a 34 nm de diámetro, genoma de ARN de cadena sencilla 7,5 Kb

Epidemiología

Antes de que se dispusiera de pruebas serológicas para la identificación de los virus de la hepatitis, todas las hepatitis vírales eran etiquetadas como "infecciosas" o "séricas". Sin embargo, existe superposición en los modos de transmisión y no es posible distinguir con claridad los diferentes tipos de hepatitis viral, basándose únicamente en características clínicas o epidemiológicas. La forma más segura de diferenciar los distintos tipos de hepatitis se basan en pruebas serológicas específicas.

El virus de la hepatitis A, es la causa más frecuente de hepatitis viral en todo el mundo. Se estima que 1,5 millones de casos clínicos de hepatitis A ocurren cada año. La infección por el virus de la hepatitis A está estrechamente relacionado con el nivel socioeconómico. Su distribución es universal, con grandes variaciones geográficas, existen zonas de alta, mediana y baja endemicidad. En las zonas de alta endemicidad, la infección se adquiere en la primera infancia, es habitualmente asintomática, por lo que la prevalencia de anticuerpos en la edad adulta supera el 90 %. En las zonas de baja endemicidad, la enfermedad ocurre principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, principalmente en grupos de riesgo, se presenta como enfermedad clínica evidente y de mayor severidad. Es la variante de menor gravedad, su mortalidad es muy baja, solo 1/1000 es fulminante y nunca evoluciona hacia la cronicidad. Tiene un periodo de incubación corto de 15 a 45 días, con una media de 30 días; en la mitad de este periodo ocurre la infectividad máxima; la que continua algunos días después del inicio de la ictericia, y coincide con la presencia del virus en la heces fecales, por lo que su transmisión, casi siempre es por vía fecal-oral asociada a la pobre higiene y al hacinamiento; la transmisión por vía parenteral es excepcional. Existe un solo tipo de antígeno del virus, por lo que la primoinfección confiere una inmunidad que se considera que dura toda la vida. No se han identificado portadores crónicos del virus de la hepatitis A, la infección se transmite solo a partir de personas con infección aguda.

La infección causada por el *virus de la hepatitis B,* afecta a millones de personas en todo el mundo, actualmente existen más de 2 000 millones de personas que se han infectado con el virus de la hepatitis B, de las que alrededor de 350 millones permanecen infectados crónicamente y se convierten en portadores del virus, cada año hay alrededor de 4 millones de infecciones agudas por el virus de la hepatitis B, lo que reporta el 1 % de cuadros graves en los pacientes que afecta, y una evolución a la cronicidad que puede causar del 1 % al 5 %, hasta 10 % en inmunodeprimidos, además, cada año 1 millón de personas en el mundo mueren por hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma a causa del virus de la hepatitis B. La infección por el virus B tiene un periodo de incubación mucho más largo 30 a 180 días (media de 60 a 90 días). Su único reservorio y fuente de infección es el hombre, no existe otro tipo de fuente de infección en la naturaleza.

La principal vía de contagio es a través de sangre infectada con el virus, la presencia en semen, saliva y secreciones vaginales hace que el contagio por vía sexual sea frecuente (30 %). También se ha aislado en lágrimas, orina, heces, sudor, leche materna y otros líquidos orgánicos determinado dos patrones de transmisión:

- Transmisión horizontal: incluye la forma de trasmisión percutánea, que contiene diferentes modalidades como el contacto con sangre o productos sanguíneos, agujas contaminadas, jeringuillas, instrumentos, hemodiálisis, abuso de drogas intravenosas, cirugía oral, tatuajes, perforaciones (piercing) y acupuntura. Así como el contacto íntimo o sexual.
- Transmisión vertical o perinatal: surge cuando una mujer gestante se infecta de hepatitis B aguda o cuando una mujer portadora crónica queda embarazada. En el primer caso, la posibilidad de que la madre transmita al hijo la infección depende del momento del embarazo en que la adquirió (el 60 % a 70 % de los recién nacidos se infectan cuando la madre sufrió la enfermedad en el tercer trimestre, y es menor que 7,25 %, cuando ocurre en el primer o segundo trimestre). Si la madre es portadora, la positividad del HBeAg determina una posibilidad de infección del 100 % para el niño, mientras que solo es de 20 % cuando es el HBsAg el único positivo. La vía de transmisión sugerida en ambos casos es perinatal.

En el 2000 la Organización Mundial de la Salud estimó en 170 millones la prevalencia de la infección por *virus de la hepatitis C*, para el 2004 esta prevalencia fue estimada en 130 millones de infectados en todo el mundo, por lo que se estima que su incidencia viene en descenso, no obstante, es responsable del 27 % de cirrosis y del 25 % de los hepatocarcinomas. La prevalencia de la infección no es homogénea entre las distintas áreas geográficas, sino que hay zonas como Egipto donde la supera el 22 % de la población, mientras que en otras, como ocurre en los países occidentales y en Cuba, la prevalencia se sitúa entre el 1 % y el 3 %. No obstante, estos datos de prevalencia no son fieles, ya que son estimados por tamizajes en bancos de sangre, lo que puede subestimar la prevalencia real del virus, al ser los donantes una población muy seleccionada. Por las pruebas de *screening* en banco de sangre se sabe que muchos casos de hepatitis C se adquieren en la comunidad, y no solo por una transfusión de sangre. De este modo se reconocen como vías de transmisión *la vía parenteral* (es la principal) incluye la postransfusional, hemodiálisis, riesgo ocupacional, que es mayor en trabajadores sanitarios, de laboratorio y atención directa al paciente; receptores de transplante, ya sea por infección previa parenteral en algunos países, así como la adquirida en la comunidad por exposición percutánea inaparente, utilización de instrumentos no estéril en procesos como tatuaje. *La vía no parenteral* incluye la transmisión sexual demostrada, aunque la eficiencia es escasa y mucho menos que para el virus de la hepatitis B; la transmisión

intrafamiliar que reporta una prevalencia mayor en los contactos familiares no sexuales que en la población normal, y por último la transmisión vertical demostrada en hijos de madres con elevados niveles de viremia, durante la vida intrauterina; otras rutas de transmisión perinatal son teóricamente posibles incluyendo la posible adquisición en el canal del parto o la leche materna, medio en que se ha identificado el ARN viral. El periodo de incubación en esta infección es muy semejante al del virus B de 15 a 160 días (media de 50 días), pero con una progresión a la cronicidad y estado de portador mayor.

Los mecanismos de transmisión de la *hepatitis D*, por su forma de replicación, son similares a la hepatitis B, la distribución también es universal, pero con más endemicidad al sur de Italia, países Balcánicos y Rusia donde la transmisión vertical y el contacto sexual son los principales mecanismos. En los países donde el nivel de infección por virus de la hepatitis D es bajo (países occidentales), el principal mecanismo de transmisión es parenteral (drogadictos, hemofílicos y hemodializados).

El 5 % de las hepatitis agudas que ocurren en países subdesarrollados están asociados a una transmisión entérica de la que es responsable *el virus E*. Esta es una enfermedad enigmática que plantea interrogantes epidemiológicas que carecen de respuesta. Si bien prevalece en países en vías de desarrollo, (África, Asia y México) los anticuerpos (antivirus de la hepatitis E) tienen una distribución global. La ruta fecal-oral ocurre a través de la ingestión de aguas contaminadas con residuos fecales que contienen el virus eliminado por las heces, dos semanas antes de aparecer los primeros signos de enfermedad, y persiste hasta dos semanas después. A diferencia de la hepatitis A, es poco frecuente el contagio persona-persona (1 %) y se plantea que puede corresponder a una zoonosis, ya que se detectaron Ac antivirus de la hepatitis E en gran cantidad de animales (cerdos, gatos, ovejas, monos y ratas). Afecta primordialmente a jóvenes entre 15 y 40 años. El periodo de incubación se estima entre dos y nueve semanas, con una media aproximada de 45 días. Cabe destacar la escasez de casos secundarios entre contactos domésticos y la elevada letalidad del virus de la hepatitis E en las gestantes (20 %).

A través de transfusiones de sangre y hemoderivados, pero con menor eficiencia que el virus de la hepatitis C, se transmite el nuevo agente de la *hepatitis G*; causante del 15 % de las hepatitis agudas no A, no C. Es frecuente la coexistencia del virus de la hepatitis C y virus de la hepatitis G, especialmente en adictos a drogas por vía intravenosa; hasta el 33 % de estos con hepatitis C crónica presentan, además, coinfección por virus G. No se ha establecido hasta la fecha una transmisión perinatal o sexual; con igual modo de transmisión, aunque sin precisar otros datos de su epidemiología se reporta el virus TT así como los virus SANBAN, YONBAN, TLMV Y SEN V, los que se han asociado al virus TT afectando fundamentalmente poblaciones inmunodeprimidas.

Etiología

El virus de la hepatitis A se replica en el citoplasma de los hepatocitos, preferentemente en las áreas periportales; se cree que no posee acción citopática directa y que la lesión hepatocelular se debe a la reacción inmunológica del huésped. En una primera fase existe una importante replicación vírica, que no llega a provocar lesiones de necrosis significativas y se elimina virus por la bilis. En la segunda fase, coincidiendo con una mayor actividad inmunológica, disminuye la síntesis de nuevos viriones, de forma que dejan de aislarse en las heces y aparecen anticuerpos contra el antígeno del virus de la hepatitis A. En esta fase de reacción inmunológica, en la que intervienen células naturales *killer* (NK) y linfocitos T citotóxico, ocurre el daño hepatocelular. Los anticuerpos formados al inicio de la infección pueden tener una función importante, limitando el paso del virus a hepatocitos no infectados.

El virus de la hepatitis B no es citopático y la inflamación hepática depende de la respuesta inmune de la persona afectada. A mayor respuesta inmunológica, se presenta más inflamación hepática, con una clínica muy evidente de infección aguda. Hay más riesgo de insuficiencia y falla hepática, porque la respuesta inmune lleva a la destrucción masiva de los hepatocitos infectados, pero a la vez hay mayor probabilidad de curación y control de la infección. Si la respuesta inmune es deficiente, se va a manifestar menos en su forma clínica, ya que la necroinflamación es menor, pero el riesgo de cronicidad se aumenta, como sucede en coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana o en pacientes inmunosuprimidos, por ejemplo, hemodiálisis y quimioterapia.

La formación de inmunocomplejos HBsAg/antiHBS, parece desempeñar una importante función en la aparición de las manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección aguda o crónica por el virus de la hepatitis B.

El virus de la hepatitis D precisa de la existencia del virus de la hepatitis B para su replicación, relación que se presenta en dos situaciones:

- Coinfección: consiste en la infección del huésped por ambos virus de forma simultánea. En presencia del virus de la hepatitis D, la actividad replicativa del virus de la hepatitis B es menor, ya que el primero utiliza parte de las proteínas funcionales y estructurales del virus de la hepatitis B, lo que favorece su aclaramiento por la reacción inmune.
- Sobreinfección: aparece en las personas portadoras de una infección persistente por el virus de la hepatitis B que resultan infectados por el virus de la hepatitis D. En estos, el virus de la hepatitis D encuentra un sustrato óptimo para su replicación y se establece una infección crónica por ambos virus, que trae como consecuencia un aumento de la lesión hepatocelular, tanto por la acción citopática del virus de la hepatitis D como por mecanismos inmunológicos que puede conducir a un fallo hepático fulminante. Asimismo se ha demostrado una mayor tendencia al desarrollo de cirrosis.

No se ha podido determinar todavía si el virus de la hepatitis C posee una actividad citopática directa o si la lesión hepática que provoca está mediada por mecanismos inmunológicos. No obstante, es posible que ambos mecanismos actúen en conjunto. Entre los datos que sugieren citotoxicidad por el virus de la hepatitis C, se destacan el predominio de la afectación lobulillar y la mayor progresión de la infección en algunos pacientes inmunodeprimidos. Por el contrario, sugieren un mecanismo inmune la replicación del virus de la hepatitis C en pacientes con transaminasas persistentemente normales, la identificación de linfocitos citotóxicos con acción específica contra el virus de la hepatitis C y la frecuente existencia de folículos linfoides en los espacios porta. La infección por el virus de la hepatitis C tiene una gran tendencia a la cronicidad, y es frecuente la demostración de viremia junto a unas cifras de transaminasas normales. Los mecanismos responsables de la persistencia del virus de la hepatitis C no son bien conocidos.

Como los ensayos serológicos del virus de la hepatitis E son de reciente disponibilidad, la etiología de esta hepatitis aún no se comprende bien, sin embargo, se cree que el virus entra al hospedero por vía oral, se replica en un sitio no identificado que se presume sea el tracto digestivo, alcanza el hígado por la vena porta, se replica de nuevo en el citoplasma de los hepatocitos y es liberado en la bilis y la sangre por mecanismos no descifrados. La respuesta inmune y el patrón de viremia sugiere que esta se realice en la fase preictérica durando hasta 10 días de la enfermedad clínica, en algunos casos ocurre una seroconversión precoz, mientras otros se asocian a viremia y seroconversión retardada, que varía según el área geográfica. El aumento de la incidencia y severidad en las gestantes está por investigar.

Hasta la actualidad, no hay información publicada sobre los antígenos y las características de la respuesta inmune del hospedero a la infección por los nuevos agentes.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, el hígado por lo general está aumentado de tamaño, pero cuando la enfermedad evoluciona con necrosis masiva aguda, el órgano se reduce. La superficie, lisa al principio, más tarde puede hacerse irregular y a veces nodular, según la forma clinicopatológica que adopte.

El color rojo vino del hígado varía de acuerdo con la mayor o menor retención de bilirrubina.

El bazo aumenta de volumen en la mayoría de los casos, así como los riñones. La mucosa del tubo digestivo está edematosa.

Microscópicamente hay fenómenos degenerativos, necrosis hepatocelulares y fenómenos regenerativos. La degeneración consiste en un abalonamiento de los hepatocitos (*degeneración hidrópica*) o bien en su condensación (*degeneración acidófila*). En este último caso es frecuente encontrar en los sinusoides hepáticos restos celulares acidófilos que se conocen con el nombre de *cuerpos de Councilman*. La necrosis afecta a todo el lobulillo, pero tiende a situarse en áreas centrolobulillares. Los hepatocitos necrosados son sustituidos por linfocitos y macrófagos, y posteriormente por pequeños colapsos de las fibras de reticulina. En algunas ocasiones como en las hepatitis fulminantes, estos fenómenos son masivos con necrosis confluyente extensa que afecta a la totalidad de los lóbulos.

Se observan fenómenos de regeneración celular en forma de hepatocitos binucleados o trinucleados y en la fase de recuperación de la hepatitis, macrófagos cargados de pigmento ceroide en las áreas centrales.

A pesar de que la biopsia hepática no permite el diagnóstico etiológico de las hepatitis agudas, existen algunas diferencias histopatológicas según el agente causal:

- Hepatitis A: necrosis periportal. Colostasis centrolobulillar.
- Hepatitis B: necrosis focales dispersas.
- Hepatitis C: infiltrado inflamatorio del lobulillo, folículos linfoides portales con:
  - Edema de los espacios porta.
  - Displasias de los canalículos biliares.
  - Aumento y variabilidad de la celularidad sinusoidal.
  - Nnecrosis focales paucicelulares.
  - Microvesiculación grasa de los hepatocitos.
  - Congestión.
  - Cuerpos acidófilos.
- Hepatitis D: necrosis focales extensas con:
  - Aumento de la celularidad sinusoidal.
  - Microvesiculación grasa de los hepatocitos.
  - Cuerpos acidófilos.
  - Células en mórula.
- Hepatitis E: necroinflamación con inmunorreactividad.
- Hepatitis G: la biopsia es anodina o solo muestra cambios mínimos.

Cuadro clínico

De forma general puede decirse que los agentes causantes de la hepatitis viral aguda, a pesar de ser muy diferentes, ocasionan un cuadro clínico similar, en el que no es posible precisar el agente causal, ni por las manifestaciones clínicas ni por los resultados de las pruebas bioquímicas; además, presenta un amplio espectro de manifestaciones desde formas asintomáticas hasta hepatitis fulminantes.

El cuadro clínico de la hepatitis viral aguda típica se caracteriza por cuatro fases:

- Periodo de incubación: es el tiempo transcurrido desde la exposición al virus, a la aparición de los síntomas; depende del agente y de la infectividad del inóculo.
- Fase preictérica o periodo prodrómico: en este intervalo se observan las primeras manifestaciones clínicas antes de la aparición de la ictericia; dura entre tres y cinco días, con manifestaciones más agudas como en la infección por el virus A, o es más lento, larvado, y prolongado, como en la hepatitis B, en algunos casos puede no estar presente. El paciente se encuentra asténico, inapetente e intolerante a las grasas, presenta cambios en la sensación gustativa y del olfato, y los fumadores rechazan el tabaco; pueden experimentarse náuseas, vómitos, dolor en el hipocondrio derecho, por lo común de poca intensidad, constante y difuso, y en raras ocasiones tan intenso, que se confunde con una enfermedad vesicular aguda; estos dolores probablemente se deben a la distensión brusca del hígado por un intenso edema inflamatorio (glaucoma hepático de Henschen) o a la formación de focos inflamatorios subcapsulares. Suelen aparecer cefalea, mal humor, dolores oculares y síntomas de congestión nasal y de las vías aéreas superiores, como dolor de garganta y tos.
- Fase ictérica o periodo de estado: la coloración amarilla de la piel y las mucosas es un síntoma importantísimo, aunque inconstante, de las hepatitis agudas; son características la coluria y la hipocolia. Paradójicamente, en esta fase el paciente mejora en su estado general y va recuperando el apetito. Este periodo falta en las formas anictéricas de la enfermedad; en otros, la ictericia es latente, solo puesta de manifiesto por la hiperbilirrubinemia y la copiosa urobilinuria. La duración oscila entre dos y seis semanas. Con la exploración se detecta una hepatomegalia blanda y sensible, un bazo percutible y palpable en ocasiones, y adenopatías cervicales posteriores, que, cuando son generalizadas, sugieren etiológicamente infección por virus no hepatotropos como ctomegalovirus o de Epstein-Barr. En casos severos puede evidenciarse bradicardia e hipotensión arterial, por la reducción de plasma; a veces, eritema palmar y arañas vasculares.
- Fase posictérica o periodo de convalecencia: se considera su inicio cuando desaparece el íctero. En este periodo, se describe el síndrome poshepatitis, que se caracteriza por debilidad y dolor en el hipocondrio derecho, acompañados de una recuperación satisfactoria, que se evidencia por los valores normales de enzimas y bilirrubinas. Este dura de dos a tres semanas.

Manifestaciones extrahepáticas

A pesar de la similitud clínica de los distintos tipos etiológicos de hepatitis viral, existen manifestaciones extrahepáticas propias de algunas de estas, así la hepatitis A, presenta como una peculiaridad la aparición de diarreas al final del periodo de incubación, relacionada con la hipotética replicación vírica en la mucosa intestinal. Las manifestaciones más frecuentes consisten en erupción cutánea fugaz en las piernas y glúteos, como expresión de vasculitis cutánea así como artralgias y artritis con predilección por los miembros inferiores, asociadas a la crioglobulinemia, insuficiencia renal en ausencia de insuficiencia hepática, pancreatitis, prolongación del PR y del QT, convulsiones, mononeuritis múltiple, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa. Complicaciones hematológicas como la trombocitopenia, la anemia aplásica y la aplasia de la serie roja.

Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B, incluyen una amplia variedad de manifestaciones que pueden afectar a todos los sistemas del organismo, se deben a la acumulación de inmunocomplejos formados por el antígeno vírico y su anticuerpo complementario, entre estas se encuentran:

- Manifestaciones cutáneas: exantemas, acné, prurito, erupciones urticariformes por depósitos de inmunocomplejos en los pequeños vasos de la dermis y acrodermatosis papular de Gianotti Crosti (más frecuente en niños).

- Sistema osteomioarticular: fundamentalmente tenosinovitis, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reyter, artralgias de las pequeñas articulaciones de las manos y las muñecas, así como dolores musculares que recuerdan una miositis, pero con normalidad de las enzimas musculares.
- Lesiones vasculíticas: pueden aparecer vasculitis necrotizantes con las características de panarteritis nudosa con afección renal y debe tenerse en cuenta cuando en una hepatitis aguda aparece anemia, leucocitosis y síntomas organoespecíficas (dolores abdominales, artritis, hematuria, hipertensión arterial y síndromes neurológicos).
- Manifestaciones renales: proteinuria leve, alteraciones del sedimento urinario, albuminuria, glomerulonefritis, necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda.
- Manifestaciones digestivas: de gastritis superficial, gastritis hemorrágicas, pancreatitis y atrofias de vellosidades intestinales.
- Manifestaciones neuromusculares: alteraciones de la concentración, temblor lento y amplio, cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, así como casos excepcionales de neuritis periférica, síndrome de Guillain-Barré y encefalitis.
- Manifestaciones hematológicas: se han descrito linfocitosis, aplasia de la serie roja, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia. Se han reportado serositis, pleuritis, fibrilación auricular, pericarditis y ascitis exudativas.

En la hepatitis C también se han descrito manifestaciones extrahepáticas, aunque no ligadas directamente a la fase aguda de la enfermedad, por orden de frecuencia se reportan la glomerulonefritis membrano proliferativa, la crioglobulinemia mixta esencial tipo II, síndrome seco, porfiria cutánea tarda, poliarteritis nudosa, vasculitis leucocitoclástica, sialoadenitis linfocítica focal, ulceras corneanas de Mooren, liquen plano, linfoma no Hodgkin, diabetes mellitus y trastornos hematológicos del tipo de la anemia aplástica y agranulocitosis.

Formas clínicas

- Hepatitis inaparente: la caracteriza una ausencia de síntomas subjetivos y objetivos, y evoluciona sin que el paciente se percate de que está enfermo, es la forma característica de la hepatitis por virus C en el 80 % de los pacientes.
- Hepatitis anictérica: es la forma más común de las hepatitis vírales. Los síntomas son semejantes a la forma ictérica clásica, pero con ausencia de íctero. Su evolución a la cronicidad es particularmente frecuente en las ocasionadas por el virus B. El diagnóstico se sospecha solo en condiciones epidémicas en pacientes expuestos a una infección conocida; con frecuencia está presente un síndrome seudogripal artromiálgico o una hepatomegalia dolorosa. Esta forma no significa en modo alguno benignidad; puede sufrir las mismas complicaciones que la ictérica, aunque parece tener una tendencia más acentuada hacia la completa resolución.
- Hepatitis colestásica: típicamente evoluciona con intensa ictericia y muy persistente; suele tener un desarrollo prolongado, así como clínica asociada a la colestasis (prurito, bradicardia, acolia y coluria). Es más frecuente después de la edad media de la vida y aún se discute si puede evolucionar hacia la cirrosis biliar o si estas cirrosis biliares que de manera aparente resultan de la evolución de una hepatitis colestásica son cirrosis biliares primarias. Es frecuente en las hepatitis por virus A y B del adulto. Son datos muy importantes de laboratorio la hiperbilirrubinemia conjugada, el aumento del colesterol total, la fosfatasa alcalina y la ganma glutamil transpeptidasa.
- Hepatitis prolongada: se debea un periodo prodrómico o de estado prolongado; en otros casos, una vez alcanzada la mejoría clínica y de laboratorio, aparece una reagudización. Se considera que la evolución es prolongada cuando hayan pasado al menos cuatro meses, aunque en ocasiones llega a 12 meses, e incluso más tiempo sin que se pueda hablar aún de hepatitis crónica. Es frecuente en las hepatitis A (5 % a 8 %) y siempre evoluciona hacia la curación, por el contrario, en la hepatitis C, la recurrencia entraña un elevado riesgo de evolución a la cronicidad.
- Hepatitis aguda recurrente o recidivante: se refiere a la aparición de nuevos síntomas después de una al parecer curada, incluida la reaparición del íctero y elevación de las transaminasas.
- Hepatitis grave: son los casos de hepatitis ictérica que presentan criterios de gravedad como ascitis, hipoglucemia o afectación severa del estado general. El examen histológico revela necrosis multilobulares o una necrosis confluente con puentes de necrosis.
- Hepatitis fulminante: es la complicación más temida de la hepatitis aguda y se debe a la necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático. La incidencia es del 0,5 % y 1 % de las ictéricas. Es poco frecuente en las hepatitis A y C, más común en las hepatitis B (sobre todo en la coinfección B más D y en la infección por el mutante E minus) y en la hepatitis E, en mujeres embarazadas.

La insuficiencia hepática aguda grave se define como la presencia de encefalopatía hepática y disminución del tiempo de protrombina por debajo del 40 %, en un paciente con hígado sano. Si ocurre durante las dos semanas desde la aparición de la ictericia se habla de hepatitis fulminante o insuficiencia hepática hiperaguda. Si la encefalopatía aparece entre las dos y ocho semanas, se tienen hepatitis subfulminante o insuficiencia hepática aguda, y en el caso en que se presente de forma tardía (más de ocho semanas tras la ictericia), se utiliza el término de insuficiencia hepática subaguda o el anglosajón de *late onset hepatic failure.*

Secuelas y complicaciones

Son frecuentes la hiperbilirrubinemia poshepatitis probablemente por déficit transitorio o permanente de glucuronil transferasa como consecuencia del daño hepático causado o por trastornos de la captación enzimática activa (Gilbert poshepatitis), así como el síndrome poshepatitis, rico en síntomas subjetivos, pero con pruebas de función hepática y biopsia negativa, común entre intelectuales. En el caso de las hepatitis por virus A se ha demostrado asociación a hepatitis autoinmune tipo I, no obstante, la complicación más temida es la forma fulminante; sin embargo, debe tenerse en cuenta la evolución a la cronicidad de algunos tipos etiológicos e incluso a la cirrosis poshepatitis y al cáncer primario del hígado.

Pronóstico

El pronóstico de las hepatitis virales depende de la causa o agente etiológico que la provoca. Así, en las hepatitis virales agudas por virus A, se considera que la evolución de la enfermedad es limitado y leve, la infección confiere inmunidad de por vida, y las complicaciones presentes son raras, las que incluyen hepatitis recurrente o recidivante, hepatitis colestásica y fallo hepático fulminante. La mortalidad por este agente es del 0,01 %.

En el caso de la hepatitis por virus B, el riesgo de infección crónica en adolescentes y adultos infectados es entre el 5 % y 10 %. Los pacientes con hepatitis B crónica tienen riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular, el fallo hepático fulminante se desarrolla entre el 0,5 % y 1 % con una letalidad del 80 %.

El riesgo de desarrollar hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular es elevado en los pacientes infectados por virus C de la hepatitis. La enfermedad hepática crónica por virus C causa más de 10 000 muertes al año en Estados Unidos.

Los pacientes infectados por virus B de la hepatitis, que son coinfectados por el virus D, tienden a desarrollar una enfermedad crónica por la infección delta; la coinfección B más D, usualmente lleva a una hepatitis subaguda rápidamente progresiva con posibilidad del 70 % a 80 % de presentar cirrosis.

La hepatitis por virus E, generalmente tiene una evolución leve y limitada, aunque se registran datos de letalidad elevada en la mujer embarazada, sin embargo, se plantea que la infección por virus E no evoluciona a la cronicidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de la hepatitis vírica se basa en rasgos bastante característicos de la historia clínica, el examen físico y las pruebas de función hepática, y lleva implícito el elemento etiológico que se establece por una historia epidemiológica que aporte genio epidémico o endemicidad, el sistema de propagación y el periodo de incubación, y la determinación de los marcadores serológicos, fundamentales para esto.

Deben distinguirse de la infección hepática aguda diversas enfermedades frecuentes. En la fase prodrómica hay que diferenciarla de otros procesos infecciosos como influenza, infecciones del sistema respiratorio alto y las etapas prodrómicas de las enfermedades exantemáticas; la mononucleosis infecciosa y cuadros abdominales agudos quirúrgicos, especialmente colecistitis y apendicitis aguda, o no quirúrgicos como gastroenteritis y pielonefritis. La presencia de *rash* urticariano, artritis y edema angioneurótico puede confundir el cuadro en sus inicios con una enfermedad del suero.

En el periodo de estado la leptospirosis es un diagnóstico diferencial de peso, mientras que la fase ictérica obliga a revisar las causas de ictericias, en particular las de tipo hepatocelular o las obstructivas cuando la forma colestásica es preponderante.

Durante el embarazo es necesario descartar metamorfosis grasa aguda del hígado.

Exámenes complementarios

– Patrón bioquímico de lesión:
  - Transaminasas: la alteración más constante, es la elevación de las transaminasas, de 10 a 40 veces su valor normal, de forma característica la alanina amino transferasa o alanina transaminasa, anteriormente conocida como transaminasa glutámico pirúvica constituye la enzima típica del patrón de necrosis. La cuantía de su elevación carece de valor pronóstico y no está relacionado con la gravedad de la hepatitis viral aguda. Aumentan durante el periodo de incubación tardío y se mantienen altas de forma constante una vez que aparecen los síntomas, para descender después lentamente.
  - Relación aspartato amino transferasa (anteriormente conocida como transaminasa glutámico oxalacética)/ alanina amino transferasa (índice D'Reetis): se ha empleado como índice pronóstico de la hepatitis viral aguda severa. Una relación entre 0,31 y 0,63 indica evolución benigna, mientras que la relación entre 1,20 y 2,26 señala el desarrollo de necrosis hepática fulminante y muerte del paciente. El rango de 0,64 a 1,19 no es concluyente para el pronóstico.
  - Lipidograma: los lípidos plasmáticos totales, triglicéridos, fosfolípidos y lipoproteínas están elevadas. Los niveles séricos de colesterol total aumentan ligeramente, aunque la proporción colesterol-ésteres suele estar deprimida en la fase inicial. El colesterol total en el suero está disminuido solo en los casos graves en que se afecta su síntesis y su esterificación.
– Patrón bioquímico de colestasis:
  - Gamma glutamil transpeptidasa: es una enzima ligada a la membrana del hepatocito cuya mayor actividad se encuentra en las células de las vías biliares y las de Kupffer. Se eleva en la citólisis y en la colestasis pero más en esta. Es un indicador sensible de enfermedad hepática y biliar. Aumenta menos que las transaminasas, pero es la última en volver a la normalidad, por lo que pudiera ser un útil indicador de recuperación.
  - Fosfatasa alcalina: suele ser normal y estar ligeramente elevada en pacientes con hepatitis viral aguda típica; en las formas colestásicas llega a exceder el doble de su límite superior. Es menos específica que la gamma glutamil transpeptidasa, pues se altera en el embarazo normal y en pacientes con enfermedades óseas.
– Afectación del patrón de eliminación de metabolitos:
  - Bilirrubina sérica: está aumentada en los casos de hepatitis ictérica (ambas fracciones), aunque la directa o conjugada por lo común predomina. En la mayoría de los pacientes los valores más altos se hallan en el momento en que comienzan a mejorar los síntomas clínicos. De manera habitual disminuye entre las tercera y sexta semanas, aunque en algunos casos hay exacerbaciones entre la décima y la duodécima semanas. El mantenimiento de valores elevados, principalmente a expensas de la fracción directa, o un gran aumento al inicio del cuadro clínico en pacientes con elementos de evolución poco satisfactoria, deben ser motivo de preocupación.
– Pruebas de síntesis hepática:
  - Proteínas totales y fraccionadas: los niveles séricos de albúmina son normales en hepatitis aguda típica, aunque descienden si la necrosis de los hepatocitos es de tal magnitud que compromete la capacidad de síntesis hepática, como sucede en hepatitis graves y en algunas formas prolongadas.
  - Coagulograma: los factores I, II, V, VII, IX y X son indicadores de capacidad de síntesis hepática. Un déficit de factores II, IX y X prolonga el tiempo de protrombina, lo que establece la existencia de fallo en la función de síntesis.
– Otros estudios de laboratorio:
  - Hemograma: por lo común, las cifras de hemoglobina y hematíes son normales, con tendencia al aumento en algunos casos. Ocasionalmente se presenta leucopenia al principio y luego linfomonocitosis, a veces se observan linfocitos atípicos.
  - Eritrosedimentación: puede estar normal en la fase de poliglobulia relativa, suele ser algo retardada o estar ligeramente acelerada, por lo que no debe tomarse como guía de la evolución de la enfermedad.
  - Orina: pigmentos biliares: se pone en evidencia el aumento del urobilinógeno urinario, así como bilirrubinuria que en la etapa de convalecencia desaparece antes que la hiperbilirrubinemia. En el estudio del sedimento aparecen albuminuria y cilindruria discretas.
  - Marcadores virales: como consecuencia de la infección viral, ocurre una respuesta serológica que es específica de cada virus, y que se hace evidente a través de marcadores; algunos de estas de fácil determinación y asequibles a cualquier institución, y otros de obtención más compleja, disponible solo para instituciones muy verticalizadas.

Los marcadores utilizados en la terminología sobre hepatitis vírales son:

– Antivirus de la hepatitis A: anticuerpos totales frente al virus A (IgG o IgM). Durante la fase aguda y la convalecencia precoz

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

la respuesta es fundamentalmente de tipo IgM, es el marcador que se utiliza en Cuba para diagnosticar una hepatitis A, los de tipo IgG aparecen tardíamente.

En el diagnóstico de hepatitis B se utiliza una variedad notable de marcadores serológicos, pero en la infección aguda es preciso conocer que solo tienen utilidad:

- Antígeno de superficie del virus B (HBsAg): se detecta en el periodo de incubación, en la fase aguda de la enfermedad y en el estadio crónico. Durante la infección aguda, si evoluciona favorablemente, desaparece del suero entre las ocho y 16 semanas. Títulos elevados más de ocho semanas o no disminución en el primer mes, indica pronóstico desfavorable, con evolución crónica. Cuando el genoma del virus B se ha integrado en el de algunos hepatocitos, aunque cese la replicación viral, se sigue detectando el HBsAg en sangre durante mucho tiempo, a veces toda la vida.
- Anticuerpos anticore de tipo IgM (anti-HBc IgM): la infección aguda por el virus B la define la positividad de anticuerpos IgM frente al antígeno del core de tipo IgM (anti HBc-IgM) ya que en ausencia de este, la detección del antígeno de superficie (HBsAg) es característico de una hepatitis aguda no B en un portadot crónico l virus B.
- Antígeno E del virus B (HBeAg): es un indicador de replicación viral activa e infectividad, se detecta en estado agudo, y su persistencia más allá de ocho semanas, indica paso a infección crónica.
- Anticuerpos contra el antígeno E del virus B (anti-HBe): sus títulos son un marcador pronóstico de buena evolución.
- Antígeno del virus delta (HDAg): en suero, solo se detecta al comienzo de la enfermedad. En el tejido hepático, se detecta tanto en estadio agudo como crónico.
- Antivirus de la hepatitis D: anticuerpos totales frente al virus delta. Indica infección presente o pasada, se distinguen la presente y los títulos en aumento entre dos muestras sucesivas.
- Antivirus de la hepatitis D, IgM: anticuerpos de tipo IgM frente al virus delta. Indica infección activa, ya sea aguda o crónica. En infección aguda autolimitada se detecta transitoria a títulos bajos, y en las crónicas es persistente y a títulos elevados.
- ARN-virus de la hepatitis D: genoma del virus delta. Es el mejor marcador de replicación viral detectable en estudio agudo y crónico. Se determina por reacción en cadena de la polimerasa previa copia de un ADN complementario.
- Antivirus de la hepatitis C: anticuerpos frente al virus C. Pueden detectar infección aguda, a partir de la 6ta. semana, fundamentalmente lo que se determinan por inmunoensayo de tercera generación. Si la infección es autolimitada, desaparecen de forma gradual, aunque pueden detectarse hasta cinco años después de la curación. Si la infección es crónica se siguen detectando con reacción fuertemente positiva.
- Antivirus de la hepatitis C-IgM: anticuerpos frente al virus C tipo IgM. Ya se dispone comercialmente de *kits* para detectar anticuerpos tipo IgM frente al caso del virus de la hepatitis C. Su aparición es previa a las del tipo IgM (una a dos semanas), tiene utilidad en la diferenciación de hepatitis aguda y crónica.
- ARN-virus de la hepatitis C: la detección de secuencias del ARN por la reacción en cadena de la polimerasa, en suero y tejido hepático, es la única técnica suficientemente sensible para captar una concentración de partículas vírales tan baja. Durante la infección aguda, se detecta el ARN en sangre en fases precoces. Si se resuelve la infección, desaparece la viremia, pero si evoluciona a la cronicidad, fluctúa sin relacionarse con la curva de la transaminasas.
- Antivirus de la hepatitis E: anticuerpos frente al virus de hepatitis E. Recientemente apareció un kit para la detección de anticuerpos tipo IgG frente al virus de la hepatitis E, también se disponen ya *kits* de antivirus de la hepatitis E tipo IgM y pruebas confirmadoras tipo Western Blot.

En Cuba, una vez establecido el diagnóstico clínico de hepatitis, es posible establecer la determinación de los anticuerpos tipo IgM e IgG para virus de la hepatitis A, antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos antivirus C por líneas de inmunoensayo de tercera generación; al mismo tiempo que es posible la determinación del virus C mediante reacción en cadena de la polimerasa, tanto para la determinación cualitativa como carga viral, medios que se encuentran disponibles en todas las entidades de salud provinciales y consultas especializadas.

Estudios morfológicos

La realización de la *laparoscopia* con biopsia hepática por aspiración a través de aguja, permiten visualizar las alteraciones macroscópicas y el daño histológico, respectivamente. No son procedimientos de rutina en los casos de hepatitis viral aguda y se realiza solo cuando resulta necesario distinguir la afección de otros procesos o cuando la evolución no es favorable.

Tratamiento

Tratamiento profiláctico

Es necesaria la educación sanitaria, se hace hincapié en los casos de transmisión fecal-oral y en las medidas higiénicas que incluyan control de alimentos y de los manipuladores, vigilancia de la potabilización de las aguas y destrucción de residuos, y en las que llevan implícita la transmisión sexual o parenteral, como la reducción de la promiscuidad sexual y la utilización de preservativos, el extremar las precauciones para evitar inoculaciones accidentales, limitar el uso de transfusiones y seleccionar adecuadamente a los donantes, para lo que se dispone en todos los bancos de sangre del país de medios para la detección de antígeno de superficie de la hepatitis B y los anticuerpos de la C, con rechazo a los positivos.

Profilaxis pasiva

La administración de gammaglobulina convencional en dosis de 0,02 mL/kg a 0,06 mL/kg de peso a los contactos próximos a los pacientes con hepatitis A, aparentemente no inmunizados, es una medida útil, tanto antes como después de la exposición; su efecto es limitado (uno a seis meses) y no la contraindica el hecho de otra infección viral o bacteriana.

La gammaglobulina hiperinmune, elaborada a partir de donantes inmunizados contra la hepatitis B, contiene títulos protectores. Está indicada en la prevención de la transmisión vertical, la inoculación accidental en personal sanitario o tras el contacto sexual ocasional con una persona infectada; una indicación adicional son los pacientes sometidos a trasplantes hepáticos por presentar hepatopatías crónicas por el virus de la hepatitis B. En todos estos casos la gammaglobulina convencional, por su bajo nivel de anticuerpos específicos, es ineficaz.

No se ha desarrollado ninguna medida profiláctica de este tipo contra los otros agentes vírales.

Profilaxis activa

En los países con bajos niveles de endemicidad al virus de la hepatitis A, se autoriza la administración de vacunas inactivadas, que inducen la formación de anticuerpos específicos a títulos protectores, ante la posibilidad de viajes a zonas endémicas.

Se dispone de dos tipos de vacunas para la protección contra el virus de la hepatitis B: las de primera generación, constituidas por material antigénico HBs purificado, y las de segunda generación, elaboradas por recombinación genética mediante la inserción de levaduras del gen S del virus de la hepatitis B.

PROHIBIDA SU VENTA

Este segundo tipo, menos inmunogénico y de eficacia similar, se administra en el deltoides por vía intramuscular en tres dosis de 20 µg, en el momento inicial, al mes y a los seis meses; en el recién nacido la dosis es de 10 µg y se inyecta en la cara anterolateral del muslo. Las personas inmunodeprimidas, como pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, alcohólicos e infectados por el virus de inmunodeficiencia humana, requieren dosis superiores, es decir, 40 µg en adultos y 20 µg en niños y más frecuentes. No es teratógena, por tanto puede administrarse a las gestantes. En la actualidad esta vacuna se ha introducido en el calendario de vacunoterapia, lo que constituye otra medida de protección de este agente viral.

Prevención de la transmisión vertical

La inmunización pasivo activa de los recién nacidos de madre portadoras del virus de la hepatitis B previene la adquisición de la infección en más del 90 % de los niños. Sin medidas profilácticas, la infección de los hijos de gestantes HbsAg positivo con replicación activa del virus de la hepatitis B, en el momento del parto es del 100 % y entre el 85 % y 90 % de estos niños infectados desarrollan un estado de portador crónico del virus de la hepatitis B. Por lo tanto, es obligatorio evitar el riesgo de infección de los hijos de madres HbsAg positivo mediante la administración de una dosis de 0,5 mL de inmunoglobulina en el momento del nacimiento. La primera dosis de vacuna se aplica simultáneamente o al cabo de pocos días, y las subsiguientes al mes y a los seis meses.

La obtención de una vacuna contra la hepatitis C se encuentra aún en fase de estudio preliminar, y no se conoce cual o cuales de las regiones antigénicas del virus, pueden estimular la aparición de anticuerpos protectores.

Tratamiento curativo

El diagnóstico de hepatitis aguda implica evaluar en el paciente una serie de elementos, para definir cuál de estos debe llevar su tratamiento en el hogar, teniendo en cuenta que no es necesario su aislamiento riguroso, y el que requiere hospitalización. Se consideran estos criterios de hospitalización:

- Los pacientes que presentan síntomas y signos sugestivos de complicaciones severas, entre estos la colestasis intensa o prolongada.
- Todo paciente con manifestaciones de encefalopatía o alteraciones del estado mental, agitación psicomotora o cambios de personalidad o cambios del ritmo de sueño, nunca antes percibidos.
- Algunos elementos de laboratorio como prolongación del tiempo de protrombina más de 3 s, un aumento de la bilirrubina sérica mayor que 300 mmol/L e hipoglucemia.
- Pacientes con vómitos intratables, disturbio significativo del equilibrio hidrolectrolítico o comorbilidad importante, inmunodepresión o edad mayor de 50 años.

No se dispone de ningún tratamiento etiológico de las hepatitis víricas en fase aguda. Las medidas terapéuticas indicadas son sintomáticas.

El reposo estricto no es una medida fundamental; este es recomendado exclusivamente durante el periodo de mayor astenia, y es el paciente quien decide sobre este aspecto, según su estado subjetivo.

No está demostrado que una dieta determinada, como la basada en la restricción de grasas, mejore el pronóstico de la enfermedad; solo en las primeras fases del proceso se recomienda fraccionar las comidas, suprimir las grasas y aumentar la ingestión de hidratos carbono. Respecto al alcohol, parece recomendable una abstinencia temporal.

Es preciso utilizar con precaución los agentes farmacológicos, pues un metabolismo anormal por parte del hígado enfermo puede modificar su acción; esto es especialmente importante en el caso de los sicofármacos. Si el paciente presenta insomnio, una vez demostrado que no se trata de una forma inicial de encefalopatía hepática, es útil el oxacepan, cuyo metabolismo no se modifica en caso de enfermedad hepática. Los antieméticos (dimenhidrinato) están indicados, un ámpula o una tableta tres veces al día, si aparecen náuseas o vómitos.

En las formas colestásicas prolongadas, en las que por lo general hay prurito, se administra colestiramina, por vía oral en una dosis inicial de 12 g/día en tres tomas, es preferible que la del desayuno sea el doble de las demás, ya que por la mañana la vesícula biliar se encuentra llena de bilis.

Los hepatoprotectores y polivitamínicos no han demostrado influir en la duración o evolución del proceso. Hay que evitar los corticosteroides, en las hepatitis con capacidad potencial de progresión a la cronicidad, puede indicarse en casos de hepatitis A que presenten colestasis intensa y prolongada.

Se ha utilizado el interferón en la hepatitis viral aguda con la intención de disminuir su duración y fundamentalmente la probabilidad de que evolucione a la cronicidad, sin embargo, estudios posteriores no han podido demostrar estos resultados. A pesar de esto, existe un consenso creciente sobre la capacidad del interferón para reducir el riesgo de la progresión a la cronicidad en la hepatitis aguda C; no obstante, la inmensa mayoría de los pacientes que sufren esta forma, evolucionan asintomáticos, por lo que no es posible iniciar tratamiento de forma precoz, como es deseable. Actualmente se investiga acerca de novedosos fármacos como el debio 025 (alisporivir), primero de una nueva clase de fármacos denominados *inhibidores de la ciclofilina* en combinación con el actual tratamiento estándar para la hepatitis C, peginterferón alfa-2a más ribavirina, en pacientes que no han recibido tratamiento previo. No obstante, la pauta de tratamiento anterior es la aconsejada en todo el mundo.

El bajo riesgo de cronicidad en la hepatitis aguda B, ha desestimado el del interferón en estos casos, sin embargo, en las formas graves se aconseja la administración de lamivudina 100 mg/día para evitar la progresión a una necrosis hepática masiva.

Criterios de alta

Una vez desaparecidas las manifestaciones clínicas principales de la enfermedad (náuseas intensas, anorexia, vómitos, íctero y astenia marcada) y normalizadas las cifras de transaminasas, se procede al alta clínica. El control mediante transaminasas se efectúa de forma semanal durante el primer mes, y luego mensualmente hasta los seis meses, de modo que el médico complete el seguimiento evolutivo de la afección.

En pacientes con infección por el virus de la hepatitis A, el alta clínica se corresponde con el alta epidemiológica, incluso se plantea que el paciente puede dejar de ser infectante desde la aparición de las manifestaciones clínicas que marcan el periodo álgido de la enfermedad, mientras que en la hepatitis B esta alta está determinada por la desaparición del antígeno de superficie en el suero. En la hepatitis C es la disminución o desaparición de los anticuerpos contra el *core* y la NS3 lo que define el alta epidemiológica, aunque la determinación del ARN viral mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa es el indicador más fiel de recuperación de la infección y de ausencia de trasmisibilidad.

Hepatitis crónicas virales

Concepto

Es un síndrome clinicopatológico de etiología variable, caracterizado por inflamación crónica, necrosis hepatocelular y a menudo fibrosis, que se mantiene sin mejoría por más de

seis meses; no es esta condición de tiempo necesaria, ya que una histología sugerente puede confirmar el diagnóstico en la primera consulta.

Etiología

Las principales causas implicadas en la aparición de las hepatitis crónicas son las infecciones por virus hepatotropos B, C y la infección B más delta, las de autoinmunidad (hepatitis autoinmune) y por drogas como la nitrofurantoína, metildopa, metotrexato, así como la criptogénica o criptogenética para un grupo no despreciable de casos en que a pesar de una histología y una clínica sugerente no puede definirse el agente causal.

Se hace referencia solo a las hepatitis crónicas de origen viral, es decir, a las provocadas por los virus B y C, así como a la coinfección o sobreinfección B más delta.

Anatomía patológica

El sustrato morfológico de la hepatitis crónica es una reacción inflamatoria portal asociada a grados variables de daño hepatocelular. Algunas lesiones son altamente evocadoras del agente etiológico; así una tercera parte de los pacientes con lesión crónica por virus B, presentan hepatocitos con citoplasma esmerilado, y utilizando técnicas de inmunohistoquímica es posible identificar HbsAg en el núcleo y a veces en el citoplasma de pacientes en estadio de replicación.

Por otro lado, son características de la hepatitis crónica C, la presencia de folículos linfoides en los espacios porta, daño de ductos biliares, presencia de cuerpos apoptóticos, esteatosis macrovesicular, así como la presencia de linfocitos en los sinusoides.

Para la evaluación de la lesión hepática crónica de origen viral, se han utilizado varios métodos de cuantificación de las alteraciones necroinflamatorias, como los de Knodell-Ishak, de Scheuer, Metavir, entre otros, cuyo objetivo es el diagnóstico, y para valorar la respuesta terapéutica. El profesor Bienvenido Gra en el Instituto de Gastroenterología de Cuba, ha propuesto un nuevo método de evaluación de la actividad necroinflamatoria, que gradúa la magnitud de siete lesiones histológicas, en tres de estas modificando la manera de evaluar los diferentes grados de intensidad, de forma detallada, sencilla y reproducible, estas lesiones constituyen los patrones básicos para el diagnóstico de hepatitis crónica, como son la inflamación del espacio porta, la necrosis periportal y los focos necroinflamatorios del lobulillo, además de la introducción de la cuantificación del número de espacios porta con inflamación, y con o sin necrosis periportal, denominándolos *espacios porta lesionados*, que representa un indicador importante de la gravedad o extensión del proceso necroinflamatorio del hígado; además, se categoriza la necrosis en puente, como una lesión independiente, y no asociada en la misma evaluación de la necrosis periportal, se incluye la presencia de cuerpos acidófilos o células en apoptosis, en las zonas de necrosis periportal o en el lobulillo, por representar una forma importante de daño o muerte celular en las hepatitis virales, que es mencionada en otros sistemas en las alteraciones del lobulillo, pero no en forma cuantificada. Como última variable histológica a evaluar es la de conductillos biliares lesionados en espacios porta, que representan una lesión importante de daño celular de causa inmunológica. La suma de los valores de los grados de cada alteración histológica, constituye el denominado índice *de actividad necroinflamatoria total*, método cualicuantitativo, con una escala de evaluación de 0 a 26. Se considera que este índice refleja más fielmente la magnitud de las lesiones histológicas que los métodos antes mencionados, al mismo tiempo que brinda mayor precisión y certeza en la evaluación de los resultados enzimáticos y virológicos en relación con la histopatología (Tabla 83.2).

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica viral están asintomáticos y la enfermedad se diagnostica de forma casual en el momento en que, por razones diversas, se comprueba un incremento de las cifras de transaminasas, o se decide estudiar el hallazgo un antígeno de superficie o para el anticuerpo para hepatitis C positivo en un donante de sangre u otro grupo de riesgo. Algunos pacientes aquejan astenia, molestias inespecíficas en la zona del hipocondrio derecho, fatiga ante los esfuerzos leves o necesidad de dormir más horas; otros, menos común, refieren náuseas, dolores musculares y articulares, mientras que síntomas más típicos de enfermedad hepática como íctero, prurito, anorexia y pérdida de peso son poco frecuentes.

La exploración física muestra en ocasiones la presencia de hepatomegalia, si se detecta esplenomegalia o algún estigma periférico de insuficiencia hepática crónica, es indicativo de la evolución a la cirrosis.

Se ha observado asociación de las hepatitis crónicas a otras enfermedades. La inflamación crónica por el virus de la hepatitis C se ha implicado en la etiología de la hepatitis crónica autoinmune tipo 2; se ha responsabilizado de igual modo con la etiología de la crioglobulinemia mixta esencial; se han detectads complejos inmunes que contienen virus de la hepatitis C en glomerulonefritis membranoproliferativas, y hay evidencia de la relación de esta infección con la púrpura trombocitopénica idiopática, sialoadenitis linfocíticas, así como enfermedades tiroideas de origen autoinmune.

No obstante, se ha decidido resumir la presentación clínica de las hepatitis crónicas en estas cuatro formas de presentación:

- Comienzo insidioso: síntomas generales e inespecíficos por tiempo variado (semanas o meses), seguidos de signos y síntomas de daño hepático crónico e insuficiencia hepática.
- Comienzo agudo: similar a otras causas de hepatitis aguda como, por ejemplo, el de la hepatitis por virus A. En ocasiones excepcionales, puede incluso tener una presentación "fulminante", con insuficiencia hepática y encefalopatía, sin evidencias de enfermedad hepática previa.
- Daño hepático crónico: síntomas y signos de insuficiencia hepática crónica y de hipertensión portal (ascitis, encefalopatía y hemorragia digestiva).
- Asintomático: casos diagnosticados al estudiar pacientes con hallazgos de signos físicos de daño hepático crónico y alteraciones de laboratorio o de imágenes.

Exámenes complementarios

Laboratorio clínico

Desde el punto de vista humoral, la elevación de las *transaminasas* es la alteración más frecuente, cuyo valor fluctúa y no sobrepasa habitualmente 10 veces los normales. El estimado de las transaminasas séricas no es representativo de la gravedad del proceso subyacente, ni tampoco puede ser un elemento para establecer el pronóstico de la enfermedad; cifras elevadas pueden asociarse a una seroconversión y, por tanto, cese de replicación viral en un paciente con hepatitis B crónica; sin embargo, es frecuente que en pacientes cirróticos, principalmente en los que la etiología es el virus B, estas cifras estén poco elevadas o normales. En el caso de la hepatitis C, un comportamiento fluctuante de sus cifras es uno de los rasgos que caracteriza clínicamente la enfermedad.

El cociente aspartato amino transferasa/alanina amino transferasa es con frecuencia inferior a 1 y se invierte cuando los pacientes desarrollan cirrosis.

La elevación de las cifras de *gamma glutamil transpectidasa* y la cifra de gammaglobulinas, es también frecuente, esta última especialmente en la evolución de lesiones más agresivas.

Tabla 83.2. Índice de actividad necroinflamatoria total

Parámetro	Puntaje	Parámetros
1. Necrosis de la interfaz o periportal	0-4	0. Ausente 1. Pequeños focos de necrosis periportal en menos del 20 % del perímetro, en menos del 50 % de espacios porta 2. Pequeñas áreas de necrosis periportal en forma aislada, en más del 50 % de espacios porta 3. Área de necrosis periportal hasta el 50 % del perímetro, en más del 50 % de espacios porta 4. Áreas de necrosis periportal en más del 50 % del perímetro, en más del 50 % de espacios porta
2. Inflamación portal	0-4	0. Ausente 1. Aisladas células inflamatorias de menos del 50 % de espacios porta 2. Grupos de células inflamatorias en menos del 50 % de espacios porta 3. Grupos de células inflamatorias en más del 50 % del área de todos los espacios porta 4. Grupos de células inflamatorias formando densos acúmulos en toda el área de todos los espacios porta
3. Lesión lobulillar (necrosis e inflamación focal)	0-4	0. Ausente 1. Hasta dos pequeños focos puntuales de grupos de células inflamatorias en sitios de necrosis focal en campos de 100x 2. Hasta cinco pequeños focos de iguales características 3. Hasta 10 pequeños focos de iguales características 4. Más de 10 pequeños focos de iguales características
4. Cuerpos acidófilos (apoptosis)	0-3	0. Ausente 1. Menos de 10 cuerpos acidófilos por corte histológico 2. Hasta de 20 cuerpos acidófilos por corte histológico 3. Más de 20 cuerpos acidófilos por corte histológico
5. Necrosis en puente	0-4	0. Ausente 1. En menos del 25 % de espacios porta 2. Hasta el 50 % de espacios porta 3. Hasta el 75 % de espacios porta 4. En más del 75 % de espacios porta
6. Lesión de conductillos biliares (degeneración celular, pérdida o infiltrado linfoide)	0-3	0. Ausente 1. Hasta el 25 % de espacios porta con lesión de conductillos 2. Hasta el 50 % de espacios porta con lesión de conductillos 3. Más del 50 % de espacios porta con lesión de conductillos
7. Número de espacios porta lesiones	0-4	0. Ausente 1. Menos del 25 % de espacios porta lesionados 2. Hasta el 50 % de espacios porta lesionados 3. Hasta el 75 % de espacios porta lesionados 4. Más del 75 % de espacios porta lesionados

El valor del índice varía entre 0 y 26, constituye la suma de todas las lesiones necroinflamatorias, denominado *índice de actividad necroinflamatoria total*.

La fibrosis será evaluada de 0 a 4 según Scheuer:
0. Ausente.
1. Expansión fibrosa de espacios porta.
2. Expansión fibrosa de espacios porta con pequeñas extensiones al lobulillo.
3. Expansión fibrosa de espacios porta con tractos fibrosos, que se extienden al lobulillo distorsionándolos.
4. Cirrosis.

Marcadores virales

El estudio de los marcadores virales es fundamental para establecer el diagnóstico etiológico.

Una vez diagnosticada la positividad del antígeno de superficie, en el estudio de un paciente con hepatitis B crónica hay que distinguir dos posibles fases de la enfermedad: una de elevada replicación viral y otra de baja o ausente replicación viral; la transición de una a otra fase se denomina *seroconversión* y está caracterizada por una serie de eventos clínicos, bioquímicos, inmunológicos y morfológicos.

El periodo replicativo se expresa serológicamente por la presencia del HBeAg, el ADN del virus de la hepatitis B, y la demostración por inmunohistoquímica del antígeno del *core* en el núcleo y el citoplasma de los hepatocitos, todo esto acompañado o no de transaminasas elevadas y actividad necroinflamatoria. La fase no replicativa se caracteriza por ausencia serológica de replicación viral y la presencia de antiHbe, acompañado de transaminasas normales y escasa actividad histológica. Ambos estados no se encuentran totalmente estáticos y suelen ocurrir entre estos.

En pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B, en ocasiones ocurre que el fragmento de la cadena de ADN viral que codifica la producción de HbsAg se integre al genoma del hepatocito de forma tal, que aunque cese la actividad replicativa del virus, continúe produciéndose antígeno de superficie y, por tanto, detectándose en el suero en ausencia de los marcadores de replicación; esto tiene importantes implicaciones, pues puede estar asociado a la oncogenicidad del virus y probablemente a la aparición de brotes de replicación, por un mecanismo de retrotranscripción parecido al de los retrovirus.

El mejor marcador sérico de infección delta crónica es el *anticuerpo antidelta*, ya sea total o del tipo IgM. El ARN del virus D en el suero se detecta de forma paralela al antígeno delta. Su presencia serológica indica una alta infectividad y la persistencia por más de cuatro semanas hace pensar en sobreinfección.

La determinación del antivirus de la hepatitis C constituye la prueba de elección para establecer si el virus C es el causante de una hepatitis crónica. La detección del ARN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa, es el método diagnóstico que permite determinar la presencia del virus en el suero, mientras que la hibridación *in situ* puede detectar el ARN en el tejido hepático. La determinación del ARN del virus de la hepatitis C se utiliza con fines diagnósticos y para monitorear el tratamiento.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Estudios morfológicos

El estudio histológico mediante biopsia hepática dirigida por laparoscopia o ultrasonido, o percutánea a ciegas, es imprescindible para el diagnóstico positivo.

La ecografía no aporta datos de interés, a excepción del paciente que ha desarrollado una cirrosis hepática, en el que se pone de manifiesto una alteración de la ecoestructura hepática, un hígado de contornos nodulares o signos ecográficos de hipertensión portal.

Evolución y pronóstico

La evolución varía en cada una de las formas etiológicas, no obstante, la evolución hacia la cirrosis y el hepatocarcinoma es una posibilidad real, en todas estas.

Una vez que un paciente con infección por virus B ha llegado a la cronicidad, lo que ocurre hasta en el 5 % de adultos sin trastornos de la inmunidad y en una proporción mayor de inmunodeprimidos e infecciones perinatales, la posibilidad de seroconversión se observa en el 10 % al 20 % de los casos de forma anual; esta es más frecuente en los que adquirieron la infección por transmisión horizontal, luego de lo que el 1 % a 2 % logran eliminar el antígeno de superficie tras años de baja o nula replicación.

La posibilidad de que la hepatitis crónica por el virus B progrese al estadio de cirrosis, es conocida desde hace muchos años, y se considera en el 20 % de pacientes tras cinco años de seguimiento, riesgo que depende del tiempo de replicación viral, edad y grado de lesión hepática, entre otros factores; se estima una mortalidad del 15 % después de cinco años de iniciada la cirrosis, o el desarrollo de un hepatocarcinoma en el 10 % a 15 %, en ese mismo intervalo de tiempo.

Se conoce que existen factores de progresión de la enfermedad hepática en los pacientes con hepatitis crónicas B y C, algunos inherentes al agente viral que la provoca, y otros al huésped (Tabla 83.3).

La infección crónica por el virus de la hepatitis D, tiene casi siempre su origen en la sobreinfección de un portador previo, sano o con lesiones hepáticas del virus de la hepatitis B, lo que determina empeoramiento histológico y progresión a la cirrosis en un periodo de tiempo relativamente corto en alrededor del 50 % de los casos.

Se considera que más de la mitad de los casos infectados por el virus C de las hepatitis evolucionan a la cronicidad y de estos, entre el 35 % y 50 %, presentan actividad histológica moderada a intensa, y el 10 % al 20 % cirrosis hepática al momento del diagnóstico, independientemente del mecanismo de adquisición. De la misma manera que ocurre con el virus de la hepatitis B, existen actualmente pruebas suficientes de una asociación fuerte entre el virus de la hepatitis C y el desarrollo de hepatocarcinoma, que no está relacionada con la integración del genoma, puesto que el virus de la hepatitis C es un ARN; pero se especula que esté en relación con la necrosis hepatocelular severa continuada y la capacidad oncogénica de determinados genotipos virales, como el 1b, asociado con mayor frecuencia al desarrollo de dicha neoplasia.

Debe señalarse que en la infección por el virus de la hepatitis C no siempre se observa una progresión escalonada desde la hepatitis crónica hacia la cirrosis y de esta última la hepatocarcinoma; pues una proporción bastante significativa evoluciona de forma directa desde la lesión histológica crónica al cáncer hepático, sin desarrollar una cirrosis intermedia, especialmente los infectados por el serotipo 1b.

Diagnóstico

El diagnóstico de la hepatitis crónica viral, debe realizarse sobre la base de que es un síndrome de pobre expresividad clínica, por lo que debe evaluarse ante toda persona con manifestaciones clínicas inespecíficas, cifras de transaminasas elevadas de forma prolongada, antecedentes epidemiológicos, que acerquen a la posibilidad de la infección por alguno de los virus de las hepatitis que evolucionan hacia la cronicidad como el virus B o el C, el hallazgo de un marcador viral positivo (HbsAg o antivirus de la hepatitis C), todo lo anterior lleva a completar el estudio del paciente con la biopsia hepática.

La realización de la biopsia hepática con o sin estudio laparoscópico es una decisión del especialista, basado en un análisis muy exhaustivo del caso y nunca debe convertirse en una rutina, esta investigación constituye la prueba de oro, no solo permite diagnosticar la enfermedad, sino también llegar a su enfoque completo que requiere de una valoración tridimensional:

– Primer lugar: etiológico, debe definirse el agente viral causante en el momento del diagnóstico, lo que a veces requiere varias consultas, en la que al fin es posible lograrlo en un paciente que hasta el momento tenía manifestaciones de cronicidad, pero sin un diagnóstico etiológico definido, se han definido los agentes vírales de las hepatitis B, C y el agente delta o virus D, aunque recientes estudios sugieren que los nuevos virus G y GBC (probablemente el mismo agente) tengan alguna función en la etiología de la hepatitis crónica viral; las otras causas deben ser tomadas en cuenta como la lesión autoinmune que reemplaza al término lupoide, la lesión por drogas (metildopa, isoniacida, nitrofurantoina, papaverina y oxifenosetina) así como la criptogenética para los casos en que no pueden definirse las causas anteriores. No deben considerarse variantes de la hepatitis crónica: la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad de Wilson, el déficit de α-1-antitripsina y las lesiones provocadas por alcohol.

Tabla 83.3. Factores de progresión de la hepatitis crónica de etiología viral

	Hepatitis crónica B	Hepatitis crónica C
Del virus	– Replicación del virus de la hepatitis B – Variantes del virus de la hepatitis B – Genotipos del virus de la hepatitis B – Coinfección con virus de la hepatitis D – Coinfección con virus de la hepatitis C – Coinfección con virus de inmunodeficiencia humana	– Coinfección con otros virus (virus de la hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana) – Carga viral mayor que 800 000 U/mL – Genotipo diferentes al 2 y 3
Del huésped	– Diagnóstico a edades tempranas – Sexo masculino – Severidad de la enfermedad hepática al inicio – Inflamación hepática recurrente – Normalización sostenida de las transaminasas – Alcoholismo – Tabaquismo – Contaminantes ambientales	– Edad al diagnóstico mayor de 40 años – Sexo masculino – Obesidad, diabetes y resistencia a la insulina (hígado graso no alcohólico) – Sobrecarga de hierro – Ingesta de alcohol – Genotipo IL28BCC frente a IL28BTT y IL28BCT – Estadio de fibrosis

– Segundo lugar: grado de actividad, que depende de la magnitud de la necrosis y de la inflamación, evaluado semicuantitativamente por el índice de Knodell, el índice de actividad histológica (clasificación más usada en Norteamérica) el score METAVIR (en Europa) o por el índice de actividad necroinflamatoria total del Instituto Cubano de Gastroenterología. Todos estos desde distintos enfoques permiten definir diferentes gradaciones de la enfermedad hepática, en ligera, moderada y severa.
– Tercer lugar: definición del estadio, en dependencia de la presencia o no de fibrosis así como su intensidad.

De esto se desprende que un diagnóstico correcto de hepatitis crónica implica los tres aspectos antes señalados y queda de esta forma:
– Hepatitis B crónica con actividad moderada sin fibrosis.
– Hepatitis C crónica con actividad severa y fibrosis moderada.

Hay que establecer el diagnóstico diferencial con enfermedades metabolicogenéticas, como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis, el alcoholismo crónico y la esteatosis hepática, las hepatitis reactivas a enfermedades biliares, así como a parasitismo intestinal. Deben diferenciarse entre estas, las de origen viral con las autoinmunes por drogas y criptogénica. Un brote de actividad de una hepatitis crónica suele elevar las transaminasas a cifras que recuerden una hepatitis aguda.

Tratamiento

Existe una amplia gama de opciones terapéuticas para los pacientes con hepatitis crónicas virales, pero el primer elemento a tener en cuenta en el momento de escoger alguna es determinar un diagnóstico correcto.

Es posible contar con un conjunto de medidas de utilidad común para todas estas enfermedades, sin embargo, deben aplicarse de forma individualizada a cada situación clínica, como son las precauciones respecto al empleo de medicamentos hepatotóxicos y el alcohol, que puede ser un factor desencadenante de progresión en la enfermedad fundamentalmente en la causada por virus C. Debe aconsejarse el reposo aunque no de forma absoluta y promover una dieta saludable, así como la eliminación del tabaquismo, entre otros. Debe evaluarse el riesgo preconcepcional de forma individual y la conducta ante el recién nacido, y proceder, en el caso de la hepatitis B, a aplicar las medidas profilácticas pasivas y activas de que se dispone.

Tratamiento farmacológico

La elección del fármaco para cada paciente no siempre es fácil y debe individualizarse en dependencia de sus características, del tipo de infección, de la experiencia del médico y de la disponibilidad de los fármacos, siempre teniendo en cuenta que los hepatoprotectores, los corticoesteroides y otras medidas, no modifican de modo alguno la clínica ni la histología de la enfermedad.

El tratamiento de la hepatitis crónica por virus B está basado en los mecanismos etiopatogénicos que la provocan, sobre la demostración del efecto no citopático del virus B, y la respuesta al tratamiento es evaluada al final de este, por la normalización de las cifras de transaminasas, desaparición de marcadores de replicación y la regresión histológica parcial que se completa a los dos años hasta en el 80 % de los casos.

Esta terapéutica está basada en el empleo de las propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas de los interferones, de los que se dispone actualmente de dos tipos, los interferones convencionales α2a y α2b y los pegilados α2a y α2b; estos últimos se caracterizan por estar unidos a una molécula de polietilenglicol, que prolonga su vida media y permite su administración una vez a la semana, por lo que han sustituido a los interferones estándar en el tratamiento de la hepatitis crónica B. La dosis recomendada para el interferón convencional es de 5 millones de unidades diarias o 10 millones de unidades tres veces por semana, durante 24 semanas para los pacientes HBeAg positivo y 48 semanas para los pacientes HBeAg negativo. La dosis del interferón pegilado α2a es de 180 µg por semana y del interferón pegilado α2b, de 100 µg por semana. Ambos se administran durante 48 semanas, tanto para pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo. La vía de administración es subcutánea para ambos tipos.

Los factores relacionados con una respuesta favorable al tratamiento en pacientes con HBeAg positivo, son los niveles elevados de alanino amino transferasa y niveles bajos del ADN del virus de la hepatitis B previos al tratamiento, infección adquirida en el adulto, histología de hepatitis activa, sexo femenino y anticuerpos del virus de inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis D negativos.

Debe conocerse que son contraindicaciones para el tratamiento con el interferón los estadios finales de la enfermedad hepática con descompensación, las sicosis o la depresión severa, enfermedades autoinmunes como las tiroiditis, el embarazo, así como enfermedades crónicas descompensadas.

En pacientes que no han tenido una respuesta favorable al interferón o en los que tienen una cirrosis hepática descompensada en espera de trasplante, existe la alternativa del empleo de los análogos de los nucleósidos, estos se administran por vía oral, a una dosis única diaria, con un buen perfil de tolerancia y seguridad; su administración puede prolongarse durante periodos largos de tiempo, cuya desventaja es el desarrollo de resistencias a estos fármacos; el más utilizado es la lamivudina a la dosis de 100 mg por vía oral en toma única diaria, durante un año. Si falla el tratamiento con lamivudina, se utiliza el adefovir a la dosis de 10 mg/día, o el entecavir 1mg/día o la telbibudina 600 mg/día.

El tratamiento actual de la hepatitis C crónica consiste en la combinación de interferón pegilado α2a o α2b con ribavirina. El interferón pegilado α2a se presenta en forma de jeringas precargadas de 135 µg y 180 µg. La dosis recomendada es de 180 µg administrados por vía subcutánea una vez por semana. El interferón pegilado α2b se presenta en forma de viales para preparación inyectable de 50 µg, 80 µg, 100 µg y 120 µg, la dosis recomendada es de 1,5 µg/kg de peso, administrados igualmente una vez por semana por vía subcutánea. La ribavirina se emplea a las dosis de 1 000 mg/día en pacientes de menos de 75 kg y de 1 200 mg en pacientes de más de 75 kg. La duración del tratamiento debe ser durante 48 semanas en el caso de los genotipos 1 y 4 y durante 24 semanas en los genotipos 2 y 3. Factores que predicen basalmente respuesta al tratamiento, incluyen factores modificables como la adherencia, la obesidad y resistencia a la insulina, y otros no modificables como la carga viral y los factores de la dinámica del tratamiento, es decir, la respuesta virológica al mismo durante el tratamiento y al finalizar este.

Antes de comenzar el tratamiento debe realizarse una selección adecuada del paciente, cuyas cifras de hemoglobina sea mayor o igual que 12 g/dL, neutrófilos mayor que 1 000/mm^3 y plaquetas mayor que 80 000/mm^3 y una valoración previa de enfermedades que puedan empeorar durante el tratamiento como son las enfermedades cardiovasculares, siquiátricas y autoinmunes, informar los posibles efectos adversos del mismo, incluyendo la teratogenicidad de la ribavirina, y por último monitorizar estrechamente el tratamiento, programando visitas frecuentes y facilitando el acceso del paciente al equipo médico para resolver sus dudas.

Actualmente no se concibe el tratamiento de las lesiones hepáticas del virus C, sin el conocimiento del genotipo y carga viral, esto es un factor importante para definir no solo el tiempo de tratamiento, sino también las posibilidades de resistencia a

este; actualmente se ensayan en muchos centros hospitalarios del mundo nuevos medicamentos, muy efectivos y con menos tasa de efectos adversos, estos son los agentes antivirales de acción directa, que impiden directamente la replicación viral en diferentes momentos del ciclo vital del virus, entre estos se encuentran los que inhiben la entrada del virus a la célula, los inhibidores de proteasa NS3/NS4A (telaprevir) y de la proteasa NS3 (boceprevir y simeprevir) o la NS5A (ledipasvir) y los inhibidores de polimerasa NS5B (sofosbuvir). daclatasvir y ledipasvir (NS5A), se utilizan combinados a la terapéutica estándar de interferón pegilado y ribavirina, en pacientes con genotipo 1, se logra una disminución de las tasas de resistencia al tratamiento, mientras otros ensayos evalúan la combinación entre estos mismos sin empleo de interferón, se logra también un potente efecto antiviral, no obstante, el costo exagerado de estos esquemas hace difícil realizar ensayos clínicos multicéntricos que permitan llegar a conclusiones definitivas acerca de su eficacia.

En la actualidad se considera que cualquier enfermedad hepática grave, progresiva y sin probabilidad de tratamiento alternativo o mala respuesta a los esquemas anteriores, constituye indicación de trasplante hepático; de acuerdo con el *European Liver Transplant Registry*, la posibilidad de supervivencia tras este es del 72 % a los 12 meses, del 64,6 % a los tres años y de 61,9 % a los cinco años del procedimiento, lo que hace razonable su indicación si la probabilidad de supervivencia con el tratamiento convencional es inferior a estas cifras.

Es importante reconocer que la tasa de reinfección por el virus B, delta o C tras el trasplante es elevada, por lo que el reto actual es la reducción de estas tasas, al mismo tiempo que se lucha por una terapéutica antirrechazo más efectiva.

Hepatopatías tóxicas

Concepto

Las hepatitis tóxicas por fármacos, son las que aparecen como consecuencia de la lesión histológica o de la interferencia con funciones hepatocelulares inducidas por metabolitos reactivos generados durante la biotransformación de los medicamentos que tiene lugar en los hepatocitos.

Epidemiología

Se desconoce la incidencia real de las hepatopatías de causa medicamentosa, ya que no existen estudios prospectivos que permitan identificar los casos asintomáticos, ni se dispone de procedimientos diagnósticos que permitan reconocer con seguridad los casos de daño hepático de esta etiología. Existen, sin embargo, datos que permiten establecer la magnitud de las hepatopatías medicamentosas, por ejemplo:

- Se estima que el 10 % de las hepatitis agudas en pacientes adultos se deben a fármacos, así como del 15 % al 30 % de las hepatitis fulminantes. El riesgo de que se desarrolle una hepatitis fulminante en la evolución de una hepatitis por fármacos es del 20 %, mientras que es de menos del 1 % de las hepatitis víricas agudas ictéricas.
- En algunos países occidentales estos agentes son responsables del 2 % al 5 % de todas las enfermedades del hígado, del 10 % de todos los ingresos hospitalarios por hepatitis aguda y del 20 % al 50 % de los casos de fracaso hepático fulminante.

Este problema de salud todavía es alarmante ya que la frecuencia de hepatotoxicidad se mantiene constante a lo largo del tiempo, a pesar de que se han retirado del mercado fármacos como consecuencia de su hepatotoxicidad.

El interés por su estudio está también justificado por estas razones:

- Las lesiones pueden ser, en muchos casos, graves e incluso mortales.
- La supresión del tóxico suele seguirse de la regresión de la lesión, mientras que su mantenimiento la empeora.
- En la mayoría de los casos se trata de reacciones impredecibles con las dosis terapéuticas recomendadas.

Etiología

Para poder comprender la etiología de las hepatitis tóxicas, es necesario conocer la fisiología de la biotransformación de los fármacos a nivel del hepatocito.

Fisiología de la biotransformación de los fármacos en el hígado

La biotransformación de los fármacos lipofílicos se efectúa exclusivamente en el hígado en dos fases. En la primera intervienen los enzimas del sistema citocromo P 450 (CYP), del que se conocen cerca de 300, que actúan sobre la molécula original mediante reacciones de oxidación, y con menor frecuencia de reducción o hidrólisis, que determinan la formación de diferentes productos metabólicos. Después de esta primera fase, algunos metabolitos ya pueden ser excretados, otros no son todavía suficientemente hidrofílicos para ser eliminados del organismo y requieren de una segunda reacción, que consistente en la conjugación de estos metabolitos con ácido glucurónico o con sulfato. Esta reacción tiene lugar en el citoplasma de los hepatocitos por la acción de las enzimas glucuronil transferasa y sulfo transferasa respectivamente, que los convierte ya en productos hidrosolubles. Durante la primera fase se pueden generar metabolitos reactivos (inestables) con potencial toxicidad, que pueden ser inactivados con su unión a glutatión o a sulfato.

Etiología del daño hepático

La lesión hepática provocada por agentes externos, se debe a los *metabolitos reactivos* formados durante su biotransformación, que no han podido ser inactivados. El daño hepático se clasifica en predecible y no predecible. El primero es dosis dependiente y exige poco tiempo de latencia (días), es el propio de los tóxicos industriales y de las toxinas vegetales, que se comportan como venenos (hepatotoxinas intrínsecas). Las lesiones impredecibles son las causadas por fármacos, no son dosis dependientes ni se pueden inducir en animales de experimentación y poseen un tiempo de latencia variable.

Una mayor producción de metabolitos reactivos o una menor neutralización de estos, determinan que las lesiones impredecibles de causa medicamentosa ocurran con un determinado fármaco en un paciente y no ocurran en la gran mayoría de los que también lo están tomando. La distinta producción de metabolitos reactivos en unas y otras personas puede ser debido a un polimorfismo de las enzimas del CYP, es decir, a la existencia de distintas isoenzimas, algunas de las que generan en algunas personas un exceso de metabolitos reactivos durante la biotransformación de un fármaco, mientras que esto no ocurre en las personas con otras isoenzimas. Este fenómeno se denomina *idiosincrasia metabólica*.

En otros casos, el aumento de la producción de metabolitos reactivos se debe a la hipertrofia de las enzimas del sistema CYP por la metabolización simultánea o anterior de otras substancias xenobióticas. Una dosis mayor que la adecuada puede causar una producción de metabolitos reactivos que sobrepasa la capacidad de los hepatocitos de neutralizarlos con glutatión. El déficit de glutatión, que ocurre en el ayuno, la malnutrición o el consumo excesivo de alcohol, es también un factor que favorece la aparición de daño hepático.

Mecanismo de la lesión hepática

La lesión hepática puede ser causada por la unión covalente de metabolitos reactivos con proteínas intracelulares, lo que causa disfunción de las células o incluso puede llegar a impedir la viabilidad celular. Los metabolitos reactivos pueden también causar un estrés oxidativo o iniciar la peroxidación lipídica de las membranas celulares con la consiguiente muerte celular. Algunos fármacos pueden causar daño mitocondrial. Finalmente, otros ejercen su daño por un mecanismo inmunológico, en este caso los metabolitos reactivos forman *aductos* con alguna proteína o una enzima microsomal y se comportan como un *neoantígeno* que inicia la respuesta inmune contra los hepatocitos.

Factores de riesgo

Existen factores de riesgos relacionados con la aparición de las hepatopatías tóxicas:

– Edad: las hepatitis tóxicas son más frecuentes en las personas de más de 60 años, que además son las que están más expuestas, debido a su mayor consumo de fármacos. Los niños tienen mayor riesgo que los adultos a desarrollar toxicidad por ácido valproico y por la aspirina, cuya prescripción recientemente se ha desaconsejado en niños, por el riesgo de provocar un síndrome de Reye.
– Género: las mujeres presentan mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad hepática que los varones cuando reciben diclofenaco, isoniacida o halotano, mientras que la toxicidad por azatioprina es más frecuente en los varones.
– Nutrición: la obesidad incrementa el riesgo de algunos fármacos como el metotrexato, el halotano y los que inducen esteatohepatitis no alcohólica. La malnutrición y el ayuno provocan un mayor riesgo relacionado con la reducción del contenido de glutatión intracelular.
– Genética: parece existir una predisposición genética para desarrollar hepatotoxicidad asociada a algunos antígenos de histocompatibilidad.
– Administración simultánea de otros fármacos: el riesgo de daño hepático es consecuencia de fenómenos de inducción enzimática, que se da también en los consumidores regulares de alcohol.
– Enfermedad preexistente: la existencia de enfermedad previa aumenta la hepatotoxicidad de algún fármaco, como el metotrexato en los soriásicos y del paracetamol en los alcohólicos. Los pacientes con sida presentan mayor hepatotoxicidad por dapsona, trimetroprim sulfatiazol y oxaciclina.

Fármacos más frecuentemente relacionados con hepatotoxicidad

– Paracetamol o acetaminofén: causa hepatotoxicidad intrínseca, dosis dependiente, se relaciona con necrosis zonal e insuficiencia hepática aguda, que suele ocurrir a dosis mayores a 10 g a 15 g.
– Halotano: este anestésico halogenado del alcano se relaciona con una lesión aguda, que en casos graves puede progresar a necrosis hepática masiva letal; se describe una susceptibilidad aumentada en ancianos, obesos y mujeres, fundamentalmente relacionados con sobreexposición al tóxico, se describe también una relación ocupacional en personal de unidades quirúrgicas.
– Hipotensores: la metildopa se relaciona con una lesión hepática aguda o tipo crónica activa, se presenta en el transcurso de 20 semanas del inicio de las dosis del fármaco; la lesión puede remitir una vez descontinuado el uso, pero puede demorar varios meses y en algunos casos ha progresado hasta causar la muerte a pesar de suspenderse.
– Anticonvulsivos:
  • Valproato de sodio: con mucha frecuencia su empleo se acompaña de aumentos ligeros y asintomáticos de las amino transferasas, por lo general después de varias semanas de tratamiento, menos frecuentemente se describen casos graves, la lesión característica es la necrosis centrolobulillar y la infiltración microvesicular grasa, así como lesión evidente del conducto biliar; como regla se describe una recuperación espontánea luego de la descontinuación del tratamiento.
  • Fenitoina: la toxicidad se describe después de las seis semanas del empleo del anticonvulsivante, se caracteriza por reacciones de hipersensibilidad que pueden evolucionar a formas graves e irreversibles de daño hepático.
– Antiarrítmicos de la amiodarona: entre el 1 % y el 3 % de los pacientes que lo utilizan, desarrollan una lesión hepática grave que semeja histopatológicamente a la lesión alcohólica aguda con infiltración adiposa, fibrosis y cuerpos de Mallory, lesión que puede evolucionar a la cirrosis micronodular, con hipertensión portal e insuficiencia hepática, es frecuente que las lesiones histológicas y las pruebas de hepatotoxicidad persistan varios meses después de suspender el tratamiento.
– Isoniacida: en las personas que utilizan la isoniacida como tuberculostático, hay 10 % a 20 % de daño hepático subclínico; la afección hepática puede presentarse como un proceso agudo, subagudo, crónico o necrosis hepática masiva letal, la edad influye en la alta frecuencia de la lesión hepática grave, que aumenta notablemente después de los 35 años, por lo que una elevación de las transaminasas en un paciente después de esta edad con este tratamiento es indicación de abandonar este.
– Antinflamatorios no esteroideos: los reportes más elevados corresponden al diclofenaco y el sulindac, seguidos de la aspirina, predomina la lesión de hepatitis crónica relacionada con fenómeno de idiosincrasia, se han reportado casos mortales en todas las series revisadas.
– Antimicrobianos:
  • Amoxicillina-ácido clavulánico: la amoxicillina aislada, tiene un potencial hepatotóxico bajo, pero combinada con el inhibidor de la betalactamasa ocasiona daño hepático colestásico, que muchas veces persiste durante varias semanas después de terminado el tratamiento, se describe recuperación completa en cuatro a seis meses.
  • Eritromicina: su uso puede complicarse con una lesión colestásica con infiltración por células inflamatorias y necrosis de células hepáticas, que puede tener evolución muy aguda simulando una colecistitis.
– Anticonceptivos orales: estas hormonas provocan varios efectos adversos en el sistema hepatobiliar: colestasis hepatocelular, neoplasias de células hepáticas, aumento de la predisposición a la formación de cálculos biliares de colesterol y trombosis de la vena hepática.

También existen otros fármacos que tienen efectos de hepatotoxicidad:

– Oxacilina: hepatitis inespecífica.
– Tetraciclina: esteatosis microvesicular.
– Piroxicam: colestasis inflamatoria.
– Tiabendazol: colestasis ductal.
– Corticosteroides: esteatosis macrovesicular.
– Didanosina: esteatosis macrovesicular.
– Fenilbutazona y alopurinol: granulomas.
– Metrotexato y vitamina A: fibrosis.
– Cloruro de vinilo: angiosarcoma.
– Anticancerosos y azatioprina: venooclusión e hiperplasia nodular regenerativa.
– Alopurinol: arteritis hepática.

Anatomía patológica

Aunque hay fármacos que provoquen un solo tipo de lesión, la mayoría causa varios tipos de lesiones.

Teniendo en cuenta la célula lesionada y el patrón de expresión clínica las hepatitis toxicas se agrupan de esta manera:

- Hepatocitos:
  - Hepatitis aguda.
  - Hepatitis colestásica.
  - Colestasis simple.
  - Hepatitis crónica.
  - Cirrosis.
  - Esteatosis y esteatohepatitis alcohólica.
  - Adenomas y carcinomas hepatocelulares.
- Colangiocitos:
  - Colangitis agudas y crónicas.
  - Ductopenia.
  - Colangitis esclerosante.
- Células endoteliales:
  - Dilatación sinusoidal.
  - Peliosis hepatis.
  - Enfermedad veno-oclusiva.
  - Síndrome de Budd-Chiari.
  - Angiosarcoma.
- Macrófagos:
  - Granulomas.
- Células estrelladas (de Ito):
  - Fibrosis pericelular.

Algunos fármacos provocan alteraciones en la morfología hepática (Tabla 83.4).

Cuadro clínico

Las lesiones hepáticas por medicamentos pueden reproducir todas las enfermedades hepáticas, por lo que su expresión clínica es muy variada, así como su gravedad, ya que sus manifestaciones pueden ir desde una elevación asintomática de las transaminasas descubierta accidentalmente en un examen médico rutinario o efectuado por otra indicación, hasta una insuficiencia hepática grave.

De manera general estas lesiones pueden ser agudas (duración hasta tres meses) o crónicas (más de tres meses). Dentro de estas están:

- Enfermedad hepática aguda:
  - Hepatitis aguda.
  - Hepatitis colestásica.
  - Colestasis simple.
  - Esteatosis microvesicular.
- Hepatopatías crónicas:
  - Hepatitis crónica.
  - Esteatohepatitis no alcohólica.
  - Colestasis crónica por ductopenia.
  - Colangitis esclerosante.
  - Fibrosis y cirrosis hepática.
  - Granulomas hepáticos.
- Lesiones vasculares:
  - Dilatación sinusoidal.
  - Enfermedad venooclusiva.
  - Síndrome de Budd-Chiari.
- Tumores:
  - Adenoma hepatocelular.
  - Carcinoma hepatocelular.
  - Angiosarcoma.

Hepatitis aguda

El cuadro clínico es indistinguible de una hepatitis vírica aguda, con un espectro que puede ir de formas asintomáticas hasta una hepatitis fulminante. Las formas ictéricas debutan con frecuencia con dolor epigástrico acompañando la ictericia, la astenia y la anorexia. Las hepatitis anictéricas deben sospecharse cuando aparecen dolor epigástrico, náuseas y vómitos en un paciente en tratamiento farmacológico, pero el diagnóstico de hepatitis debe confirmarse con los exámenes de laboratorio.

Analíticamente se expresan con una elevación, a veces notable, de las transaminasas con escasa elevación de la gamma glucoronil transpeptidasa y de la fosfatasa alcalina. En algunos pacientes se detectan autoanticuerpos circulantes, generalmente antinucleares. Si la tasa de protrombina es inferior al 50 % debe vigilarse atentamente si aparecen manifestaciones de fallo hepático, especialmente signos de una encefalopatía hepática incipiente, ya que puede indicar una enfermedad grave, que puede exigir un trasplante hepático.

Las hepatitis causadas por un mecanismo inmunoalérgico evolucionan con eritema cutáneo, fiebre y eosinofília, además de los síntomas y signos de las hepatitis debidas a un mecanismo de idiosincrasia metabólica. Si no se suprime el tratamiento responsable puede aparecer una forma grave de síndrome de Stevens-Johnson.

La enfermedad es la consecuencia de une necrosis hepatocelular y su extensión condiciona la expresión clínica de la enfermedad. Excepto en los casos que evolucionan con necrosis hepática masiva, la evolución suele ser hacia la *restitución ad integrum*.

Colestasis

Existen diversos síndromes de colestasis por fármacos en función del nivel donde se produce la alteración del flujo biliar:

- Colestasis simple: es la colestasis que se manifiesta con escasa o nula elevación de las transaminasas. Se ha observado después de tratamientos con estrógenos y con anabolizantes, y se debe a una interrupción de la secreción biliar, probablemente por una disfunción en el mecanismo de transporte biliar de los hepatocitos a los canalículos biliares. Evoluciona con ictericia y prurito.
- Hepatitis colestásica: suele utilizarse este término cuando a los signos de hepatitis aguda se añaden síntomas o signos de colestasis, como prurito o elevación marcada de la fosfatasa alcalina. Algunos fármacos causan preferentemente una hepatitis similar a una hepatitis vírica, como la isoniacida, mientras que otros tienden a causar preferentemente una hepatitis colestásica, generalmente en el contexto de una reacción de hipersensibilidad, como las fenotiacinas, la amoxicilina-clavulánico, la carbamacepina, la eritromicina, la flucoxacilina, la propafenona, entre otros.
- Colangiopatía por medicamentos (ductopenia inducida por fármacos): en el 1 % de los casos de hepatitis colestásica, después de una regresión muy lenta de la ictericia y la hipertransaminasemia, persiste la elevación de la gamma glutamil transpeptidasa y de la fosfatasa alcalina debido a la destrucción de los colangiocitos de los conductos biliares interlobulillares, por un mecanismo probablemente inmunoalérgico. Su diagnóstico exige la demostración de la reducción del número de conductos biliares interlobulillares en la biopsia hepática. Las formas de ductopenia más graves, que son las menos frecuentes, dan lugar a un cuadro de colestasis crónica similar a una cirrosis biliar primaria, pero las formas menor dan lugar a alteraciones bioquímicas asintomáticas y no progresivas.
- Colangitis esclerosante: se han observado casos excepcionales asociados al empleo de soluciones escolicidas (formol y suero salino hipertónico) en la cirugía del quiste hidatídico, actualmente en desuso, que pasan al colédoco a través de alguna comunicación entre el quiste y la vía biliar. También se han descrito después de la quimioterapia con floxuridina por la arteria hepática por una acción tóxica del fármaco sobre las arteriolas que irrigan el colédoco.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 83.4. Alteraciones principales en la morfología hepática provocada por algunos fármacos

Cambio morfológico principal	Clase de agente	Ejemplos
Colestasis	Esteroides anabólicos	Metiltestosterona
	Antiinflamatorios	Sulindac
	Antitiroideos	Metimazol
	Antibióticos	Eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amocicilina-ácido clavulánico y oxacilina
	Anticonceptivos orales	Noretinodrel con mestranol
	Hipoglucemiantes orales	Cloropropamida
	Tranquilizantes	Clorpromazina
	Quimioterápicos	Esteroides anabólicos, busulfán y tamoxifén
	Inmunosupresores	Ciclosporina
	Anticonvulsivos	Carbamazepina
	Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipina y verapamilo
Hígado graso	Antibiótico	Tetraciclina
	Anticonvulsivo	Valproato sódico
	Antiarrímico	Amiodarona
	Antivíricos	Zidovudina, ritonavir e indinavir
	Quimioterápicos	Asparaginasa metotrexat
Hepatitis	Anestésicos	Halotanoc
	Anticonvulsivos	Fenilhidantoína y carbamazepina
	Antihipertensivos	Metildopa, captopril y enalapril
	Antibióticos	Isoniacida, rifampicina y nitrofurantoína
	Diuréticos	Clorotiazida
	Laxantes	Oxifenisatina
	Antidepresivos	Iproniazida, amitriptilina, imipramina, trazodona y venlafaxina
	Antiinflamatorios	Ibuprofen, indometacina, diclofenac y sulindac
	Antimicóticos	Ketoconazol y fluconazol
	Antivíricos	Zidovudina y didanosina
	Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipina, verapamilo y diltiazen
	Hipoglucemiantes orales	Troglitazona
	Antiandrógenos	Flutamida
Combinación de hepatitiscolestasis	Inmunosupresores	Azatioprina
	Hipolipemiantes	Ácido nicotínico, lovastatina y otras estatinas
	Antibióticos	Amoxicilina-ácido Clavulánico y trimetroprim-sulfametoxazol
Efectos tóxicos (necrosis)	Hidrocarburos	Tetracloruro de carbono
	Metales	Fósforo amarillo
	Setas	Amanita phalloides
	Analgésicos	Paracetamol
	Solventes	Dimetilformamida
Granulomas	Antiinflamatorios	Fenilbutazona
	Antibióticos	Sulfonamidas
	Inhibidores de oxidasa de xantina	Alopurinol
	Antiarrítmicos	Quinidina y diltiazem
	Anticonvulsivos	Carbamazepina

eciMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Colelitiasis: algunos fármacos, como la ceftriaxona, precipitan en la bilis e inducen la formación de barro biliar o cálculos.

Hepatitis crónica

Solo raramente los fármacos son causa de hepatitis crónica, probablemente por la persistencia en el consumo de un fármaco que causó una hepatitis aguda que pasó desapercibida por su poca expresividad clínica.

Las hepatitis crónicas por fármacos son indistinguibles de las hepatitis crónicas víricas desde el punto de vista bioquímico e histológico. Pueden confundirse con las hepatitis autoinmune, pues algunos casos evolucionan con títulos altos de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, como las inducidas por minociclina, o anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón (antiLKM) en el caso de la hidralacina.

Algunos fármacos capaces de provocar hepatitis crónica se han retirado, como la oxifenisatina o son actualmente muy poco utilizados, como la nitrofurantoina y la metildopa.

Esteatosis y esteatohepatitis

La acumulación de macrovacuolas de triglicéridos en los hepatocitos es un efecto común de ciertos fármacos como corticoides, metotrexato y asparaginasa. Su importancia clínica depende de si hay otros fenómenos lesionales asociados, como la fibrosis en el caso del metotrexato o las necrosis hepatocelulares en el caso de la asparaginasa. Algunos fármacos (amiodarona, nifedipina y tamoxifén) inducen la aparición de grasa macrovacuolar y de otras lesiones histológicas similares a las causadas por el alcohol, como fibrosis pericelular, hialina de Mallory y necrosis hepatocelulares focales con polinucleares en las áreas centrolobulillares, por lo que esta lesión recibe la denominación de *esteatohepatitis*. Al microscopio electrónico se identifican en los hepatocitos lisosomas repletos de fosfolípidos. Estas lesiones son reversibles si se suprime la administración del fármaco responsable, en caso contrario pueden progresar a cirrosis hepática. La evolución clínica es muy variable, generalmente oligosintomática, y se asocia a una elevación moderada de las transaminasas.

La acumulación de grasa microvacuolar se debe a un daño mitocondrial causado por metabolitos de algunos fármacos y se asocia a un cuadro agudo que puede manifestarse como una insuficiencia hepática aguda. Clínicamente se inicia de un modo insidioso, con náuseas, anorexia, astenia y dolor abdominal, y aparición tardía de ictericia, habitualmente poco intensa. Las transaminasas están elevadas, pero menos que en las hepatitis agudas ya que no hay necrosis celulares, y la protrombina disminuida, como consecuencia de la disfunción hepática grave. Suele haber hipoglucemia y acidosis láctica. Se ha observado con fármacos actualmente en desuso, como las tetraciclinas por vía intravenosa y las aspirinas en niños y en pacientes con sida tratados con antiretrovirales (zidovudina y didanosina). La mortalidad de este cuadro es elevada.

Enfermedades vasculares

Los metabolitos reactivos de algunos fármacos pasan a la circulación sanguínea y pueden lesionar las células endoteliales de la pared de los sinusoides o de las venas eferentes (centrolobulillares). La dilatación sinusoidal es generalmente asintomática y se ha descrito en algunas mujeres que tomaban anticonceptivos.

La *peliosis hepatis* se caracteriza por la formación de cavidades quísticas, de diámetro entre 1 mm y varios centímetros, llenas de sangre por destrucción del endotelio sinusoidal. Puede evolucionar clínicamente como una insuficiencia hepática grave o de modo asintomático. Se ha observado después de tratamiento con andrógenos, danazol y tamoxifén. El daño sinusoidal se asocia a veces a una activación de las células estrelladas (células de Ito), con la consiguiente síntesis y posterior acumulación de colágena en los espacios de Disse. La fibrosis sinusoidal se manifiesta como una hipertensión portal sinusoidal.

La *lesión de las venas centrolobulillares* y su ulterior oclusión, es la causa de la enfermedad venooclusiva, que puede expresarse clínicamente como una forma aguda, con dolor agudo en hipocondrio derecho, insuficiencia hepática aguda y ascitis, o en forma crónica, que se manifiesta como una hipertensión portal, indistinguible clínicamente de una cirrosis hepática. La forma aguda se ha observado después del tratamiento preparatorio del trasplante de médula ósea con radioterapia y agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalán o busulfán) y la forma crónica se ha observado en trasplantados renales tratados con azatioprina. El diagnóstico de estas lesiones requiere el examen histológico del hígado.

El *síndrome de Budd-Chiari* se ha encontrado ocasionalmente asociado a anticonceptivos orales, relacionándolo con la hipercoagulabilidad inducida por los estrógenos. Puede diagnosticarse mediante la combinación de criterios clínicos (ascitis) y ecográficos (venas suprahepáticas no visibles).

Granulosas hepáticos

Algunos fármacos como alopurinol, carbamacepina, hidralacina, procainamida, quinidina y sulfonamidas, pueden inducir una hepatitis aguda de carácter inmuoalérgico asociado a la formación de granulomas epitelioides. A veces los granulomas hepáticos constituyen la lesión histológica más prominente e inducen una evolución clínica crónica e indolente, con astenia y febrícula, que persiste hasta que se suprime el agente responsable.

Tumores hepáticos

Se han descrito casos de adenoma hepatocelular en mujeres que habían tomado anticonceptivos con alto contenido en estrógenos durante muchos años, carcinomas hepatocelulares en pacientes con anemia de Fanconi y en culturistas tratados con andrógenos-anabolizantes. Se han atribuido a alteraciones en el ADN de los hepatocitos inducido por metabolitos reactivos.

Otras expresiones clínicas

Aumento aislado de gamma glutamil transpeptidasa

No traduce una lesión hepática sino un fenómeno adaptativo, denominado *inducción enzimática*. Es más común con los tratamientos con sicofármacos.

Hiperbilirrubinemia no conjugada

Se ha observado en pacientes tratados con rifampicina, novobiocina y ciclosporina, y se ha atribuido a una interferencia del fármaco con la captación y conjugación de la bilirrubina.

Elevación transitoria de las transaminasas

Ocurre en algunos pacientes al inicio de un tratamiento con isoniacida y desaparece a pesar de mantener el tratamiento. Suele tratarse de elevaciones modestas. Se desconoce si se trata de un fenómeno adaptativo o de una lesión leve.

Exámenes complementarios

Están indicados los estudios de función hepática tales como transaminasas glutámico oxalacética, glutámico pirúvica, ganma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, proteínas totales y fraccionadas, lipidograma, coagulograma, glucemia, marcadores virológicos para virus A, B y C, para excluir estos agentes etiológicos, así como ultrasonidos diagnósticos de hígado

y vías biliares, todos los que están alterados en función de la forma de lesión hepática que adopte la hepatopatía toxica.

La biopsia hepática está justificada en estas circunstancias:

– Cuando no se dispone de diagnóstico etiológico de una enfermedad hepática.
– Si persiste la incertidumbre diagnóstica después de suprimir el fármaco presuntamente responsable.
– Si en caso de necrosis se sospecha que pueda estar indicado un trasplante hepático.

Se pueden considerar signos sugestivos de daño hepático por fármacos esos cambios:

– Necrosis centrolobulillar confluente y circunscrita.
– Cambios de hepatitis aguda con predominio de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio o con granulomas.
– Fibrosis sinusoidal con áreas de dilatación sinusoidal e hipertrofia de células de Ito en ausencia de alcoholismo.
– Hepatitis colestásica.
– Lesión destructiva del epitelio biliar asociados a cambios de hepatitis.
– Presencia de granulomas.
– Peliosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de las hepatopatías medicamentosas es difícil porque no se dispone de ninguna prueba ni de un marcador específico. La clínica es indistinguible de la que presentan enfermedades de otra etiología, por lo que el médico debe poseer un elevado índice de sospecha, para considerar que se trate de una lesión de causa tóxica, ante cualquier enfermedad hepática sin causa reconocida. Por otra parte, algunos pacientes toman más de un fármaco potencialmente tóxico, lo que dificulta más la identificación de la causa de la enfermedad.

El elemento clave para el diagnóstico es la comprobación de una relación temporal entre el inicio del consumo del fármaco y la aparición de signos de enfermedad. Estos aparecen después de un periodo de latencia, que oscila entre pocos días y pocas semanas. Para algunos fármacos este periodo puede ser de mayor duración (varios meses). Por lo general, las enfermedades hepáticas por fármacos aparecen en pacientes sometidos a tratamiento, pero pueden también aparecer los primeros síntomas después de que el paciente ha dejado de tomar el tratamiento, como sucede, por ejemplo, con la amoxicilina-ácido clavulánico.

El diagnóstico debe evocarse cuando se han descartado las causas habituales de enfermedad hepática. Debe interrogarse por el empleo de fármacos autoprescritos, así como de productos de herboristería y de medicina natural. Se dispone de escalas diagnósticas basadas en un baremo predeterminado que valora positiva y negativamente una serie de datos del cuadro clínico de un paciente y que permiten establecer el grado de probabilidad de que sea de causa farmacológica. Solo en los casos, poco frecuentes, de hepatitis por hipersensibilidad, la aparición inicial de eritema cutáneo, fiebre y hipereosinofilia junto a las alteraciones de la enfermedad hepática, generalmente hepatitis aguda, permite sospechar fácilmente el diagnóstico.

La prueba de reexposición, consistente en readministrar el fármaco sospechoso una vez se ha conseguido la recuperación clínica, para comprobar que reaparecen las manifestaciones de daño hepático, es la única que permite establecer con seguridad si se trata de una hepatopatía por fármacos, pero está considerada actualmente como inapropiada por razones éticas, por el riesgo que comporta para el paciente volver a desarrollar una enfermedad hepática, que eventualmente puede ser más grave que en el episodio inicial. Por otra parte, la falta de recurrencia después de una reexposición breve, no descarta una hepatopatía tóxica, pues quizá no ha transcurrido suficiente tiempo para que se acumulen metabolitos reactivos.

Para facilitar el diagnóstico de hepatitis tóxica se han propuesto varias escalas diagnósticas basadas en la relación temporal entre el consumo del fármaco y el inicio del cuadro clínico, la exclusión de otras posibles etiologías, y la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad. Se presenta la escala diagnóstica de María y Victorino:

1. Relación temporal entre la ingesta del fármaco y el inicio del cuadro clínico:
   a) Tiempo desde la ingestión hasta el inicio de la primera manifestación clínica o de laboratorio:
      – Cuatro días a ocho semanas: 3 puntos.
      – Menos de cuatro días o más de ocho semanas: 1 punto.
   b) Tiempo desde la retirada del fármaco hasta el inicio de la manifestación:
      – Cero a siete días: 3 puntos.
      – Ocho a 15 días: 0 punto.
      – Más de 15 días: –3 puntos.
   c) Tiempo desde la retirada del fármaco hasta la normalización de los valores de laboratorio:
      – Menos de seis meses (patrón mixto-colestásico) o menos de dos meses (hepatocelular): 3 puntos.
      – Más de seis meses o menos de dos meses: 0 punto.
2. Exclusión de causas alternativas:
   a) Hepatitis vírica A, B, C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, enfermedad alcohólica, obstrucción biliar, entre otras:
      – Exclusión completa: 3 puntos.
      – Exclusión parcial: 0 punto.
      – Causa alternativa posible detectada: –1 punto.
      – Causa alternativa probable detectada: –3 puntos.
3. Manifestaciones extrahepáticas:
   a) Rash, fiebre, artralgias, eosinofilia (mayor que 6 %) y citopenia:
      – Cuatro o más: 3 puntos.
      – Dos o más: 2 puntos.
      – Uno: 1 punto.
      – Ninguna: 0 punto.
4. Reexposición intencionada o accidental al fármaco:
   a) Prueba de reexposición positiva: 3 puntos.
   b) Prueba de reexposición negativa o ausente: 0 punto.
5. Casos de reacción adversa hepática con el fármaco publicados previamente:
   a) Si: 2 puntos.
   b) No (comercializado en los 5 años previos): 0 punto.
   c) No (comercializado más de 5 años previos): –3 puntos.

   Las categorías de probabilidad:
      – Definitiva: mayor que 17 puntos.
      – Probable: de 14 puntos a 17 puntos.
      – Posible: de 10 puntos a 13 puntos.
      – Dudosa: de 6 puntos a 9 puntos.
      – Excluida: menos de 6 puntos.

Tratamiento

Tratamiento preventivo

No existe ningún método para prevenir el daño por fármacos. Únicamente está justificada la monitorización de las transaminasas, en tratamientos prolongados con fármacos con riesgo relativamente alto de causar lesiones hepáticas, como la isoniacida, el diclofenaco y la ticlopidina. El examen analítico debería hacerse cada 15 días para la isoniacida, solo en personas de más de 35 años, y cada mes para los otros dos fármacos. Si las transaminasas suben por encima de tres veces los valores normales debe interrumpirse la medicación. La persistencia en la administración de un fármaco, una vez que han aparecido signos de daño hepático, ya sea elevación marcada de las transaminasas

PROHIBIDA LA REPRODUCCIÓN

o la aparición de ictericia, puede tener consecuencias graves, ya que puede causar una necrosis hepática masiva.

Debe prestarse particular atención a la posibilidad de un daño hepático con los fármacos recientemente introducidos en el mercado, ya que los estudios para conseguir la autorización de comercializar un fármaco no permiten habitualmente reconocer su potencial hepatotóxico. Los médicos que diagnostiquen un caso de hepatitis tóxica deben notificarlo a los servicios de farmacovigilancia. Este es el único método para reconocer el riesgo de un fármaco. Cuando estos son causa de un número excesivo de casos de hepatotoxicidad, o aunque sean pocos, que incluyen casos mortales, el fármaco es retirado del mercado.

Tratamiento curativo

El tratamiento de las hepatitis tóxicas se reduce a la supresión del agente responsable. En general esta medida se sigue de una rápida mejoría inicial, aunque paradójicamente con algunos fármacos, como la amoxicilina-ácido clavulánico y las hidantoinas se asiste a veces a un empeoramiento transitorio del cuadro clínico después de interrumpir el tratamiento.

Excepto en los casos que evolucionan como una hepatitis fulminante, que deben ser objeto de un trasplante hepático urgente, el pronóstico suele ser bueno en las enfermedades agudas. Algunas hepatitis colestásicas experimentan una regresión del episodio ictérico, pero persisten los signos bioquímicos de colestasis, debido a la destrucción del epitelio de los conductos biliares interlobulillares. En estos casos puede ser útil la administración de ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día).

Pueden prescribirse corticosteroides en casos individuales, especialmente cuando el mecanismo es inmunoalérgico, aunque no existe ningún estudio controlado que demuestre su eficacia. Es difícil asegurar si la mejoría observada es debida a los corticoides o a la supresión del tratamiento responsable de la enfermedad hepática.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

84

Enfermedad hepática por depósito de grasa

Concepto

El término hígado graso o enfermedad hepática por depósito de grasa, se refiere a una enfermedad del hígado caracterizada por acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en las células hepáticas (hepatocitos), que puede tener su origen relacionado a un consumo de alcohol igual o mayor a 20 g al día en hombres y de 10 g al día en mujeres, para lo que se utiliza el término de *hígado graso alcohólico* u otra modalidad clínica en la que no está presente este consumo y se asocia a múltiples causas con un espectro clínico patológico bien definido, conocida como *enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólico*.

La esteatosis hepática no alcohólica es la causa más frecuente, a nivel global, de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática en personas asintomáticas. Esta enfermedad hepática comprende, desde el punto de vista histopatológico, un espectro que varía entre el simple depósito de grasa en el hígado (esteatosis simple) hasta la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, incluido por algunos autores el carcinoma hepatocelular, en ausencia de otras alteraciones que si pueden acompañar al daño histológico por alcohol, como son la necrosis esclerosante hialina, la lesión venooclusiva de la enfermedad alcohólica, la proliferación ductular, colangiolitis y colestasis aguda. Se le considera la expresión en el hígado de manifestaciones complejas a las que se denomina *síndrome metabólico*.

El síndrome metabólico comprende una serie de alteraciones entre las que se destacan la obesidad, especialmente de tipo central, con una circunferencia en la cintura mayor que 94 cm en el hombre y de 80 cm en la mujer; con frecuencia se acompaña de un índice de masa corporal mayor que 30 kg/m^2 de superficie corporal. Otros componentes del síndrome metabólico son la resistencia a la insulina, intolerancia a los hidratos de carbono o bien diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia con aumento en la cifra de triglicéridos en el suero mayor que 1,70 mmol/L (150 mg/dL), disminución de las liproproteínas de alta densidad (también llamado colesterol bueno o protector) con cifras inferiores a 4,02 mmol/L (40 mg/dL) en el hombre y menores de 5,02 mmol/L (50 mg/dL) en la mujer e hipertensión arterial mayor a 140/90 mmHg.

Se propone una nomenclatura que define cada una de las formas del hígado graso.

Nomenclatura

El hígado graso se conoce de varias maneras:

- Hígado graso: término general. Cuando no es a causa del consumo de alcohol, se conoce como hígado graso no alcohólico.
- Esteatosis hepática: acumulación de grasa en el hígado, sinónimo de hígado graso.
- Esteatohepatitis no alcohólica: cuando la acumulación de grasa en el hígado va acompañada, además, de un fenómeno inflamatorio.
- Esteatohepatitis metabólica: término propuesto para describir el hígado graso con evidencia de un daño celular que va en progreso sin una etiología determinada, pero con asociación al síndrome metabólico.

Epidemiología

La esteatosis hepática no alcohólica es un padecimiento que afecta del 20 % al 30 % de la población general en varios países. Se considera la hepatopatía crónica más prevalente en Estados Unidos y muchos países del mundo. En un estudio de población "urbana" realizado en una cohorte de grupos étnicos distintos en Estados Unidos, se informó que el 30 % de los adultos norteamericanos tienen esteatosis hepática, calculando en ese país que 71 millones de las personas mayores de 18 años tienen esteatosis hepática (censo del 2000) y más de 7 millones, esteatohepatitis; la prevalencia aumenta en los pacientes con obesidad mórbida del 75 % a 92 %, mientras que en la población pediátrica es de aproximadamente del 13 % a 14 %. Hace varias décadas se consideraba un predominio en mujeres en edades medias de la vida, sin embargo, se ha demostrado actualmente que no tiene predilección racial, sexual ni por grupos de edades

Se estima que aproximadamente tres a cinco de cada 100 casos de esteatohepatitis, forma progresiva de la esteatosis hepática, evoluciona a la cirrosis. En México la prevalencia de esteatosis hepática no se conoce con precisión; sin embargo, si se puede extrapolar datos de obesidad obtenidos de la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) del 2006, en esta se informa que el 30 % de la población reúne criterios de obesidad y de estos, más de las dos terceras partes pueden tener esteatosis en el hígado; por otra parte, la prevalencia promedio de diabetes mellitus tipo 2 es del 7 %, y el 92 % de estos pacientes tienen síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

Etiología

Existe un número importante de factores asociados al origen de esta infiltración grasa (Tabla 84.1). Los componentes del síndrome metabólico (entre estos, la obesidad) son factores de riesgo asociados al hígado graso no alcohólico.

Fisiopatología

El por qué algunos pacientes obesos desarrollan solo esteatosis hepática y otros esteatohepatitis, sin lograr definir qué es

Tabla 84.1. Origen de la esteatosis hepática

Metabólicas		Tóxicas	
Congénitas	**Adquiridas**	**Fármacos**	**Metales**
Abetalipoproteinemia	Diabetes mellitus	l-Asparaginasa	Antimonio
Hepatoesteatosis familiar	Obesidad	Glucocorticoides	Bario
Galactosemia	Hiperlipidemia	Metotrexate	Cromo
Glucogenosis	Kwashiorkor	Antirretrovirales	Fósforo
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Marasmo	Bleomicina	Talio
Homocistinuria	Ayuno prolongado	Estrógenos	Uranio
Enfermedad de Wilson		Tetraciclinas	
Tirosinemia		Amiodarona	
Síndrome de Weber-Christian		Dicloroetileno	

lo que perpetúa el ciclo de daño hepatocelular y fibrogénesis lo que conduce a formas más agresivas de la enfermedad como la cirrosis y el cáncer, son interrogantes en la fisiopatología de esta enfermedad, que obligan a tener en cuenta la predisposición genética y la descripción de distintos polimorfismos en poblaciones en riesgo o la identificación de posibles genes candidatos.

Normalmente el hígado tiene 5 g de grasa por cada 100 g de peso, son los fosfolípidos los que más abundan y llegan a constituir aproximadamente hasta el 50 % del contenido total, en menos proporción, es decir, el 7 % se hallan los triglicéridos y colesterol no esterificado. El requisito indispensable para el desarrollo de esteatosis hepática, es la retención de triglicéridos y ácidos grasos provenientes del tejido adiposo en los hepatocitos, los que se acumulan por la pérdida del balance entre la captación, la síntesis, la salida y la oxidación de los ácidos grasos libres, asociado a una disminución de la actividad de la insulina, que es encargada de inhibir el metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumentar la síntesis intrahepática de ácidos grasos libres y de triglicéridos, e inhibir la beta oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos. Los estados de hiperinsulinismo como la diabetes tipo 2 y la obesidad, entre otros, disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina, pero es la insulinorresistencia el factor más implicado en el desarrollo de esteatosis hepática, aunque se reconoce que el trastorno metabólico inicial ocurre en los tejidos periféricos y que la esteatosis resultante tiende a exacerbar la insulinorresistencia.

En la esteatosis hepática, al igual que en otros padecimientos metabólicos, se altera la liberación de adipocinas, proteínas sintetizadas específicamente en el adipocito que comparten funciones de regulación de energía y procesos de inmunidad. La alteración en la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo conduce a una serie de anormalidades metabólicas e inflamatorias.

Las adipocinas actúan en forma variable ya sea autocrina, endocrina o paracrina e incluyen proteínas relacionadas con moléculas de regulación inmune y citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6 y receptor del factor de crecimiento transformante beta), proteínas que afectan la función endotelial y vascular (angiotensinógeno, proteínas del sistema renina-angiotensina e inhibidores de la activación del plasminógeno), hormonas que participan en la homeostasis de la glucosa, la regulación de insulina y fuentes de energía (adiponectina, resistina y leptina), metabolismo de lípidos y lipoproteínas (ácidos grasos libres, lipasa lipoproteínica), proteínas involucradas en el transporte de ácidos grasos, (apolipoproteina E y proteína fijadora de retinoides) y varios factores endocrinos (corticoesteroides y esteroides sexuales).

La adiponectina es la hormona circulante más abundante en humanos, se expresa únicamente en los adipocitos y guarda una relación inversa en su concentración en obesidad central o visceral, en la hipertrigliceridemia, en la diabetes mellitus tipo 2 y con los marcadores aterogénicos apo B y apo E34. La insulinorresistencia se ha relacionado a niveles circulantes muy bajos de adiponectina y revierte con la administración de esta hormona. En el hígado, la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina para inhibir la gluconeogénesis y regular el metabolismo de ácidos grasos libres a través de la supresión de la lipogénesis y activando su oxidación. Las propiedades antiinflamatorias de la adiponectina, explican por qué los niveles bajos de esta pueden aumentar la necrosis celular y favorecer la progresión de esteatosis a esteatohepatitis.

El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina derivada de los adipocitos, cuya función en la insulinorresistencia es alterar la señalización de la insulina, inhibiendo las funciones de una proteína intracelular conocida como el substrato proteico receptor de insulina a través de la fosforilación de la serina. En obesos y en diabéticos tipo 2, los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral alfa están elevados y el acúmulo de ácidos grasos libres en los hepatocitos y a nivel periférico, alteran la permeabilidad de la membrana, deprimen la actividad enzimática, dañan en forma directa a los capilares arteriales y venosos, y estimulan la expresión del factor de necrosis tumoral.

Los pacientes con esteatohepatitis tienen daño en la ultraestructura de las mitocondrias que no tienen los que padecen de esteatosis simple o los pacientes normales. El aumento en los niveles de ácidos grasos libres, provoca estrés oxidativo, en gran parte es responsable de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Las mitocondrias son la fuente principal de especies reactivas de oxígeno, desencadenantes de daño celular y muerte celular y como consecuencia esteatohepatitis y fibrosis, provocado por diferentes mecanismos como la lipoperoxidación, inducción de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6 e inducción también de ligandos Fas40. Se ha reportado que las citocinas proinflamatorias pueden ser inducidas por endotoxinas en presencia de proliferación bacteriana. La elevada prevalencia de mutación del gene HFE con niveles altos de hierro se ha relacionado al estrés oxidativo.

La leptina se produce en el tejido adiposo y desempeña una función importante en la modulación de la ingestión de alimento y en el gasto energético; ejerce una influencia proinflamatoria al regular la respuesta a células T aumentando la producción de citocinas, al mismo tiempo que aumenta la fagocitosis por los macrófagos.

La interleucina-6 desempeña una función importante en procesos inflamatorios regulando la función tanto de células B como de células T. El tejido adiposo visceral produce tres veces más interleucina-6 que la grasa subcutánea, por otra parte, la interleucina-6 se asocia a insulinorresistencia y se ha demostrado que altera la señalización de la insulina en los hepatocitos. Los niveles de interleucina-6 están aumentados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Una proteína nombrada *resistina*, encontrada en proadipocitos en diferenciación hacia adipocitos maduros, es un potente agente proinflamatorio cuyos niveles se encuentran elevados en diabéticos tipo 2 en correlación con el grado de resistencia a la insulina en el hígado, pero no con la resistencia a la insulina en el músculo.

El angiotensinógeno se ha encontrado en los adipocitos y parece ser importante en la esteatosis hepática. Los antagonistas de angiotensinógeno-II mejoran el funcionamiento hepático en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis.

Todo lo anterior es la teoría del doble impacto que explica que para que ocurra la esteatohepatitis es necesario dos momentos: el primero es el ingreso excesivo de ácidos grasos libres al hepatocito, saturándose los sistemas de betaoxidación mitocondrial y acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos que es lo que condiciona el surgimiento de la esteatosis simple, y un segundo impacto dado por la oxidación microsomal y betaoxidación peroxisomal, efecto adicional de estrés oxidativo con liberación de citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral, reclutamiento de células polimorfonucleares y activación de células estrelladas que conlleva al desarrollo de la esteatohepatitis, la necrosis, la fibrosis y la cirrosis.

Cuadro clínico

Los antecedentes de obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia e hipertensión, la ingestión de fármacos como la amiodarona, el diltiazem, tamoxifeno, esteroides, tratamiento antirretroviral, así como determinados hábitos dietéticos como una ingestión abundante de carbohidratos, grasa animal y una práctica nula de ejercicios, o vida sedentaria, deben ser tenidos en cuenta ante la posibilidad diagnóstica de la enfermedad hepática por depósito de grasa.

Entre el 48 % y 100 % de los pacientes con esteatosis hepática/esteatohepatitis no alcohólica permanecen asintomáticos, lo que es común a la mayoría de las enfermedades crónicas del hígado, como las hepatitis B y C, que tampoco provocan síntomas, por lo tanto se puede considerar que la esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad silente, y es el motivo de consulta en muchos casos, la valoración de pruebas de función hepática alteradas de forma persistente, en un chequeo rutinario o de un ultrasonido abdominal donde se demuestra la presencia de cambios de infiltración grasa en el parénquima hepático; no obstante, algunos pueden describir dolor leve en el hipocondrio derecho, que es el síntoma más constante, que es referido como sensación de pesantez por algunos pacientes o de "víscera consciente", aunque su intensidad puede llegar a percibirse con mayor intensidad durante algunas actividades físicas o luego de la ingestión de bebidas alcohólicas o de algunas comidas, otras manifestaciones clínicas presentes en los pacientes son la adinamia y la astenia persistente, digestiones lentas y flatulencia.

La exploración física puede ser normal o encontrarse hepatomegalia, que tiende a ser indolora, pero en la fase de esteatohepatitis no alcohólica llega a ser sensible a la palpación, de superficie lisa y consistencia blanda, de borde más o menos fino que se puede tornar más romo e indolora según el proceso de fibrosis toma lugar dentro de la propia glándula, que puede, en estadios avanzados, tener las características de un hígado cirrótico, asociándose a estos elementos los signos de hipertensión portal.

Es frecuente en el cuadro clínico de este paciente hallar las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad o el factor desencadenante como aumento del panículo adiposo, indicativo de obesidad, con sus manifestaciones clínicas acompañantes, síntomas de hipertensión arterial, elementos de insulinorresistencia e incluso manifestaciones de diabetes latente, como polineuropatía diabética u otras, aún sin haberse manifestado la enfermedad metabólica, no en vano se plantea por algunos autores que el hígado graso suele ser el heraldo de la diabetes mellitus.

Exámenes complementarios

No existe un estudio de laboratorio que pueda establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad hepática por depósito de grasa de origen no alcohólico. Para una mejor definición de la enfermedad se ha decidido agrupar los estudios en dos direcciones:

- En el orden bioquímico: los que son útiles para definir el diagnóstico per sé:
  - Transaminasas: están normales o elevadas generalmente entre dos y cuatro veces el límite superior normal en los niveles de la transaminasa glutámico pirúvica y transaminasa glutámico oxalacética, con una relación transaminasa glutámico oxalacética/transaminasa glutámico pirúvica (índice de D´Ritis) inferior a la unidad.
  - Fosfatasa alcalina: se encuentra ligeramente elevada entre dos y tres veces respecto al valor normal, en el 30 % de los pacientes.
  - Gamma glutamil transpeptidasa: suele estar elevada, fundamentalmente cuando se asocia a una etiología tóxica.
  - Bilirrubina: aumentada en estadios avanzados de la enfermedad a expensas de la fracción directa.
  - Hierro sérico: pueden observarse niveles elevados de hierro sérico asociados o no a una disminución de la saturación de la transferrina. En algunos casos en que la elevación es significativa puede ser necesario estudios genéticos para descartar hemocromatosis.
  - Marcadores de autoinmunidad: hasta el 30 % presentan anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos (menores que 1:320), así como anticuerpos antimúsculo liso. Los valores positivos de anticuerpos están asociados a formas más severas de fibrosis
  - IgA: pueden encontrarse niveles elevados.
  - Determinación de ceruloplasmina: valores bajos.
- En el orden metabólico: permiten definir la condición metabólica asociada:
  - Glucemia: puede estar elevada.
  - Fructosamina: elevada.
  - Prueba de sensibilidad a la insulina: elevado.
  - Ácido úrico: elevado.
  - Lipidograma: elevación de la concentración de triglicéridos en niños y en adultos con síndrome metabólico con disminución de lipoproteínas de alta densidad.

Otros estudios de laboratorio

- Hemograma: normal, si existe cirrosis o insuficiencia hepática puede hacerse evidente la presencia de anemia por múltiples causas y leucopenia si hay hiperesplenismo.
- Conteo de plaquetas: la presencia de trombocitopenia puede ser expresión de enfermedad hepática avanzada.
- Coagulograma: alteración en los factores de coagulación como indicador de depresión aguda de la síntesis de estos factores en el hígado en la insuficiencia hepática, con un tiempo de protrombina prolongado en ese estadio.
- Determinación de las proteínas totales y fraccionadas: la presencia de inversión del índice serina globulina por disminución de la albúmina sérica es indicador de depresión en la función de síntesis hepática.

– Marcadores serológicos para virus de hepatitis: deben ser indicados a todo paciente en quese encuentren cifras elevadas de transaminasas para excluir la infección viral.

Estudios imagenológicos

– Ultrasonido: tiene una sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis moderada a severa del 89 % y 93 %. La esteatosis aparece hiperecóica en relación al riñón derecho o el bazo. El grado de esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad: grado 0, ecogenicidad normal; grado 1 o leve, aumento ligero y difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático, con visualización del diafragma y los bordes de la vasculatura hepática; grado 2 o moderada, con aumento de la ecogenicidad y borramiento parcial de las paredes de la porta y venas hepáticas y grado 3, aumento marcado de la ecogenicidad con pobre visualización de los bordes de los vasos intrahepáticos. El ultrasonido no es útil para identificar la esteatohepatitis o el grado de fibrosis.
– Tomografía no contrastada: puede detectar y cuantificar el grado de esteatosis; en esta, la escala de grises refleja el grado de radiación absorbida, y se expresa en unidades Hounsfield. La diferencia en unidades Hounsfield medida entre el hígado y el bazo correlaciona con el número de hepatocitos con infiltración grasa. Para una esteatosis tiene una especificidad mayor que la sensibilidad, no obstante, resulta un estudio muy costoso que puede ser suplementado por la sonografía.
– Resonancia magnética: es el mejor método de imagen para detectar y cuantificar el grado de esteatosis, con una sensibilidad y especificidad del 100 % y 92,3 %, respectivamente. Normalmente, en la fase T1 el hígado se observa hiperintenso en relación al bazo, pero un aumento en el contenido de grasa hace que la imagen del hígado se vea menos intensa. Cuando el hígado y el bazo presentan intensidades iguales, se habla de esteatosis leve, y cuando el hígado es menos intenso que el bazo, de esteatosis moderada/severa. Es posible, además, dar un valor cuantitativo al grado de esteatosis, promediando la esteatosis medida en cada una de las zonas hepáticas afectadas, y detectar zonas de esteatosis según la concentración de triglicéridos calculada por espectroscopia.

Actualmente se estudian técnicas más modernas como la elastografía (FibroScan), método no invasivo de detección de fibrosis, pero su aplicación aún se encuentra en la esfera de las investigaciones y diseños de protocolos.

Biopsia hepática

Es el único estudio que permite el diagnóstico de certeza y estadificación de esteatosis hepática/esteatohepatitis no alcohólica, por lo que es la prueba de oro para el dictamen de esta patología. Los hallazgos histológicos de la esteatohepatitis no alcohólica incluyen: esteatosis macrovesicular, balonización hepatocitaria y necrosis, cuerpos hialinos de Mallory, megamitocondrias, núcleos glucogenados, infiltrado inflamatorio, y fibrosis perivenular, pericelular portal y en puentes. Una vez establecido el diagnóstico histológico, se usa la clasificación de Brunt, una escala semicuantitativa para la clasificación de esteatohepatitis no alcohólica. Esta clasificación valora:

– El grado de esteatosis:
  • Grado 0: no esteatosis.
  • Grado I: menor que 33 %.
  • Grado II: del 33 % al 66 %.
  • Grado III: mayor que 66 %.
– Inflamación hepática:
  • Grado 0: ausencia de inflamación.
  • Grado 1: inflamación portal leve.
  • Grado 2: inflamación portal o intraacinar leve a moderada.
  • Grado 3: inflamación lobular y portal mayor al grado 2.
– Fibrosis hepática:
  • Grado 0: ausencia de fibrosis.
  • Grado 1: fibrosis perisinusoidal/pericelular leve.
  • Grado 2: fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal.
  • Grado 3: fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos.
  • Grado 4: cirrosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de esteatosis y esteatohepatitis se sospecha en la mayoría de los pacientes por alteración en las pruebas de función hepática, específicamente por una elevación de transaminasa glutámico oxalacética y de transaminasa glutámico pirúvica cuando se han excluido los padecimientos hepatocelulares que evolucionan con esta alteración o bien por un resultado de imagen, usualmente un ultrasonido abdominal que muestra esteatosis hepática. La mayoría de estos pacientes están asintomáticos, no tienen manifestaciones de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico; ocasionalmente se quejan de hepatomegalia dolorosa, fatiga y malestar general. Cuando existen signos de insuficiencia hepática a la exploración y se detecta, por ejemplo, trombocitopenia en la citología hemática o signos ultrasonográficos de aumento de la fibrosis hepática, la enfermedad está avanzada y el paciente puede tener ya cirrosis hepática. Actualmente se considera que la esteatohepatitis es una causa muy frecuente de cirrosis e insuficiencia hepática avanzada y puede ser el origen de un número importante de casos diagnosticados anteriormente como cirrosis criptogénica. La biopsia hepática es la prueba de oro para el diagnóstico de la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, permite, además, evaluar la extensión del daño, la presencia y carácter de la fibrosis y la presencia y grado de la remodelación dela arquitectura hepática.

Pronóstico

El pronóstico de la esteatosis y de la esteatohepatitis está determinado por la intensidad del daño histológico. La esteatosis hepática simple tiene un pronóstico relativamente benigno mientras que en los que se detecta esteatohepatitis o fibrosis en la biopsia hepática tienen un peor pronóstico, de la misma manera, la coexistencia de esteatosis con otras hepatopatías como la hepatitis crónica por virus C empeoran el pronóstico.

Es muy importante señalar que en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica seguidos por muchos años, la primera causa de mortalidad no es la insuficiencia hepática, sino problemas cardiovasculares, principalmente por disfunción endotelial y por aterotrombosis. Otra causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis es por tumores malignos.

La progresión de esteatohepatitis a fibrosis en cinco años ronda el 25 % de los casos, que pueden desarrollar complicaciones severas de la hipertensión portal con y sin cirrosis, así como un riesgo incrementado de carcinoma hepatocelular aún antes del desarrollo de cirrosis.

Tratamiento

Un tratamiento adecuado de la esteatohepatitis no alcohólica debe realizarse sobre la base de que generalmente esta enfermedad se presenta asociada a padecimientos que requieren atención simultánea, es decir, que debe ser tratada de forma integral y multidisciplinaria, por tanto, la modificación en el estilo de vida junto a la dieta, el ejercicio y los medicamentos constituyen los pilares básicos, sin descartar que en algunos casos extremos es posible incluso el tratamiento quirúrgico de la obesidad.

Deben ser descontinuados los factores exógenos que contribuyen a la esteatosis hepática/esteatohepatitis no alcohólica (medicamentos y exposición ambiental a metales pesados), y encaminar la terapéutica a la corrección del sobrepeso, la insulinorresistencia y la dislipidemia, responsables del primer impacto en el desarrollo de la enfermedad.

La disminución del peso corporal debe ser gradual, moderada y controlada, con lo que se logra un descenso significativo de los niveles de transaminasa glutámico pirúvica y mejoría de la clínica y los datos ultrasonográficos, para esto es necesaria la elaboración de un plan dietético basado en la modificación en la composición de macronutrientes y en la disminución del aporte energético total. Las dietas bajas en grasa son el régimen alimentario recomendado para una pérdida de peso, con una disminución en la densidad calórica de los alimentos. La restricción de los carbohidratosa menos de 100 g/día, conllevan un aumento en la ingesta de proteínas y grasas que mantiene un grado alto de saciedad, pero inducen un estado de cetogénesis y se desconoce su seguridad a largo plazo, esta restricción de carbohidratos debe hacerse a expensas de la reducción en el aporte de los carbohidratos fácilmente absorbibles.

El ejercicio físico disminuye el índice cintura/cadera, la resistencia a la insulina, las concentraciones de interleucina-6, interleucina-5, factor de necrosis tumoral alfa. En conjunto, un plan dietético y ejercicio aeróbico logran mejorías mucho mayores que las logradas con cada uno de estos por separado.

Se han utilizado diferentes grupos de medicamentos con acciones combinadas en el tratamiento de la obesidad como los llamados *inhibidores de las lipasas*, que actúan evitando que algunas de las grasas de los alimentos consumidos se absorban en los intestinos, promoviendo la liberación en las heces, de las grasas que no se absorbieron. Entre estos se encuentra el orlistat, capsulas de 120 mg, a ingerir durante o hasta 1 h después de las comidas, siempre con la precaución de no sobrepasar los tres meses de tratamiento y garantizar el aporte durante ese tiempo de vitaminas liposolubles y betacarotenos suplementarios.

Si la obesidad es severa (índice de masa corporal mayor que 35 kg/m^2) la *cirugía bariátrica* representa una opción terapéutica; además de ser efectiva en la reducción del peso corporal, disminuye varios marcadores relacionados con esteatohepatitis no alcohólica, la hipertensión arterial, los niveles de amino transferasas y biomarcadores tipo 2 de esteatohepatitis no alcohólica, le sigue la pérdida de peso. Se ha reportado la normalización de la glucemia capilar en el 100 % de pacientes con obesidad mórbida y esteatohepatitis no alcohólica tras dos años de haberse sometido a cirugía bariátrica. Los posibles efectos colaterales incluyen problemas de malaabsorción, malnutrición y deficiencia de micronutrientes.

Un segundo grupo de fármacos tiene diferentes acciones sobre la esteatohepatitis no alcohólica, entre estos se incluyen:

- Metformina: disminuye los niveles de insulina, péptido C y actividad necroinflamatoria, el nivel de esteatosis y la hepatomegalia, se utiliza a dosis de 500 mg, fundamentalmente en horas de la mañana, que puede aumentarse a 1 g al asociar otra dosis en el almuerzo.
- Tiazolidindionas, y agonistas del receptor activado de proliferador de peroxisoma: aumentan la expresión de adiponectina y disminuyen la expresión de factor de necrosis tumoral alfa. Entre estos se ha utilizado la pioglitazona, a la dosis de 45 mg diarios durante 48 semanas de tratamiento, con efectos favorables tanto en los marcadores séricos como histológicos de esteatohepatitis no alcohólica. También se ha logrado efectos similares con la rosiglitazona 400 mg al día durante ese mismo tiempo. La asociación de ambas a vitamina E, 400 U diarias es beneficiosa.
- Estatinas: son inhibidores competitivos de la hidroximetil coenzima A (HMGCoA) reductasa, con efecto hepatoprotector y útiles en la reducción del contenido de grasa hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica e hiperlipidemia. Entre estas la atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina han demostrado ser seguras y efectivas en la disminución de amino transferasas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica después de seis a ocho meses de tratamiento. Del mismo modo los fibratos pueden ser de utilidad en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica. El fenofibrato, por ser un agonista del receptor activado de proliferador de peroxisoma, tiene mecanismos similares a los de las estatinas. El gemfibrozil, a dosis de 600 mg/día durante un mes, normaliza los niveles de alanina amino transferasa en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Se han utilizado otros fármacos, pero aún sus resultados no son concluyentes entre estos la pentoxifilina, metilxantina que inhibe el factor de necrosis tumoral alfa y disminuye la concentración de interleucina-6, interleucina-8 y ácido hialurónico, que se ha utilizado a la dosis de 400 mg diarios durante seis meses, el losartan, un antagonista de los receptores de angiotensina II a la dosis de 50 mg al día, por su acción antifibrogénica y en la necroinflamación; probióticos; betaína, componente del ciclo metabólico de la tionina, por su acción aumentando los niveles de S-adenosilmetionina, entre otros. El ácido ursodesoxicólico y la vitamina E en monoterapia, no han tenido efectos objetivos demostrados a largo plazo.

El *trasplante hepático* puede ser necesario en pacientes con cirrosis complicada con falla hepática o hepatocarcinoma; la sobrevida es alta, no obstante, se plantea la recurrencia de la esteatosis, con progresión a esteatohepatitis en un tercio de los casos.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

85

Hepatitis autoinmune

La autoinmunidad es la condición en la que se producen autoanticuerpos contra los tejidos propios de la persona. Se han descrito múltiples enfermedades autoinmunes que comprometen diversos sistemas, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica, así como otras que afectan cada uno de los sistemas del organismo humano.

Bajo el término de *enfermedades hepáticas autoinmunitarias*, se engloban una serie de enfermedades de origen desconocido, en las que el daño hepático está mediado por un proceso relacionado con el propio sistema inmunológico del paciente. Según la localización de la lesión principal, se diferencian distintos procesos: hepatitis autoinmunitaria cuando la lesión radica en el parénquima hepático y cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, cuando incide en los conductos biliares, aunque en los últimos tiempos se habla de una tercera variante que implica tanto el parénquima hepático como las vías biliares con un comportamiento variable en su expresión y es lo que se ha dado a conocer como síndrome de solapamiento. Las hepatopatías autoinmunitarias son:

- Lesión hepatocelular (citólisis): hepatitis autoinmunitaria.
- Lesión del epitelio biliar (colestasis):
  - Cirrosis biliar primaria.
  - Colangitis esclerosante primaria.
- Formas variantes (daño mixto): síndromes de solapamiento.

Concepto

Es una enfermedad hepática inflamatoria crónica y progresiva, potencialmente grave y de causa desconocida. En su mecanismo de producción se implican una serie de alteraciones de la regulación del sistema inmunológico del propio paciente, con pérdida de la tolerancia hepática hacía lo propio. Este complejo mecanismo se origina sobre una base genética susceptible, en la que inciden como agentes desencadenantes una serie de factores externos no plenamente identificados, que interactúan con una defectuosa regulación de la respuesta inmunitaria. Entre los agentes implicados con mayor probabilidad, se citan infecciones provocadas por virus, medicamentos y toxinas medioambientales, aunque no están establecidos de forma concluyente los mecanismos de producción.

Fue definida por Waldenström en 1950, quien fue el primero en describir a través de un estudio de cohorte los beneficios del tratamiento esteroideo en una enfermedad hepática, esta fue la primera enfermedad crónica del hígado en demostrar una respuesta evidente a un tratamiento con drogas. La hepatitis autoinmune más tarde fue reconocida en combinación con otras enfermedades autoinmunes y la presencia de los anticuerpos antinucleares indujo el término de *hepatitis lupoide* por Cowling y Mackay.

La hepatitis autoinmunitaria es una enfermedad poco frecuente, más común en mujeres y en diversos grupos étnicos, de forma que se describe con más frecuencia en la raza blanca y en la población europea; existe una agrupación familiar y una base hereditaria inmunogenética asociada a positividad para los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad antígenos leucocitarios humanos A1, B8, DR3, DR4, DR52a y DW3. Aunque no existen muchos estudios epidemiológicos, en Europa se acepta una incidencia anual próxima a dos casos por 100 000 habitantes.

Clasificación

Hace unos años se propuso una clasificación de la hepatitis autoinmunitaria de acuerdo con la presencia en el suero de los pacientes de determinados marcadores inmunológicos, pero no fue validada al carecer de un comportamiento particular o una estrategia terapéutica especifica. No obstante, en la práctica clínica y con un valor esencialmente descriptivo actualmente se reconocen fundamentalmente dos subtipos (Tabla 85.1). Además están las denominadas formas variantes, en las que se incluyen los procesos con manifestaciones autoinmunitarias que no cumplen los criterios diagnósticos de una hepatitis autoinmunitaria. Suelen presentar rasgos de hepatitis autoinmunitaria mezclados con los de otra enfermedad hepática crónica, especialmente cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o hepatitis crónica por virus C, y se conocen globalmente como *síndromes de solapamiento*.

Etiología

El paradigma actual sobre la etiología de la hepatitis autoinmune puede resumirse en el concepto de que un agente ambiental es capaz de gatillar un proceso autoinmune en una persona genéticamente predispuesta. La forma exacta en que la genética determina la alteración autoinmune, no se ha aclarado, pero los principales actores involucrados en el proceso son el complejo de histocompatibilidad mayor humano (antígenos leucocitarios humanos), el antígeno y el receptor de linfocitos. El principal efector involucrado en el daño hepático en la hepatitis autoinmune es el linfocito T CD4 positivo. El daño probablemente sea mediado por apoptosis por la vía del receptor de factor de necrosis tumoral o el ligando de Fas.

Predisposición inmunogenética

Se ha descrito una asociación entre antígenos leucocitarios humanos DR3 y DR4 con hepatitis autoinmune. No solo estos antígenos leucocitarios humanos confieren mayor riesgo, sino

Tabla 85.1. Tipos y características de la hepatitis autoinmunitaria

Características	Hepatitis autoinmunitaria tipo 1	Hepatitis autoinmunitaria tipo 2
Autoanticuerpos	Anticuerpos antinucleares o anticuerpos antimúsculo liso	Anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón del tipo 1
Edad	Bimodal: 10 a 20 años y 45 a 70 años	Niños y jóvenes
Género	Mujer (75 %)	Mujer (95 %)
Gravedad clínica	Muy variable	Inicio grave
Fracaso terapéutico	Poco frecuente	Frecuente
Recidiva postratamiento	Variable	Común

diferente evolución clínica. Así, por ejemplo, la presencia de antígenos leucocitarios humanos DR3 se asocia a formas más graves y de presentación más temprana, mientras que antígenos leucocitarios humanos DR4 se asocia a una forma de aparición más tardía y con mejor respuesta a corticoides. Estas asociaciones varían según el grupo étnico.

Antígenos involucrados

Dentro de los antígenos que pueden estar involucrados, se pueden distinguir antígenos relacionados a agentes ambientales y autoantígenos. Varias infecciones virales como la hepatitis A y C, herpes virus y Epstein-Bar se han reportado como gatillantes de hepatitis autoinmune. Ciertos medicamentos como minociclina, nitrofurantoína, metildopa, diclofenaco, interferón y atorvastatina, se han asociado a inducción de la enfermedad. Estos antígenos ambientales posiblemente gatillen el proceso inflamatorio mediante mimetismo molecular con autoantígenos. El autoantígeno más estudiado en relación con la hepatitis autoinmune es el receptor de asialoglicoproteína.

Cuadro clínico

La hepatitis autoinmune afecta más a mujeres jóvenes, pero puede observarse a cualquier edad. Los síntomas son variables, ya que la enfermedad tiene una evolución fluctuante. La hepatitis autoinmunitaria puede presentarse como un proceso crónico o bien como un episodio de hepatitis aguda. Es habitual que los pacientes estén asintomáticos durante largos periodos de tiempo, descubriéndose la hepatitis autoinmunitaria de forma casual al realizar un estudio analítico por otras razones. El comienzo de la hepatitis autoinmunitaria suele ser insidioso e inespecífico, en el sentido de que los pacientes aquejan malestar general, astenia, cansancio o fatigabilidad, anorexia, náuseas, dolor abdominal y artralgias o artritis de pequeñas articulaciones. Son frecuentes las alteraciones menstruales, como retraso de la menarquia, ciclos irregulares o amenorrea. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes aquejan molestias en hipocondrio derecho. La presencia de acné es frecuente, así como la de telangiectasias cutáneas.

La hepatitis autoinmunitaria suele tener una evolución gradual y lento, puede presentarse a lo largo de su evolución manifestaciones clínicas o analíticas de diferentes enfermedades autoinmunes. A veces ocurre un episodio de hepatitis aguda con ictericia como forma de comienzo, posiblemente reflejando la activación de un proceso crónico silente hasta entonces; también durante la evolución de la hepatitis autoinmunitaria se pueden presentar brotes recurrentes de citolisis. En estos pacientes no es raro que la enfermedad ya esté en etapa de cirrosis, lo que indica que puede haber una etapa de enfermedad subclínica que precede en forma considerable el inicio de los síntomas. Ocasionalmente la hepatitis autoinmune puede presentarse como una hepatitis aguda fulminante, con ictericia, disminución de la protrombina y encefalopatía, estos casos ocurren sobre todo en la hepatitis autoinmunitaria tipo II. El 25 % de los pacientes se presentan con síntomas propios de la cirrosis.

La existencia de estos episodios es impredecible, pero son más raros en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Se ha descrito la exacerbación de una hepatitis autoinmunitaria latente en mujeres con hepatitis C (viremia positiva por reacción en cadena de la polimerasa) que recibían tratamiento con interferón alfa.

Algunos pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, particularmente enfermedades autoinmunes de otros órganos como tiroiditis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmunológica, diabetes mellitus y síndrome autoinmune poliglandular.

Se desconoce si en las mujeres de edad más avanzada la hepatitis autoinmunitaria presenta una evolución similar al de las más jóvenes. Las pacientes posmenopáusicas parecen tener una menor incidencia de otras patologías autoinmunes asociadas; por el contrario, son más propensas a padecer efectos colaterales del tratamiento. En los estadios finales de la enfermedad es habitual que sobrevengan las complicaciones típicas de la cirrosis hepática como ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia por varices esofagogástricas.

Exámenes complementarios

Exámenes de laboratorio

Transaminasas

El patrón de afectación hepática predominante es de citolisis, con elevación importante de transaminasas, con unos valores a veces más elevados de transaminasa glutámico oxalacética que de transaminasa glutámico pirúvica. Los niveles de citolisis son el mejor indicador de inflamación activa y, en ocasiones, son similares a los que se encuentran en la hepatitis aguda vírica, en otras ocasiones los valores son menos elevados como ocurre en la enfermedad hepática vírica crónica, y es un elemento distintivo la prolongación en el aumento de sus cifras.

Fosfatasa alcalina

Puede hallarse normal o levemente alterada alcanzando valores altos si existe un patrón de citolisis predominante.

Ganma glutamil trasnpeptidasa

Alcanza elevación leve a moderada.

Bilirrubina sérica

Se encuentra elevada a predominio de la fracción directa en los casos que predomina el patrón de colestasis.

Proteínas totales y fraccionadas

Cuando ocurre un deterioro de la función de síntesis es posible encontrar disminuidos los niveles de albúmina, pero el elemento más característico es la elevación de los niveles de IgG que suele ser superior a 1,5 veces al valor normal. En la infancia se ha demostrado correlación entre los niveles de IgG y el grado de actividad de la enfermedad. Se puede observar ocasionalmente un déficit parcial de IgA (más frecuente en el tipo 2).

Prohibida su reproducción

Determinación de C3 y C4

Se obtiene valores compatibles con el descenso de estos factores en ambos tipos de hepatitis autoinmunitaria.

Tiempo de protrombina

Aparece prolongado en los casos en que se deteriora la función hepática.

Marcadores serológicos para hepatitis virales

Todos se encuentran negativos, aunque es posible positividad para antivirus de la hepatitis C, o la detección de virus C por reacción en cadena de la polimerasa mediante técnicas de ampliación génica que detectan con precisión la presencia de ARN-virus de la hepatitis C, en casos que la infección por virus C es el desencadenante del fenómeno de autoinmunidad.

Determinación de autoanticuerpos

La mayoría de los pacientes tienen elevación de algún autoanticuerpo. La detección por inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata constituye un criterio clave para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria, lo que permite, además, la diferenciación entre ambos tipos de hepatitis autoinmunitaria, estos autoanticuerpos anticuerpos antinucleares y anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata son prácticamente excluyentes entre sí y es excepcional su presencia simultánea.

A continuación se exponen algunas características de estos:

- Anticuerpos antinucleares: son los anticuerpos más frecuentemente detectados en hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (raramente, en el tipo 2). En la mayoría de los pacientes el patrón es homogéneo, pero puede ser granular grueso o moteado. En la mayoría de laboratorios, se consideran positivos los títulos mayores o iguales que 1:40. Aunque pueden encontrarse de manera aislada, suelen aparecer asociados a la presencia de anticuerpos antimúsculo liso.
- Anticuerpos antimúsculo liso: se dirigen frente a componentes de actina y no actina. Los patrones combinación vaso-glomérulo y combinación vaso-glomérulo-peritubular son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria. El patrón combinación vaso-glomérulo-peritubular corresponde a la denominado F-actina. A pesar de ser menos prevalentes que los anticuerpos antinucleares, su presencia es más específica y tipifican el tipo 1 de la hepatitis autoinmunitaria, principalmente si los valores son superiores a 1:40. Se asocian al haplotipo antígenos leucocitarios humanos DR3 y tienen cierto carácter pronóstico (peor respuesta al tratamiento).
- Anticuerpos antiantígeno soluble hepático/antígeno hepato-pancreático: se estima que están presentes en el 10 % a 30 % de los pacientes adultos con hepatitis autoinmunitaria tipo 1, puede ser el único marcador serológico en algunos de estos, a los que inicialmente se llega a catalogar como un subtipo diferente de hepatitis autoinmunitaria. En la actualidad, se consideran los anticuerpos más específicos para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria tipo 1 aunque también están presentes en la hepatitis autoinmunitaria tipo 2 en la que implican una evolución clínica más grave. Parecen mostrar asociación positiva con el alelo antígenos leucocitarios humanos DRB1*0301 y negativa con antígenos leucocitarios humanos DRB1*04.
- Anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata: son los principales anticuerpos detectados en la hepatitis autoinmunitaria tipo 2, altamente específicos, y van dirigidos contra el citocromo P450IID6 (CYP2D6). En niños se considera positivo cualquier valor (mayor o igual que 1:10).
- Anticuerpos anticitosol hepático tipo 1: pueden acompañar en algunos casos a los anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata en la hepatitis autoinmunitaria tipo 2, e incluso pueden ser detectados como marcador aislado hasta en un 15 % de los pacientes. Están dirigidos contra una enzima específica hepática, la formimino-transferasa ciclodeaminasa. Se ha sugerido que su presencia se asocia con la aparición de otras enfermedades autoinmunes, mayor inflamación hepática y rápida progresión a cirrosis, aunque no está claro si sus títulos se correlacionan con el nivel de actividad de la enfermedad.
- Anticuerpos anti-ADN: a pesar de no observarse de manera habitual en esta patología, ocasionalmente pueden detectarse en pacientes con anticuerpos antinucleares positivos. Los anticuerpos frente al ADN de doble cadena, el anti-dsADN suelen asociarse con el haplotipo antígenos leucocitarios humanos DR4, que puede identificar a pacientes con peor respuesta a tratamiento esteroideo.
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo atípicos: presentan un patrón perinuclear atípico, periférico, parecen estar dirigidos frente a una proteína de superficie de 50 kDa. Se observan en pacientes con hepatitis autoinmunitaria tipo 1, no así la tipo 2. Pueden detectarse también en pacientes con colangitis esclerosante primaria y en la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que debe realizarse el diagnóstico diferencial con estas.
- Anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína: están dirigidos contra una glicoproteína transmembrana de la superficie del hepatocito y probablemente tengan importancia pronóstica. Su presencia se correlaciona con la actividad histológica y su desaparición con la respuesta al tratamiento. Su persistencia se ha asociado con probable recaída tras retirar los corticoides.

Imagenología

La ultrasonografía, es una técnica ampliamente utilizada en el estudio de pacientes con sospecha o evidencia de enfermedad hepática, sin embargo, los hallazgos en la enfermedad hepática autoinmune no son definitivos, en los casos que esta enfermedad tiene características clínicas de hepatitis aguda puede encontrarse aumento de tamaño del hígado y apreciarse un parénquima organizado, en los casos con un comportamiento crónico solo la alteración de la ecoestructura hepática, el calibre portal y el tamaño del bazo alcanzan valor predictivo independiente para el diagnóstico de cirrosis.

No existen estudios imagenológicos adecuados para valorar el grado de actividad necroinflamatoria o la presencia de fibrosis, pero la presencia de cualquier anomalía ecográfica hepática (excepto la hepatomegalia) en pacientes con hepatopatía crónica debe hacer considerar muy probable la existencia de fibrosis en diferentes estadios, y se debe considerar en estos casos como posible la existencia de una cirrosis aunque se carezca de criterios ecográficos suficientes para asegurar su diagnóstico. Esto es especialmente cierto para discretas alteraciones en la superficie de la ecoestructura hepática, así como para la demostración aislada de disminución en las oscilaciones del flujo en las venas suprahepáticas o de la velocidad de flujo porta.

Histología

La hepatitis autoinmunitaria es un trastorno hepático necroinflamatorio crónico, es imprescindible el estudio histológico para establecer el diagnóstico, determinar el estadio y la actividad. La biopsia hepática es importante, también, para comprobar la remisión y la ausencia de actividad antes de suspender el tratamiento inmunosupresor. Se caracteriza histológicamente por estos hallazgos, que no son específicos:

- Infiltrado inflamatorio de células mononucleares y plasmáticas, que sobrepasa la limitante entre el espacio porta y el

lobulillo hepático con erosión de esta, y destrucción de los hepatocitos lobulillares periféricos (hepatitis de la interfase) (Fig. 85.1).
- En algunas ocasiones el infiltrado inflamatorio puede aparecer de manera predominante en los sinusoides hepáticos (hepatitis acinar).
- Regeneración hepática con formación "rosetas".
- El 25 % de los pacientes presentan cambios en los ductos biliares.
- Excepto en las formas más leves, la fibrosis está presente en todos los pacientes con hepatitis autoinmunitaria. En las formas avanzadas, se forman puentes de tractos fibrosos entre los espacios porta y las regiones centrolobulillares que evolucionan a cirrosis.

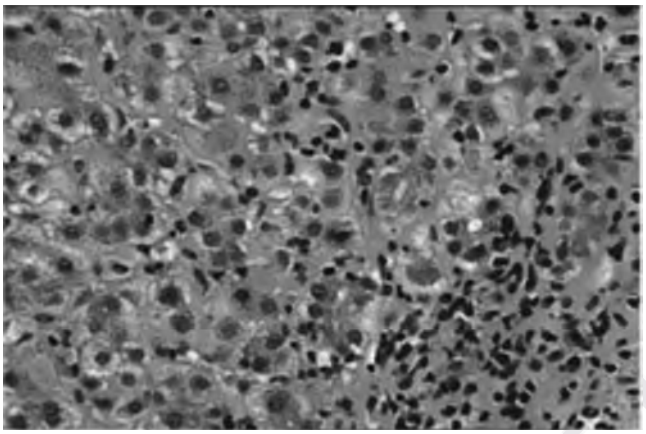


Fig. 85.1. El principal hallazgo histológico en el hígado de los pacientes con hepatitis autoinmune es la infiltración mononuclear en el espacio porta, mayoritariamente de linfocitos T CD8 y células plasmáticas.

Diagnóstico

No existe una manifestación clínica o examen de laboratorio aislado que permita diagnosticar con certeza esta enfermedad, por lo que se emplea una combinación de criterios clínicos, de laboratorio e histológicos.

Para el diagnóstico de la hepatitis autoinmunitaria se requiere la exclusión de otras posibles causas de lesión hepatocelular crónica, como infecciones por virus hepatotropos (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis D y virus de la hepatitis C) y hepatopatías por fármacos y tóxicos (alcohol) o por depósito (hemocromatosis y enfermedad de Wilson) en un paciente, casi siempre del sexo femenino. Las características principales que definen a la hepatitis autoinmunitaria son títulos altos (mayores que 1:40) de autoanticuerpos e hipergamma globulinemia policlonal, principalmente elevación de IgG. La mayoría de los autoanticuerpos circulantes son específicos contra *epítopos* correspondientes a lugares activos de distintos sistemas enzimáticos intracelulares, sirven de marcadores diagnósticos, sin que se haya demostrado que participen en la etiología del daño hepatocelular; así, se ha descrito su positividad en familiares sanos de pacientes con trastornos autoinmunes, no obstante la presencia de autoanticuerpos es determinante. A veces el primer indicio surge en pacientes que tienen patologías extrahepáticas asociadas a alteraciones de la inmunorregulación.

En 1992 en el Panel Internacional celebrado en Brighton, Gran Bretaña, fueron establecidos los criterios diagnósticos de esta sobre la base de características clínicas, serológicas e histológicas, así como la respuesta al tratamiento inmunosupresor (Tabla 85.2) sin embargo Hennes y un grupo de investigadores del Grupo Internacional de Hepatitis autoinmune (Tabla 85.3), proponen un *score* simplificado que reduce a 6 puntos el diagnóstico probable y a 7 puntos el definitivo comprobando por métodos estadísticos una alta sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad. Ambos no son excluyentes por lo que pueden ser útiles para el diagnóstico.

Pronóstico

La hepatitis autoinmune no tratada puede tener una evolución progresiva y llevar a la cirrosis hepática. Afortunadamente, el tratamiento adecuado puede evitar que esto ocurra en la mayoría de los pacientes y la sobrevida reportada con tratamiento es mayor que 90 % a los 10 años.

Incluso en pacientes que debutan con cirrosis, el tratamiento puede llevar a reducción de la fibrosis y reversión de la cirrosis hepática en algunos casos. En los pacientes en que la enfermedad ha avanzado hacia una cirrosis descompensada o se presentan como una hepatitis fulminante, el trasplante hepático es una buena opción, con excelente sobrevida.

Tratamiento

La toma de decisión para iniciar tratamiento a un paciente con hepatitis autoinmune es compleja, dado por la falta de certeza acerca de la historia natural de la enfermedad, los diferentes puntos de vista entre centros dedicados a su estudio, la naturaleza variable de la enfermedad refractaria, la plétora de alternativas de agentes inmunosupresores, así como la diversidad en las formas de presentaciones clínicas, como presentación aguda, actividad inflamatoria mínima, la ausencia de autoanticuerpos, y la presencia en muchos casos de cambios histológicos atípicos (necrosis en la zona 3 centrolobulilar o daño a conductos biliares) o tener elementos de otras enfermedades como es el síndrome *Overlop*.

Se está ante una enfermedad cuyo pronóstico disminuye entre el 50 % y 10 % entre cinco y 10 años, respectivamente, en los casos no tratados, por lo que deben proponerse medicación a todos los pacientes, independientemente del tipo de y forma de presentación, incluidos los que padecen enfermedad leve y cifras no muy elevadas de aminotranferasas o formas muy graves como la fulminante, los casos sin autoanticuerpos (seronegativos), los ancianos, con grado mayor de fibrosis hepática en el momento de la presentación que los adultos menores de 40 años, y más alta incidencia de ascitis y cirrosis, determinado por la evolución indolente e insospechada de la enfermedad, las embarazadas asumen el riesgo de la enfermedad hepática y el tratamiento para la madre y el feto, asociado a elevada mortalidad perinatal, prematuridad y bajo peso, defectos congénitos e incluso la posibilidad de la exacerbación de la enfermedad hepática después del tratamiento, además del alto riesgo obstétrico.

Solo se ha decidido no aplicar tratamiento, en los pacientes que muestran reacciones adversas a las diferentes pautas inmunosupresoras, los que tienen una enfermedad cirrótica descompensada, que deben estar incluidos en lista de trasplante, o los que tienen cirrosis compensada con ausencia de actividad inflamatoria, pues en estos hasta el momento no se han reportado beneficios.

El tratamiento estándar de la hepatitis autoinmune, consiste en la utilización de la prednisona o prednisolona sola o en combinación con la azathioprina; ambas estrategias tienen igual efectividad. La terapia corticoesteroidea se ha establecido como agente efectivo desde los trabajos de Cook y Soloway en la década de los 70, y se ha comprobado la inducción de la respuesta clínica, humoral e histológica en el 80 % de los pacientes después de tres años, con expectativa de vida de 10 a 20 años, aunque se han registrado efectos adversos en el 3 %, fallas al tratamiento y recaídas, lo que ha condicionado se mantenga el esfuerzo por la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La pauta terapéutica es diferente si la presentación de la hepatitis autoinmune es aguda o si el diagnóstico se hace en pacientes con hepatopatía crónica.

Tabla 85.2. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune

Criterio	Score	Observaciones
Sexo femenino	+2	
Fosfatasa alcalina/ganma glutamil trasnpeptidasa		Se calcula dividiendo el número de veces que está elevada la fosfatasa alcalina sobre el valor máximo normal del laboratorio por el número de veces que está elevada la gamma glutamil transpeptidasa sobre el valor máximo normal del laboratorio
< 1,5	+2	
1,5-3,0	0	
> 3,0	–2	
Globulinas o IgG sobre límite normal		
> 2	+3	
1,5-2,0	+2	
1,0-1,5	+1	
< 1,0	0	
Anticuerpos antinucleares, anticuerpo antimúsculo liso o anticuerpos frente hígado/riñón-1		Títulos determinados por inmunofluorescencia indirecta (células Hep-2 para anticuerpos antinucleares). En niños, títulos bajos son siempre significativos, particularmente anticuerpos frente hígado/riñón-1, por lo que al menos se suma +1
> 1/80	+3	
1/80	+2	
1/40	+1	
< 1/40	0	
Anticuerpos antimitocondriales (+)	–4	
Marcadores virales hepatitis		Se considera IgM virus de la hepatitis A, HBsAg, IgM HBc, anti virus de la hepatitis C y reacción en cadena de la polimerasa del virus de la hepatitis C. Otros marcadores como citomegalovirus o Epstein Bar pueden ser relevantes si hay sospecha clínica
Positivos	–3	
Negativos	+3	
Drogas		Historia de exposición actual o recientes a drogas hepatotóxicas conocidas o sospechadas
Positivos	–4	
Negativos	+1	
Consumo alcohol promedio		
< 25 g/día	+2	
> 60 g/día	–2	
Histología hepática		Los cambios biliares se refieren a cambios ductales sugerentes de cirrosis biliar primaria y/o reacción ductular periportal importante. Otros cambios se refieren a características histológicas sugerentes de otra etiología
Hepatitis de interfase	+3	
Infiltrado predominantemente		
Linfoplasmocitario	+1	
Rosetas de hepatocitos	+1	
Ninguna de las anteriores	–5	
Cambios biliares	–3	
Otros cambios	–3	
Otras enfermedades autoinmunes	+2	Cualquier enfermedad autoinmune actual o pasada en el paciente o familiar de primer grado
Criterios opcionales aditivos		Otros autoanticuerpos se refieren a los relacionados a hepatitis autoinmune (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo atípicos, anticitosol hepático tipo 1, antiantígeno soluble hepático, anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína, antígeno hepato-pancreático, entre otros). Los antígenos leucocitarios humanos DR3 y DR4 son de importancia en Europa y Japón. Se puede asignar 1 punto por otros antígenos leucocitarios humanos cuya asociación con hepatitis autoinmune está descrita en poblaciones particulares
Positividad de otros autoanticuerpos	+2	
Antígenos leucocitarios humanos DR3 o DR4	+1	
Respuesta a terapia		La respuesta a la terapia puede ser definida en cualquier momento
Completa	+2	
Recaída	+3	
Interpretación pretratamiento		
> 15: hepatitis autoinmune definitiva 10-15: hepatitis autoinmune probable		
Postratamiento		
> 17: hepatitis autoinmune definitiva 12-17: hepatitis autoinmune probable		

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 85.3. Criterios simplificados para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune

Parámetro	Rango o valor	Puntuación
Anticuerpos antinucleares	≥ 1:40	1
Anticuerpos antinucleares	≥ 1:80	
o anticuerpos frente hígado/riñón	≥ 1:40	2*
o antiantígeno soluble hepático	Positivo	
IgG	Superior a lo normal	1
	≥ 1:10 veces por encima de lo normal	2
Histología hepática (la evidencia de hepatitis es una condición necesaria)	Compatible con hepatitis autoinmunitaria	1
	Lesiones típicas de hepatitis autoinmunitaria	2
Exclusión de hepatitis viral	Si	2
≥ 6: probable ≥ 7: definitivo		

* Adición de puntos obtenidos por todos los autoanticuerpos, máximo, 2 puntos.

Ante un inicio agudo, se plantea una dosis de inducción de prednisona de 1 mg/kg de peso por día durante una o dos semanas, que puede disminuirse gradualmente según respuesta terapéutica a dosis de 10 mg semanalmente hasta 20 mg por día. La remisión puede mantenerse con una dosis de 5 mg a 10 mg por día.

Si la forma de debut es como hepatopatía crónica leve o cirrosis, la dosis de prednisona para conseguir la remisión debe ser menor, bastan 15 mg a 20 mg al día; una vez conseguida la remisión, se disminuye la dosis gradualmente hasta 5 mg a 10 mg al día. Una vez lograda la remisión se puede asociar azathioprina 50 mg por día, para lograr una dosis mínima de glucocorticoides, aunque también puede iniciarse el tratamiento con la combinación de ambos fármacos.

En los casos fulminantes se considera pauta adecuada el tratamiento corticoesteroideo, cuyo rango de respuesta refleja la oportunidad del mismo debiendo esperar al menos dos semanas para considerarse el trasplante. En estos casos el *score* de MELD mayor o igual que 12 puntos indica el deterioro del paciente. Debe recordarse que en estos pacientes las infecciones pueden ser secundarias a la terapéutica esteroidea.

En los ancianos se logran tasas de remisión similares a las logradas en adultos jóvenes, pero con mayor frecuencia de efectos adversos al esteroide, lo que exige plantear el tratamiento combinado con azatioprina más corticosteroides desde el principio y hacerlo más corto.

Se define el criterio de remisión o respuesta al tratamiento como la mejoría clínica, asociada a normalización de los niveles de aminotransferasas y gamma globulina. Se logra entre uno y tres meses de iniciado el tratamiento en el 60 % a 80 % de los pacientes. Aunque la remisión puede ser duradera, la curación es rara y es frecuente la recidiva al retirar el tratamiento. La inducción estándar debe ser llevada a cabo durante más de dos años. Más del 70 % de los pacientes requieren tratamiento inmunosupresor de por vida, para lo que se debe buscar la dosis mínima eficaz que mantenga la remisión. El concepto terapéutico básico en la hepatitis autoinmune es indicar suficiente tratamiento durante el tiempo necesario.

Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo tras la remisión puede elegirse entre monoterapia: azathioprina 50 mg a 100 mg de forma diaria o terapia combinada: azathioprina 50 mg a 75 mg diarias asociado a prednisona 5 mg a 7,5 mg por día.

Muchos pacientes pueden mantenerse en remisión con dosis bajas de prednisona, pero con el inconveniente que a veces aparecen efectos secundarios indeseables. Para evitarlos se prefiere realizar monoterapia de mantenimiento con azathioprina y, si es insuficiente, entonces se adiciona prednisona.

Otra decisión a tener cuenta es la conducta ante los pacientes con síndrome *Overlap*, término que describe una condición patológica no completamente definida, caracterizada por la coexistencia de rasgos clínicos, bioquímicos y serológicos de hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y de colangitis esclerosante primaria, y en dependencia de la definición usada de hepatitis viral C. En adultos, el *Overlap* de cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune es el más frecuente, además, no está claro si realmente es una verdadera coexistencia de ambas enfermedades o una superposición (*Overlap*) inmunoserológica caracterizada por la presencia de anticuerpos antinucleares al mismo tiempo que anticuerpos antimitocondriales. Para el *overlap* no existen guías de actuación validadas, por lo que debe tratarse la forma clínica predominante, si predomina hepatitis autoinmune utilizar esteroide en combinación con azathioprina, en forma colestásica asociar ácido ursodesoxicólico. La respuesta bioquímica y clínica es variable, y un fallo al tratamiento, casi siempre se relaciona a un diagnóstico incorrecto o a una superposición de superposiciones autoinmunes hepáticas.

El fin del tratamiento está determinado por diferentes tipos de respuestas considerándose:

- Respuesta ideal: normalización de la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa, bilirrubina y gammaglobulina más histología normal
- Respuesta satisfactoria: aspartato aminotransferasa menos de dos veces el valor normal, bilirrubina y gammaglobulina normales y hepatitis portal o cirrosis mínimamente activa
- Fin de tratamiento por toxicidad medicamentosa: disminución de la dosis de una droga tóxica o descontinuación de su empleo por efectos adversos severos.
- Final en respuesta incompleta: tratamiento corticosteroideo limitado en pacientes con 60 años o más, si el final del tratamiento no ha llegado en menos de 24 meses. En estos casos, la relación de la respuesta con la edad está determinada por el envejecimiento inmunológico.

La recaída después de la suspensión de un tratamiento, está definida por un aumento de la actividad inflamatoria, determinada por elevación de transaminasas séricas más de tres veces los valores normales, y reaparición de hepatitis de interface en la muestra histológica; la reconstitución del esquema de tratamiento original rápidamente suprime la exacerbación y la alteración histológicas, clínicas y de laboratorio; una suspensión de tratamiento va a seguirse de otra recaída, y otra recaída luego de retratamiento con suspensión va a generar otra recaída, por lo que entonces el tratamiento debe instituirse indefinidamente. Se considera que ante la recaída es ideal el tratamiento combinado de prednisona y azatioprina.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Las alternativas terapéuticas para los pacientes no respondedores a los corticosteroides de primera generación o que sufren reacciones secundarias severas son la ciclosporina, budesonida, glucocorticoides de síntesis de segunda generación u otros que se consideran actualmente como terapia de salvamento. Entre estas drogas la budesonida, esteroide sintético con metabolismo hepático elevado asociado a limitados efectos sistémicos comparado con los esteroides convencionales, tiene una biodisponibilidad absoluta seis veces menor que la prednisona, pero mayor disponibilidad hepática (90 %) por su alta afinidad por el receptor de glucocorticoide, por lo que se considera la budesonida como tratamiento de primera línea en pacientes con hepatitis autoinmune no cirróticos, del mismo modo que se considera terapéutica promisora en los pacientes con hepatitis autoinmune no tratados previamente, con respuestas variables en pacientes con fallo al tratamiento corticoesteroideo o dependencia a esteo, y sus efectos adversos son mayores en cirróticos establecidos o con *shunt* portosistémico.

Trasplante hepático

El 10 % de los pacientes con hepatitis autoinmune, se benefician con el trasplante hepático. No existen predictores de necesidad del procedimiento en estos pacientes, aunque se consideran candidatos los que durante más de cuatro años de tratamiento inmunosupresor no obtienen remisión, se consideran indicadores de alta mortalidad asociada a fallo hepático, la presencia de necrosis multilobular y la hipebilirrubinemia progresiva. En Europa, el 4 % de los trasplantes se realizan a pacientes con hepatitis autoinmune, con una sobrevida elevada a los 10 años, no obstante, se describe en algunas series la recurrencia de la enfermedad postrasplante, el primer caso se reportó en 1984, y sus factores de riesgo son la discontinuidad en el empleo de los esteroides, el tacrolimus *versus* CyA, así como el sistema de histocompatibilidad antígenos leucocitarios humanos DR3 positivo. De igual forma se menciona el surgimiento de una hepatitis autoinmune de novo postrasplante, no aclarada fisiopatológicamente y cuyo diagnóstico se ha hecho sorpresivamente en pacientes trasplantados con cirrosis biliar primaria, relacionando al tratamiento esteroideo en su surgimiento.

Se presenta un esquema de tratamiento para la hepatitis autoinmune (Tabla 85.4).

Colangitis esclerosante primaria

Concepto

La colangitis esclerosante es una enfermedad colestásica, crónica de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas, caracterizada por inflamación en parches, fibrosis y estenosis cuya historia natural incluye la obliteración progresiva de los conductos biliares, cirrosis biliar, falla hepática y colangiocarcinoma. La primera descripción fue realizada por Delbet en 1924.

Se han descrito dos formas de colangitis esclerosante:

- Colangitis esclerosante primaria: es la más común de todos los tipos de colangitis esclerosante, y se refiere a una alteración idiopática que puede ocurrir de manera independiente o en asociación con otras enfermedades o síndromes, más comúnmente enfermedad inflamatoria intestinal, en el 70 %, especialmente a colitis ulcerativa crónica inespecífica.
- Colangitis esclerosante secundaria: se refiere específicamente a la que resulta de una alteración o lesión conocida. La incidencia anual varía entre 0,9 y 1,3 casos por 100 000 habitantes, y la prevalencia oscila entre los 8,5 a 13,6 casos por 100 000 en Estados Unidos.

Etiología

Se han involucrado varios mecanismos para la etiología, incluyendo factores genéticos, bacteriemia del sistema portal, agentes infecciosos, toxinas, anormalidades celulares y humorales, y daño vascular isquémico.

Toxinas enterohepáticas

Los ácidos biliares tóxicos generados por la flora intestinal desempeñan una función importante. El ácido litocólico se forma del ácido quenodeoxicólico por la dehidroxilación bacteriana en el colon. Este es hepatotóxico en animales, aunque aún no se ha comprobado que cause el mismo efecto en el humano. La acumulación excesiva de cobre en el hígado es un evento secundario que resulta en colestasis más que una causa primaria.

Infecciones

La vía biliar se considera un sistema estéril. En ausencia de intervención quirúrgica o endoscópica, es inusual la colangitis bacteriana. Sin embargo, las infecciones secundarias pueden causar un tipo de colangitis esclerosante, difícil de distinguir de la esclerosante primaria. La asociación entre la colitis ulcerativa idiopática y la colangitis esclerosante primaria, lleva a la especulación que la mucosa colónica inflamada permite la transmigración de productos bacterianos o de ácidos biliares hacia la vía biliar por la circulación portal, lo que provoca bacteriemia portal, lo que permite una respuesta inflamatoria y la colangitis crónica. La severidad de la colitis ulcerativa idiopática no se relaciona con la frecuencia o la severidad de la colangitis. Esta última se puede desarrollar antes de la aparición de la colitis o años después de la

Tabla 85.4. Esquemas de tratamiento para hepatitis autoinmune

	Monoterapia	Tratamiento combinado	
	Prednisona (mg/día)	Prednisona (mg/día)	Azatioprina (mg/día)
Semana 1	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semana 3	30	15	50
Semana 4	30	15	50
Mantención hasta obtener respuesta	20	10	50
Razón para preferencia	Citopenia	Mujer posmenopáusica	
	Embarazo	Osteporosis	
	Cáncer	Diabetes mellitus Acné Inestabilidad emocional Hipertensión arterial	

colectomía total. Las infecciones virales crónicas se han propuesto como posible causa de esta enfermedad, aunque esta hipótesis aún no se comprueba. La bacteremia por *Escherichia coli* también se ha relacionado con colangitis crónica.

Los productos bacterianos son agentes tóxicos proinflamatorios. La N-formyl L-metionin L-leucina L-tirosina es un péptido producido por flora entérica que se va hacia la circulación enterohepática y aparece en su misma forma en la bilis. De manera experimental, se ha propuesto que este péptido induce colangitis en las ratas. En pacientes con sida, que tienen cuenta de CD4 baja, se ha asilado *Cryptosporidium*, *Microsporidia* y citomegalovirus.

Factores genéticos

Se ha asociado una predisposición genética al desarrollo de la colangitis esclerosante primaria debido a la ocurrencia de esta enfermedad en múltiples miembros de familias. Existe una asociación de la clase 1 de antígenos leucocitarios humanos B8, DR3 y B8 DR3 con la enfermedad. No hay evidencia de que esta enfermedad sea heredada con un desorden genético puro.

Factores inmunológicos

El daño inmunológico a la vía biliar es el mecanismo etiológico más aceptado a pesar de que aún no hay evidencia concluyente. Se han descrito múltiples anormalidades celulares y humorales en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Niveles altos de complejos inmunes circulantes se han encontrado en el 80 % a 88 % de estos pacientes, y la depuración de estos complejos está alterada. Los niveles de fragmentos de complemento circulante C3d y C4d están aumentados, lo que indica que se encuentra activado. También hay niveles elevados de interleucina-8 e interleucina-10. Hay una alta incidencia de anticuerpos circulantes en estos pacientes. Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos están presentes en el 70 % de los pacientes con fosfatasa alcalina elevada, pero solo en el 30 % a 40 % en pacientes con colitis ulcerativa idiopática con hepatitis crónica autoinmune. Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos están presentes en el 82 % de los pacientes con colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerativa idiopática. No hay correlación entre los niveles de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos y la actividad o pronóstico de la enfermedad.

El sistema inmune tiene una función importante en la enfermedad. Se ha encontrado disminución en los niveles circulantes de células T, incremento en la relación CD4 a CD8, incremento en las células T en el sistema porta, y expresión aumentada de los antígenos clase II en las células epiteliales de los conductos biliares, lo que sugiere que estas células funcionan como autoantígenos para los linfocitos. Se ha encontrado un alto número de células CD8 en las áreas de proliferación de los conductos biliares con infiltración al epitelio, lo que es sugerente de que estas células epiteliales son blanco de la respuesta inmune.

Isquemia

Se ha relacionado el daño isquémico a la vía biliar como contribuyente a la etiopatogénesis de la colangitis esclerosante primaria. La isquemia como resultado de trauma directo al plexo arteriolar peribiliar, causa lesión y posteriormente necrosis de la vía biliar con estenosis focal intrahepática y extrahepática que se encuentra en estos pacientes.

Cuadro clínico

La colangitis esclerosante primaria afecta preferentemente a los hombres jóvenes (sobre 25 años), a diferencia de la población afectada por la cirrosis biliar primaria que es predominantemente femenina. El inicio de los síntomas es usualmente insidioso, sin embargo, se puede manifestar de manera aguda. Los síntomas iniciales más comunes incluyen prurito, fatiga y dolor abdominal en el cuadrante superior derecho del abdomen. La ictericia aparece entre los seis meses y dos años del diagnóstico. La colangitis es poco frecuente y cuando se presenta se observa en pacientes con estenosis importante, con instrumentación biliar previa o con litos en el colédoco. Los síntomas como sangrado por várices esofágicas, encefalopatía y ascitis se observan en la enfermedad avanzada. En el 10 % y 15 % de los pacientes se puede presentar fiebre, diaforesis nocturna, escalofríos y dolor abdominal, prurito e ictericia al momento del diagnóstico.

Los episodios de fiebre y escalofríos se acompañan usualmente de más alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático; estos episodios son indistinguibles de la colangitis bacteriana aguda. La exploración física puede ser normal en la mitad de los pacientes. Los hallazgos físicos más comunes son la hepatomegalia, ictericia, esplenomegalia, la hiperpigmentación y xantomas o xantelasmas. La hiperpigmentación aparece especialmente en áreas expuestas al sol. Generalmente hay un retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas o de las anormalidades en las enzimas hepáticas.

La colangitis esclerosante primaria se ha asociado con otras condiciones como tiroiditis, artritis, vasculitis, pancreatitis, fibrosis retroperitoneal y mediastinal, porfiria cutánea tarda, sarcoidosis, enfermedad celiaca, síndrome de Sjögren, hipereosinofilia, mastocitosis sistémica, y esclerosis sistémica. La etiología y la patogénesis se desconocen. El engrosamiento y la induración del colédoco, observado en laparotomía, son características de la colangitis esclerosante primaria. En etapas tempranas de la enfermedad, el hígado puede ser microscópicamente normal. Sin embargo, a medida que la condición progresa, el hígado se vuelve nodular y se tiñe con bilis. El inicio de la enfermedad es insidioso y su evolución es variable, con obliteración progresiva de los conductos biliares lo que progresa hasta la cirrosis, hipertensión portal con sus complicaciones y falla hepática.

Exámenes complementarios

Es clásico la presencia de un patrón de colestasis. Un cuadro típico de Colangitis esclerosante primaria, presenta en los exámenes de laboratorio estas características:

- Fosfatasa alcalina: muy elevada (más de tres veces lo normal) pueden haber casos con fosfatasa alcalina normal, lo que refleja hipofosfatasia, hipotiroidismo o deficiencia de cinc o magnesio.
- Gammaglutamiltranspeptidasa: elevada.
- Leucina aminopeptidasa: elevada.
- Transaminasas: levemente elevadas (1,5 veces el valor normal).
- Bilirrubina sérica: elevada, se incrementa junto a la progresión de la enfermedad.
- Albúmina: baja y niveles elevados de la razón normalizada internacional (INR) se observan en pacientes con enfermedad hepática avanzada.
- Cobre sérico y hepático: los niveles son anormales en la mayoría de los pacientes, pero no son diagnósticos ni tienen significado pronóstico.

No hay marcadores disponibles para esta enfermedad, por lo que a pesar de encontrarse hipergammaglobulinemia en el 30 % de los pacientes, y elevación de los niveles de IgM en el 40 % a 50 %, los autoanticuerpos son menos frecuentes que en la hepatitis autoinmune y que en la cirrosis biliar primaria. Los niveles de anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos atípicos de patrón perinuclear son positivos en el 60 % a 80 % de los casos con colangitis esclerosante y del 33 % a 83 % en pacientes con colitis ulcerativa idiopática aislado. Los anticuerpos

anti-músculo liso están presentes en el 11 % de los pacientes y el 6 % a 35 % tienen anticuerpos antinucleares, pero casi nunca se observan anticuerpos antimitocondriales.

Imagenología de la vía biliar

Los estudios de imagen no invasivos pueden sugerir pero no hacen diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. Puede utilizarse el ultrasonido para detectar dilatación de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos, linfadenopatía, evidencia de cirrosis o presencia de tumoraciones. La vesícula biliar se ha encontrado de mayor tamaño en estos pacientes comparados con personas normales, pacientes con cirrosis biliar primaria o en pacientes con otros tipos de cirrosis.

La tomografía computarizada de abdomen puede sugerir el diagnóstico mas no es específica. Se observa dilatación de los conductos intrahepáticos y linfadenopatía sin asociación a malignidad. Hay cinco hallazgos que se han identificado en estos pacientes:

- Lobulación leve a moderada.
- Atrofia segmentaria lateral de leve a moderada.
- Hipertrofia del lóbulo caudado leve a moderado o severa.
- Dilatación de conductos.
- Seudotumor caudado.

La *tomografía por emisión de positrones* es un estudio de imagen que evalúa el metabolismo en varios órganos. Este estudio es útil para detectar colangiocarcinomas pequeños, difíciles de evaluar en estudios de imagen no invasivos.

La *colangiografía*, es el estándar de oro para el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria. Se prefiere la *colangiopancreatografía retrógrada endoscópica*, aunque la *colangiografía transhepática* también se ha utilizado en casos de falla con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. En este estudio generalmente se observan múltiples áreas de estenosis con dilataciones segmentarias, lo que da la apariencia arrosariada a la vía biliar intrahepática y extrahepática. Las áreas de estenosis son pequeñas de 0,5 cm a 2 cm y angulares, con segmentos aparentemente normales o ligeramente dilatados. Los hallazgos colangiográficos de colangitis esclerosante, tanto en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica como en la colangiografía por resonancia magnética, son irregularidad difusa o segmentaria de los conductos biliares, dilatación irregular de la vía biliar en forma arrosariada y falta de visualización de los conductos periféricos (imagen en "árbol podado").

Hay alteraciones en la vesícula biliar y en el conducto cístico en menos del 15 % a 20 % de los casos de pacientes con colangitis esclerosante. Una variante, es la llamada *colangitis esclerosante de conductos pequeños*, en la que los conductos biliares son tan pequeños para ser vistos en la colangiografía. La prevalencia de esta variante se desconoce. Se diagnostica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que tienen pruebas de función hepática con alteraciones que muestran patrón colestásico y biopsia hepática característica, pero que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es aparentemente normal.

Biopsia hepática

La biopsia hepática percutánea puede apoyar el diagnóstico de colangitis esclerosante, pero rara vez es definitiva. Hay una gran variedad de cambios histológicos en las biopsias hepáticas en pacientes con colangitis esclerosante primaria. La característica más común es la fibrosis con imagen en "capas de cebolla", lo que describe la apariencia de fibrosis periductal concéntrica alrededor de los conductos interlobulares y septales. Esta apariencia, sin embargo, se presenta solo en la mitad de todas las biopsias.

Diagnóstico

El diagnóstico de colangitis esclerosante primaria suele basarse en una combinación de antecedentes clínicos y alteraciones bioquímicas, radiológicas e histológicas.

Criterios para el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria

- Hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos compatibles, pero no específicos.
- Presencia de anormalidades colangiográficas típicas.
- Exclusión de:
  - Cirugía de tracto biliar.
  - Anormalidades congénitas de la vía biliar.
  - Colangiopatía por sida.
  - Estenosis por isquemia.
  - Neoplasias de los conductos biliares (a menos de que haya diagnóstico previo de colangitis esclerosante primaria).
- Exclusión de otras causas de colestasis intrahepática:
  - Cirrosis biliar primaria.
  - Hepatitis crónica.
  - Enfermedad hepática por alcohol.

Pronóstico

Aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, progresan y presentan fatiga, prurito e ictericia. Posteriormente hay cirrosis, hipertensión portal y falla hepática. La sobrevida en estos pacientes es en promedio 11,9 años, entre los nueve y 12 años. Los pacientes que se encuentran sintomáticos al diagnóstico viven menos que los que se presentan asintomáticos.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la colangitis esclerosante primaria. Se han probado numerosos fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, y se han intentado procedimientos endoscópicos combinados con terapias farmacológicas. Sin embargo, ninguno de estos procedimientos es capaz de cambiar la historia natural de la enfermedad.

Los corticosteroides han mejorado la calidad de vida y prolongado la supervivencia en algunos estudios. Sin embargo, entre los fármacos más prometedores se encuentran el tacrolimus y el ácido ursodesoxicólico en dosis de 20 mg/kg a 30 mg/kg que se están estudiando en estudios clínicos más amplios. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico no debe ser aislado, se requiere adicionalmente de la dilatación endoscópica de las estructuras biliares, o en ocasiones un tratamiento conjunto con antibióticos para evitar infecciones. En el momento de interrumpir el tratamiento con ácido ursodesoxicólico en pacientes con colangitis esclerosante primaria, la mejoría observada de los parámetros bioquímicos se detiene, y comienza nuevamente el incremento de sus valores séricos, indicando que el proceso continúa. El tratamiento definitivo de la colangitis esclerosante primaria avanzada es el trasplante de hígado, con resultados similares a los que se obtienen en trasplantes practicados por otras enfermedades hepáticas. Una contraindicación para el trasplante hepático es la presencia de colangiocarcinoma, pues la tasa de recurrencia de esta neoplasia en el hígado trasplantado es inaceptablemente alta.

Cirrosis biliar primaria

Concepto

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad crónica, progresiva, de presentación poco frecuente, caracterizada por destrucción inflamatoria progresiva de los pequeños conductos biliares

PROTECTED

dentro del hígado, con inflamación portal que causa fibrosis y cirrosis. Es una enfermedad de causa desconocida en la que la presencia de autoanticuerpos mitocondriales característicos sugieren una etiología autoinmune, justificado además por el aumento de otras anormalidades como elevación de las IgM que denotan alteraciones de la inmunidad humoral y celular, y la asociación a otras enfermedades del tipo autoinmune como tiroiditis autoinmune, queratoconjuntivitis seca, esclerodermia y la coexistencia con el síndrome CREST. Se invoca la destrucción de los pequeños conductillos biliares intrahepáticos a través de la activación de los linfocitos CD4 y CD8, lo que causa una importante colestasis, cambios de laboratorio y finalmente una enfermedad hepática grave. Ha recibido diferentes nominaciones:

– Destrucción granulomatosa progresiva: Addison y Gull (1851) y Hanot (1876).
– Cirrosis biliar xantomatosa y cirrosis biliar primaria: Ahrens y Payne (1950).
– Colangitis crónica destructiva no supurativa: Rubin (1965).

Etiología

La causa de la cirrosis biliar primaria es desconocida, pero la presencia de importantes alteraciones de la inmunidad sugiere que tenga una causa autoinmune que puede desempeñar una función importante en la etiología de esta y que se apoya en una predisposición genética. La enfermedad no es hereditaria, pero es más común entre familiares donde algunos de sus miembros han tenido la enfermedad. Los trastornos hormonales también pueden desempeñar una función importante dado que la enfermedad es mucho más frecuente en mujeres.

Cuadro clínico

La enfermedad afecta principalmente a mujeres de 35 a 60 años de edad con una proporción de mujeres:varones de 9:1. El inicio de la enfermedad es variable. La mayoría de casos se descubren casualmente por el hallazgo, en un examen médico sistemático, de un aumento importante de la fosfatasa alcalina (formas asintomáticas). Con menor frecuencia el comienzo es insidioso, similar al de otras enfermedades crónicas del hígado. En ciertos pacientes la clínica inicial recuerda a la de la hepatitis autoinmune, y en otros a la de la cirrosis hepática. En ocasiones, la enfermedad se pone de manifiesto por prurito e ictericia en el embarazo o tras la ingesta de anovulatorios.

Se considera que la evolución de esta puede ser resumido en cuatro fases:

– Primera fase o fase preclínica: es en la que ni hay síntomas ni alteraciones en los análisis de hígado. Actaulmente la mayoría de los pacientes (60 %) son asintomáticos al diagnóstico, que se basa en el hallazgo de anticuerpos antimitocondriales en la sangre.
– Segunda fase o fase asintomática: se caracteriza por alteraciones en los análisis que sugieren colestasis (retraso del flujo de la bilis). La más precoz es la elevación aislada de fosfatasa alcalina. Los análisis rutinarios permiten que se detecte la cirrosis biliar primaria con gran frecuencia en la actualidad. La duración de esta fase es variable. Algunos pacientes siguen asintomáticos por tiempo indefinido mientras que otros desarrollan síntomas hepatobiliares en unos dos a 20 años.
– Tercera fase o fase sintomática: es progresiva, pero a velocidades muy variables. El síntoma inicial más característico es el prurito, que puede preceder a la aparición de la ictericia en meses o incluso años. Inicialmente suele localizarse en las palmas de las manos y plantas de los pies, para extenderse luego por todo el cuerpo. Cuando el prurito es intenso aparecen lesiones por rascado y un aumento de la pigmentación cutánea en las zonas accesibles. La ictericia suele estar ausente en las fases iniciales y en algunos casos falta durante años. Cuando hay una colestasis muy intensa y duradera pueden aparecer xantomas (placas o nódulos blanco-amarillentos en la piel) y xantelasmas (párpados) por el aumento de los lípidos y secuelas de la malabsorción intestinal (deficiencias vitamínicas y osteoporosis). La exploración puede ser muy inespecífica en estadios iniciales de esta fase o, en caso contrario, detectarse una hepatomegalia y esplenomegalia. Suele haber esteatorrea, incluso en ausencia de ictericia, aunque este trastorno solo se observa en los casos con colestasis muy intensa y prolongada, y suele acompañarse de pérdida de peso.
– Cuarta fase o fase terminal: se caracteriza por cirrosis descompensada, con signos de hipertensión portal, ascitis y episodios de hemorragia digestiva por rotura de várices esofágicas. De hecho la ascitis, los edemas en extremidades inferiores y la encefalopatía hepática solo aparecen en los últimos estadios de la enfermedad, cuando la cirrosis ya está establecida. La hipertensión portal de tipo presinusoidal se ha demostrado, no obstante, en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad. Se ha reportado la asociación a fenómenos autoinmunes (síndrome de Sjögren, acidosis tubular renal, vitíligo, tiroiditis, síndrome de Sicca, síndrome CREST, artritis reumatoide y menos comúnmente glomerulonefritis y vasculitis, enfermedad celiaca, sarcoidosis, trombocitopenia, y anemia hemolítica. El síndrome overlap es aquel en el que se asocia a hepatitis autoinmune.

Exámenes complementarios

Exámenes de laboratorio

Predomina el patrón colestásico:

– Eritrosedimentación: muy acelerada.
– Fosfatasa alcalina: se eleva precozmente en la evolución de la enfermedad alcanzando valores entre dos y 10 veces lo normal
– Bilirrubina: normal en la fase inicial de la enfermedad, luego se eleva progresivamente a expensas de la fracción directa, hasta valores mayores de 500 µmol/L (30 mg/dL), se asociada a enfermedad asintomática y a mal pronóstico si se eleva.
– Ganma glutamil transpeptidasas: elevadas fundamentalmente durante la fase asintomática, pero posterior a la elevación de la fosfatasa alcalina.
– Transaminasas glutámico oxalacético y glutámico pirúvica: elevadas en la fase sintomática.
– Tiempo de protrombina: en la enfermedad avanzada se encuentra prolongado.
– Determinación de proteínas totales y fraccionadas: aumento de las gammaglobulinas, a expensas de aumento de la IgM, la IgG suele estar aumentada de igual modo mientras la IgA permaneces normal.
– Determinación de las concentraciones de ácidos biliares (requiere de cromatografía gaseosa con espectrofotometría la que no se realiza de forma rutinaria): se encuentra elevada
– Determinación de anticuerpos antimitocondriales: antígeno M2 es el más específico, la negatividad en dos muestras no la excluye, se basa en la respuesta inmunodominante del componente E2 de la deshidrogenasa piruvato (PDC-E2). Los anticuerpos antimitocondriales están presentes en el 95 % de los pacientes.
– Determinación de los anticuerpos anti-complejo del poro nuclear: permite identificar un subgrupo de pacientes con una cirrosis biliar primaria en fase asintomática, que presenta una evolución más rápida y agresiva de la enfermedad.

Estudios genéticos

Determinación de MicroRNAs (miRNAs) microRNA-122a (miR-122a) y miR-26ª, así como un incremento en la expresión de

miR-328 y miR-299-5p. Su efecto está dirigido a afectaciones en la proliferación celular, apoptosis, inflamación, estrés oxidativo y el metabolismo.

Estudio de la variaciones de expresión de antígeno 4 linfocitos T citotóxicos que inducen inmunorreacción (CTLA 4).

Histopatología de la cirrosis biliar primaria

La lesión histológica típica en la cirrosis biliar primaria es una colangitis destructiva crónica no supurativa a nivel de los conductos biliares de 40 µm a 80 µm de diámetro, esto incluye coexistencia de infiltrado inflamatorio portal con escasez de conductos, lo que es necesario para el diagnóstico.

La cirrosis biliar primaria es dividida en cuatro estadios histológicos, sin embargo, es frecuente que el hígado no esté afectado de forma uniforme, y del mismo modo en una simple biopsia puede ser posible apreciar diferentes estadios de la enfermedad, de ocurrir esto debe darse valor al estadio más avanzado.

Desde Schuer en 1967 se habla de las cuatro fases histológicas de la cirrosis biliar primaria:

– Fase I o fase ductal: caracterizada por lesiones de los conductos biliares interlobulares y septales. Hay preservación del epitelio o puede mostrar proliferación con estratificación, con un infiltrado de células mononucleares, linfocitos, plasmocitos, histocitos y en ocasiones eosinófilos, en la pared de los conductos biliares con extensión hacia el lumen. Los histiocitos pueden organizarse como granulomas (Fig. 85.2). Esta fase se conoce con el nombre de colangitis destructiva no supurativa crónica.

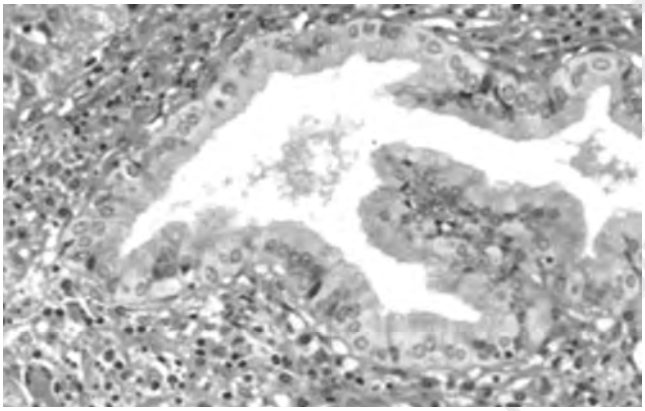


Fig. 85.2. Conducto biliar septal revestida por epitelio alto de citoplasma abundante, de aspecto céreo o finamente vacuolar, algunas con pigmentos, tendencia a crecimiento papilar intraluminal. En la vecindad hay infiltrado con linfocitos, plasmocitos e histiocitos. La imagen es correspondiente a la primera fase de cirrosis biliar primaria.

– Fase II o fase ductular: hay tendencia a la ductopenia y reemplazo por fibrosis de los espacios porta. Esporádicamente se ve proliferación de conductillos biliares con contenido de pigmento y material PAS positivo. Suele observarse necrosis en sacabocado; cuerpos de Mallory que, a diferencia de lo encontrado en el alcoholismo, estos están en los hepatocitos de la periferia del lobulillo.
– Fase III o fase de fibrosis: se caracterizada por fibrosis septal que progresa, con marcada reducción del número de conductos interlobulillares, con destrucción de los hepatocitos, y presencia de gran número de vasos arteriales y capilares. En oportunidades hay focos de células espumosas (xantomalosis) en el lobulillo hepático. A veces hay predominio de la colestasis. Este es el resultado de la evolución de la enfermedad en meses y año.
– Fase IV o fase de cirrosis: colestasis central y periférica. Ductopenia y en las células de los conductos que persisten, se observa megamitocondrías con la ayuda del microscopio electrónico. Macroscópicamente puede apreciarse el hígado disminuido de tamaño, de consistencia firme y granular, pero con un color llamativamente amarillo verdoso.

Diagnóstico

El diagnóstico de la cirrosis biliar primaria se puede establecer a través de varios criterios. Debe sospecharse ante cualquier paciente de mediana edad, promedio de 52 años, en especial una mujer, que presenta prurito, con o sin ictericia. En ocasiones la enfermedad se pone de manifiesto por prurito e ictericia en el embarazo o tras la ingesta de anticonceptivos. Alteración de las pruebas de función hepática dadas por moderado aumento de transaminasas con aumento de las fosfatasas alcalinas, de la IgM y presencia de anticuerpos antimitocondriales. La presencia de anticuerpos antimitocondriales es una de las pruebas más importantes para el diagnóstico, ya que está presente en casi todos los pacientes con cirrosis biliar primaria. La biopsia hepática es muy útil, da información tanto del diagnóstico como del estadio evolutivo de esta. La enfermedad se divide en cuatro estadios histológicos en función de la gravedad (I al IV).

El diagnóstico de cirrosis biliar primaria se basa generalmente en tres criterios:

– Presencia de anticuerpos antimitocondriales en suero lo que es altamente específico de la enfermedad.
– Elevación de indicadores bioquímicos de colestasis durante más de seis meses.
– Cambios histológicos en el hígado.

La presencia de dos o más criterios da probabilidad, pero para el diagnóstico definitivo la presencia de todos es necesaria

Sin embargo, diagnósticos alternativos de enfermedad hepática pueden ser descartados particularmente en ausencia de anticuerpos antimitocondriales detectable, mediante colangiografía por resonancia magnética nuclear, necesaria para excluir la colangitis esclerosante primaria.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con una colestasis obstructiva extrahepática. La ecografía es el elemento fundamental para el diagnóstico ya que pone en evidencia la ausencia de dilatación de las vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas. Si el estudio ecográfico no es definitivo, se aconseja realizar una colangiorresonancia o una colangiografía retrógrada, que en caso de cirrosis biliar primaria, demuestra una vía biliar principal permeable y unos conductos biliares intrahepáticos de calibre irregular y de trayecto tortuoso.

En los pacientes con colestasis crónica con anticuerpos antimitocondriales negativos, debe establecerse el diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante primaria y con algunas formas colestásicas de hepatitis autoinmune (Tabla 85.5). El diagnóstico diferencial de la cirrosis biliar primaria también debe plantearse con la sarcoidosis, y la ductopenia idiopática del adulto.

Pronóstico

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad que acostumbra a progresar lentamente. La mayoría de los pacientes presentan una buena calidad de vida entre los 10 y 20 años después del diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes que no presentan ninguna sintomatología en el momento del diagnóstico, a menudo permanecen asintomáticos durante años. La ictericia es un signo de mal pronóstico, es el marcador más importante de progresión de la enfermedad. La enfermedad es crónica y puede evolucionar con complicaciones, especialmente cuando se encuentra en fase de cirrosis. Entre estas complicaciones se encuentran las

Tabla 85.5. Diagnóstico diferencial de la cirrosis biliar primaria

	Cirrosis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria	Hepatitis autoinmune colestásica
Infancia	No	Si	Si
Porcentaje de mujeres	95	40	60
Asociación con antígenos leucocitarios humanos B8 y DR3	+	+	+++
Colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn	±	+++	±
Autoanticuerpo	Anticuerpos antimitocondriales	Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos	Anticuerpos antinucleares/ anticuerpos frente hígado/ riñón

inherentes a la colestasis crónica con la que evoluciona esta enfermedad (osteoporosis y malabsorción intestinal) y de su progresiva evolución a una cirrosis biliar con hipertensión portal e insuficiencia hepática crónica, destaca la posible degeneración maligna de los conductos biliares (colangiocarcinoma), neoplasia de difícil diagnóstico y mal pronóstico, que además excluye la posibilidad del trasplante hepático.

Tratamiento

Tratamiento específico

- Ácido ursodesoxicólico (ursodiol): a dosis de 14 mg/kg a 16 mg/kg de peso, que ha demostrado que tiene una función en la inhibición de la reabsorción de ácidos biliares tóxicos, reduce la secreción de ácidos biliares tóxicos intracanalicularmente, estimula la coleresis, facilita la movilización de ácidos biliares tóxicos de las células hepáticas, tiene efecto inmunomodulador e influye en el metabolismo del calcio intrahepatocitario, es un fármaco bien tolerado, sin reacciones adversas, y con una reducción de los síntomas de la enfermedad fundamentalmente el prurito, además de efectos favorables sobre la bioquímica, los niveles de IgM, la histología de la enfermedad y la supervivencia.
- Corticosteroides: tienen efectos favorables sobre variables clínicas y bioquímicas en estos pacientes, sin embargo, el principal problema de su empleo es la propensión a inducir osteoporosis, motivo por el que se ha propuesto la administración de corticosteroides sintéticos de segunda generación, tales como la budesonida, agente que supuestamente tiene menos efectos nocivos sobre el hueso. Su combinación con el ácido ursodesoxicólico se considera eficaz.
- Metotrexate a la dosis de 15 mg/semana durante un año, se asocia a una mejoría de las manifestaciones clínicas, de las alteraciones bioquímicas y de la inflamación hepática, pero los efectos a largo plazo son poco claros, debido a la potencialidad de efectos secundarios graves como la mielosupresión, la toxicidad hepática y la neumopatía intersticial.
- Colchicina: en dosis de 0,6 mg por vía oral dos veces al día, tiene cierto efecto sobre el prurito y una mejoría de las alteraciones histológicas, a la vez que reduce la incidencia de complicaciones importantes.

Se ha ensayado con otras drogas como el tamoxifeno, del mismo modo que se han ensayado otras combinaciones como la colchicina y la budesonida con buenos resultados.

La hipertensión portal es una complicación de los pacientes con cirrosis biliar primaria, incluso en los estadios iniciales en el que tiene un componente presinusoidal. En este caso están indicados los betabloqueadores, e incluso la anastomosis quirúrgica en caso del fallo de los anteriores en pacientes con enfermedad no cirrótica y sin signos de insuficiencia hepática o de colestasis intensa.

Trasplante hepático

Es el tratamiento de elección, seguro y eficaz en los casos con enfermedad avanzada, cuando hay una desnutrición intratable o prurito pertinaz u osteoporosis, o bien cuando se llega a niveles de bilirrubina superior a 6 mg/dL. Otros factores que deben tenerse en cuenta para el trasplante son la presencia de ascitis refractaria, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal, encefalopatía hepática o el desarrollo de un carcinoma hepatocelular. No obstante, se ha descrito la reaparición de la enfermedad cirrótica postrasplante en raras ocasiones.

Tratamiento sintomático y de las complicaciones

Deben tratarse los síntomas y complicaciones de las colestasis crónica (ver “Capítulo 82. Colestasis”).

SOLO CLÍNICO
SU REPRODUCCIÓN

86

Cirrosis hepática

Concepto

La cirrosis es una enfermedad del hígado crónica, progresiva, difusa, irreversible y de etiología variada, que se caracteriza por la presencia de fibrosis en el parénquima hepático y nódulos de regeneración estructuralmente anormales, que llevan a una distorsión de la arquitectura hepática normal y a una alteración de la anatomía de la vascularización hepática y de la microcirculación. Las manifestaciones clínicas son el resultado de las alteraciones histopatológicas y así, a la insuficiencia hepática se deben la ictericia, el edema y la coagulopatía, y a la fibrosis y la alteración vascular, la hipertensión portal, que provoca las várices esofágicas y la esplenomegalia, así como la ascitis.

El término cirrosis fue propuesto por Laennec hace más de 180 años, en latín *scirro*, que se traduce tanto por "amarillo grisáceo" como por "duro", esto se refiere a la coloración y consistencia que toma el hígado en este proceso.

Expertos de la Organización Mundial de la Salud en 1977, partiendo de los datos morfológicos, consideraron estos criterios para definir la cirrosis:

- Que el proceso sea difuso para excluir lesiones locales o focales.
- Que exista necrosis, con lo que queda excluida la fibrosis hepática congénita.
- Debe existir regeneración nodular y fibrosis difusa, quedando excluida la hiperplasia nodular regenerativa.
- Debe haber distorsión del patrón arquitectural y alteración vascular.

Epidemiología

La cirrosis hepática es una afección frecuente que se presenta en todas las latitudes y grupos humanos, y se observa más hacia la cuarta o quinta década de la vida, aunque hay casos juveniles e incluso infantiles. Es más frecuente en el sexo masculino, probablemente porque la infección por los virus de las hepatitis y el etilismo. Son factores significativos de riesgo del desarrollo de cirrosis, la raza negra, vivir en la zona urbana y el menor nivel económico.

En Estados Unidos la cirrosis hepática tiene una frecuencia de 360 por 100 000 habitantes. Provoca 30 000 muertes al año y es mayor la tasa de mortalidad en el hombre. Se encuentra entre las 10 causas principales de muerte en el mundo occidental. En la década de los 80 del siglo xx se observó una disminución de la mortalidad por esta dolencia en el 25 %, lo que se ha tratado de explicar por un menor consumo de bebidas alcohólicas, la vacunación contra la hepatitis B y el trasplante hepático.

Según la Organización Mundial de la Salud, en total mueren anualmente aproximadamente unas 27 000 personas a causa de cirrosis hepática en los países desarrollados

En España, afecta a cuatro de cada 10 000 personas, de estas la gran mayoría son causados por el consumo excesivo de alcohol.

La cirrosis hepática se encuentra entre las diez primeras causas de muerte en el mundo desarrollado.

En Cuba, la mortalidad por cirrosis hepática ha experimentado un incremento importante desde 1993 hasta la actualidad y 12,1 por 100 000 habitantes en el 2013 en ambos sexos. En ese mismo año la mortalidad por cirrosis hepática se ubicó en el décimo lugar en el sexo masculino, con 1 005 fallecidos con una tasa de 18,0 por 100 000 habitantes.

Etiología

Son varios los factores etiológicos que se reconocen en la cirrosis hepática:

- Metabólica-tóxica:
  - Alcohol.
  - Enfermedad de hígado graso no alcohólico (resistencia a la insulina, síndrome metabólico).
  - Cirrosis infantil de la India.
- Infecciosa:
  - Virus de las hepatitis B, C y D.
  - Eschistosomiasis.
- Autoinmune:
  - Hepatitis autoinmune.
  - Cirrosis biliar primaria.
  - Colangitis autoinmune.
  - Síndromes de solapamiento o superposición.
- Inducido por fármacos:
  - Arsénico, metotrexato, isoniazida, amiodarona, alfa metildopa y tetracloruro de carbono.
- Genético-hereditaria:
  - Hemocromatosis hereditaria.
  - Enfermedad de Wilson.
  - Déficit de α-1-antitripsina.
  - Porfiria cutánea tardía.
  - Enfermedad por depósito de glucógeno.
  - Galactosemia.
  - Tirosinemia.
  - Abetalipoproteinemia.
  - Fibrosis quística.
- Enfermedades biliares:
  - Cirrosis biliar secundaria (obstrucción biliar por estenosis, litiasis de larga evolución.
  - Colangitis esclerosante primaria.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

- Colangitis asociada a IgG4.
- Colangiopatía isquémica.
- Ductopenia.
- Atresia de vías biliares.
- Síndrome de Alagille.

– Vascular:
  - Insuficiencia cardiaca crónica derecha ("cirrosis cardiaca").
  - Pericarditis constrictiva crónica.
  - Síndrome de Budd-Chiari.
  - Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva).
  - Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad Rendu-Osler-Weber).
– Criptogenética.

Los más frecuentes en países occidentales, aproximadamente el 90 %, son el abuso de alcohol, la enfermedad por hígado graso no alcohólico y los virus de la hepatitis B y C. En cerca del 10 % la causa de cirrosis permanece desconocida (cirrosis criptogénica) y aproximadamente el 70 % de estos casos se considera están relacionados con la enfermedad por hígado graso no alcohólico junto con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, mientras que el resto puede estar en relación con mecanismos autoinmunes.

Virus de la hepatitis

Los estudios longitudinales de pacientes con hepatitis crónica B indican que, luego del diagnóstico, la incidencia acumulada de desarrollar cirrosis en cinco años oscila entre el 8 % y 20 %. Incluso se ha producido esta en los portadores crónicos de virus B, en los países en que esta infección es endémica. Un alto porcentaje de pacientes catalogados como portadores de una cirrosis criptogénica, tienen anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. Cerca del 20 % a 30 % de los pacientes con hepatitis crónica por el virus C, presentarán cirrosis en 20 a 30 años de evolución. En la población occidental en los últimos años se ha duplicado la prevalencia de pacientes con cirrosis por el el virus de la hepatitis C.También se han encontrado estos anticuerpos (antivirus de la hepatitis C) en pacientes portadores de cirrosis alcohólica o cirrosis HB_sAg positiva, lo que hace plantear que este virus tiene participación en la etiología de la cirrosis de estos casos.

Alcohol

Dado que solamente el 10 % a 15 % de los alcohólicos crónicos desarrollan una cirrosis hepática, se considera que en su aparición deben desempeñar una función importante, además, factores nutricionales, inmunológicos y genéticos. Se plantea que la hepatitis alcohólica es la precursora de la cirrosis o que en realidad hay una estimulación directa de la fibrogénesis por el alcohol. El umbral para desarrollar una enfermedad hepática alcohólica grave en los varones se calcula en un consumo superior a 60 g a 80 g de alcohol durante 10 años, mientras que las mujeres tienen riesgo de desarrollarla consumiendo menos cantidad.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

Es frecuente que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (ver "Capítulo 85. Hepatitis autoinmune") evolucionen a cirrosis, de forma lenta e indolente y cada vez se diagnostica un mayor número de pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. Muchos de los pacientes con cirrosis criptogénica tienen enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Cirrosis hepática autoinmune

Muchos pacientes con hepatitis autoinmune presentan cirrosis establecida al diagnóstico de la enfermedad hepática.

Cirrosis biliar primaria

Inicialmente los conductillos biliares están destruidos por una reacción inmunológica, después hay inflamación, necrosis celular con fibrosis y colagenización.

Cirrosis biliar secundaria

Se observa en la evolución de afecciones capaces de bloquear el flujo biliar durante un largo tiempo (como mínimo tres meses). Al final de este capítulo se describe.

Obstáculo al drenaje venoso del hígado

En la etapa final de cualquier congestión venosa crónica del hígado, se puede provocar una cirrosis hepática (insuficiencia cardiaca congestiva, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari).

Fármacos

No es frecuente que los fármacos provoquen cirrosis hepática, se ha observado con la administración de metotrexate de forma prolongada y con la alfametildopa, la oxifenisatina, la hidralazina y la amiodarona, luego de un largo periodo de hepatitis crónica.

Enfermedades de base genética

Hay un grupo de enfermedades hereditarias y metabólicas que se acompañan de cirrosis hepática, tales como la hemocromatosis, déficit de α-1-antitripsina, la enfermedad de Wilson, galactosemia, tirosinemia, profiria cutánea tarda, fibrosis quística del páncreas y la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Diversas causas

Puede ocurrir una lesión hepática igual a la de la hepatitis alcohólica, con esteatosis, fibrosis centrolobulillar y cirrosis, por medio de la anastomosis yeyunoileal o yeyunocólica en el tratamiento de la obesidad refractaria. Igual lesión se ha observado en los pacientes diabéticos tipo 2 obesos.

Causa desconocida

Aproximadamente en el 10 % a 15 % de los pacientes con cirrosis se desconoce su causa.

Etiología

En el desarrollo de cirrosis hepática de cualquier etiología son importantes estos mecanismos fisiopatológicos:
– Necrosis o lisis de hepatocitos con pérdida del parénquima hepático e inflamación.
– Fibrogénesis (depósito de matriz extracelular).
– Cambios en el crecimiento celular (hiperplasia y regeneración).
– Alteraciones vasculares y circulatorias.

La necrosis y lisis de hepatocitos e inflamación crónica y continua, constituyen un estímulo y factor perpetuador de proliferación y crecimiento de los hepatocitos y del proceso de fibrogénesis. En la cirrosis se producen citocinas profibrogénicas tales como factor transformante del crecimiento β1 (TGF-β1-*transforming growth factor beta*-1) que inician y perpetúan la activación de las células estrelladas hepáticas transformadas en el fenotipo de miofibroblastos. Los miofibroblastos se contraen, proliferan y producen colágeno y otros componentes de la matriz extracelular. El desarrollo de cirrosis se acompaña de un marcado incremento en el contenido de colágeno y depósito de matriz extracelular producida principalmente por las células estrelladas activadas y transformadas en miofibroblastos.

Inicialmente la fibrosis aparece en las zonas periportales y pericentrales. Si la fibrogénesis se perpetúa se producen puentes o septos de fibrosis que conectan los espacios portales y los espacios porta con las venas centrolobulillares alterando la arquitectura hepática y formándose nódulos de regeneración hepatocitaria. El depósito de matriz extracelular y colágeno en el espacio de Disse conlleva la formación de seudomembranas localizadas en el endotelio sinusoidal, lo que se conoce como *capilarización de los sinusoides*. Esto provoca una barrera adicional creada entre la luz sinusoidal y los hepatocitos que impide el intercambio de sustancias entre la sangre sinusoidal y las células parenquimatosas, y los hepatocitos son más vulnerables al daño isquémico y nutritivo. Un proceso de angiogénesis acompaña al proceso fibrogénico lo que provoca en el hígado "neovasos" que pueden desempeñar una función en la patogénesis de la hipertensión portal. La destrucción del parénquima combinada con la regeneración e hiperplasia de células parenquimatosas, la estrangulación fibrótica del tejido hepático y las alteraciones vasculares contribuyen a la transformación nodular del hígado.

Anatomía patológica

Las alteraciones morfológicas más importantes de la cirrosis hepática son:

- Puentes fibrosos tabicados por la proliferación del tejido conectivo colágeno, como bandas delgadas que sustituyen a lobulillos adyacentes múltiples.
- Nódulos parenquimatosos de regeneración, grandes, mayores que 3 mm de diámetro (macronódulos) y pequeños, menores que 3 mm de diámetro (micronódulos).
- Desorganización de la estructura de todo el hígado, fundamentalmente en el interior de los micronódulos, con pérdida de las venas centrales y de los cordones de células parenquimatosas.

Aspecto macroscópico

El tamaño del hígado varía dentro de límites muy amplios. Para Bockus puede ser tan pequeño como de 900 g y tan grande que pase de 3 000 g a 4 000 g. En el tamaño de la víscera influyen dos factores fundamentales: la cantidad de grasa contenida y la hiperplasia celular regenerativa. Todo parece indicar que en los primeros estadios el hígado es mayor y se retrae según avanza la enfermedad. Se observan con más frecuencia hígados grandes en la cirrosis alcohólica (micronodular de inicio) que en la posnecrótica (cirrosis poshepatitis y cirrosis macronodular); en esta el tamaño del hígado es más pequeño cuanto mayor es la fibrosis.

La cápsula del hígado suele ser opaca y estar engrosada. La superficie es irregular y está matizada de nódulos pequeños y casi uniformemente distribuidos en la cirrosis alcohólica, pero con frecuencia mayores y desiguales en la forma posnecrótica. En este último caso, el tamaño de los nódulos, así como la retracción del tejido fibroso, dan al hígado un contorno muy irregular.

La consistencia de la glándula está aumentada y es mayor en los hígados pequeños que en los grandes, donde los macronódulos están separados por profundas depresiones que corresponden a las cicatrices fibrosas.

El bazo casi siempre está agrandado y puede llegar a ser enorme. Todas las venas tributarias del sistema porta pueden aparecer dilatadas y tortuosas, aunque no siempre esto es evidente en la mesa de autopsia. La expresión más característica de esta dilatación venosa la constituyen las várices esofágicas.

Aspecto microscópico

Los hepatocitos presentan alteraciones adiposas y degeneración, y hay aumento del tejido fibroso, todo en grado variable. Las bandas de tejido conectivo se extienden desde un espacio porta a otro y forman anillos donde quedan englobados un número variable de lobulillos. A veces el tejido fibroso invade al propio lobulillo. En la fase inicial de la cirrosis, cuando aún hay actividad, el tejido fibroso en su invasión suele acompañarse de un infiltrado inflamatorio mononuclear que se localiza en el interior de los tractos y que tiende a desaparecer con el tiempo, a la vez que este tejido fibroso se densifica y retrae gradualmente. Una vez que la fibrosis está presente de forma difusa, por lo general es irreversible.

Todas las alteraciones descritas provocan una distorsión de la arquitectura de los lobulillos, que a su vez altera la disposición de los vasos sanguíneos. Se forman nuevos canalículos biliares, que a menudo ofrecen un aspecto tortuoso e irregular, lo que puede contribuir a la colestasis intrahepática que con frecuencia acompaña a la cirrosis.

Clasificación

La cirrosis hepática puede ser clasificada según criterios morfológicos y etiológicos; sin embargo, se ha comprobado que varias causas pueden provocar la misma alteración histopatológica, así como una sola causa es capaz de ocasionar varias alteraciones anatomopatológicas. Por todo lo anterior, se colige, que una vez que la cirrosis está presente, se hace muy difícil arribar a un diagnóstico etiológico basándose solamente en la histología, salvo algunas excepciones que incluyen la hemocromatosis y la deficiencia de α-1-antitripsina.

Clasificación etiológica

- Cirrosis alcohólica.
- Cirrosis posviral o posnecrótica y criptogenética (15 %).
- Cirrosis biliar:
  - Cirrosis biliar primaria.
  - Cirrosis biliar secundaria.
- Cirrosis cardiaca.
- Cirrosis metabólica y hereditaria:
  - Hemocromatosis.
  - Enfermedad de Wilson (rara).
  - Deficiencia de α-1-antitripsina (rara).
  - Galactosemia (poco frecuente).
  - Otros.
- Cirrosis provocada por medicamentos.
- Cirrosis de causa diversa.

Cuadro clínico

El comienzo de la cirrosis hepática es habitualmente asintomático, estado este que puede durar meses o años; otras veces los síntomas se manifiestan de forma tan vaga al inicio, que se dificulta valorarlos. En algunos casos el diagnóstico es casual, y al examinar al paciente por otros motivos se detecta la hepatomegalia con la esplenomegalia palpable o no, así como alteraciones en las pruebas de función hepática, y se llega al diagnóstico de cirrosis. Estas son las *cirrosis compensadas*, los pacientes pueden llegar a tener hipertensión portal y várices esofágicas; pero tarde o temprano la enfermedad progresa, hay mayor deterioro de la función hepática y se manifiesta clínicamente por uno de estos síndromes: insuficiencia hepática, hipertensión portal y ascitis, es la llamada *cirrosis descompensada:*

- Cirrosis compensada:
  - Estadio 1: no várices, no ascitis.
  - Estadio 2: várices, no ascitis.
- Cirrosis descompensada:
  - Estadio 3: ascitis más menos várices.
  - Estadio 4: Hemorragia más menos ascitis.

Síndrome de insuficiencia hepática

La cirrosis comienza prácticamente por cualquiera de los síntomas y signos de la insuficiencia hepática:

- Astenia: se presenta en grado variable y según la evolución del caso.
- Fiebre: es provocada solo por la actividad de la afección hepática, no es frecuente, por lo que ante esta deben agotarse todas las posibilidades para demostrar un proceso séptico. Descartadas otras causas, la fiebre aparece en la cuarta parte de los cirróticos. Es moderada y mantenida.
- Dolor: con frecuencia el paciente manifiesta dolor en el hemiabdomen superior, que si se intensifica debe hacer sospechar un hepatoma.
- Dispepsia: los síntomas dispépticos y la flatulencia son habituales.
- Trastornos neurosiquiátricos: estos síntomas son variables, pueden ir desde la somnolencia hasta el coma (ver "Capítulo 89. Encefalopatía hepática).
- Ictericia: se presenta en aproximadamente la mitad de los casos, cuando no se trata de una cirrosis biliar, en que es constante. Suele ser de moderada a ligera, aunque a veces se intensifica. Se debe a la alteración parenquimatosa que dificulta la captación y conjugación de la bilirrubina, y a la obstrucción intrahepática causada por la distorsión, compresión y destrucción de los conductillos biliares ocasionadas por los tractos fibrosos inflamados, lo que provocan un obstáculo al flujo biliar. La colestasis que se observa en algunos pacientes es por mecanismo extrahepático, ya que en la cirrosis la litiasis biliar es frecuente. A veces se asocia una pancreatitis, que puede provocar una oclusión biliar extrahepática o una hiperdestrucción hemática por toxicidad del alcohol, mecanismos inmunitarios o por hiperesplenismo. En ausencia de este, se describe un síndrome dado por hiperlipemia, anemia hemolítica, hígado graso y cirrosis (Zieve).
- Arañas vasculares: estas formaciones se presentan comúnmente en la cirrosis, pero se ven también en la evolución de otras lesiones crónicas o agudas del hígado, y en otras situaciones como el embarazo, personas sanas, entre otras. Consisten en una dilatación arteriolar central de la que parten pequeños capilares, en forma radiada, como patas de araña; el centro es pulsátil y cuando se presiona palidece el resto de la lesión. Se distribuyen con mayor frecuencia en la cara, cuello, hombros y la porción superior del tórax. Se acompañan de otro tipo de dilataciones vasculares cutáneas muy finas, sin arteriola central, denominadas telangiectasias. Se considera que las arañas vasculares se deben a un aumento de la formación periférica de estrógenos por una reducción del aclaramiento hepático de su precursor, la androstendiona.
- Eritema palmar: la mayoría de los cirróticos presentan un enrojecimiento de las eminencias tenar e hipotenar y el pulpejo de los dedos, llamado eritema palmar. Aunque se le encuentra en otras enfermedades y aún en personas sanas, su intensidad está en relación con el grado de insuficiencia hepática del cirrótico. Su etiología es similar a la de las arañas vasculares.
- Esfera endocrina: se reporta una disminución de la libido en los hombres, en los que además es frecuente hallar ginecomastia bilateral. También puede encontrarse reblandecimiento y atrofia testicular, al igual que disminución del vello de la barba, del tórax y del pubis. En las mujeres hay trastornos del ciclo menstrual, con reglas escasas e irregulares y, en ocasiones, amenorrea. No está clara la relación entre estos trastornos endocrinos y las anomalías halladas en el metabolismo hormonal.
- Hemorragias: en la cirrosis descompensada se ven hemorragias espontáneas en cualquier lugar de la economía, producto del trastorno de la coagulación que presentan estos pacientes.
- Edemas: se pueden encontrar en aproximadamente el 50 % de los casos, y por lo general se deben a la hiposerinemia y los trastornos hidrosalinos que comporta la insuficiencia hepática.

Síndrome de hipertensión portal

La hipertensión portal se desarrolla de forma progresiva en la evolución natural de la enfermedad hepática crónica y es el factor pronóstico principal de esta, ocurre cuando existe un obstáculo a la circulación de la sangre venosa proveniente del territorio portal. De acuerdo con el sitio donde se localice la obstrucción se clasifica en presinusoidal, sinusoidal y possinusoidal. En los pacientes cirróticos, este síndrome de tipo sinusoidal aparece como complicación en fases avanzadas de la enfermedad y es la consecuencia de la resistencia que ofrecen la fibrosis y los nódulos de regeneración al flujo de la sangre portal, una vez desorganizado el lobulillo. Se define por un aumento del gradiente de presión venosa hepática por encima de valores normales (1 mmHg a 5 mmHg) y se considera clínicamente significativa por encima de 10 mmHg, cifra a partir de la que se desarrollan las complicaciones de la hipertensión portal y la aparición de várices esofagogástricas.

Las manifestaciones clínicas fundamentales de la hipertensión portal son: la esplenomegalia, que se palpa en el 50 % de los cirróticos, aunque por laparoscopia se evidencia un mayor porcentaje, y en la necropsia se llega a demostrar hasta en el 80 % de los casos; tiene como consecuencia el hiperesplenismo.

La hemorragia por ruptura de várices esofagogástricas, ocurre cuando la gradiente de presión venosa hepática está por encima de 12 mmHg, por lo general es abundante, pone en peligro la vida del paciente y tiene tendencia a las recidivas; se producen por el desarrollo de cortocircuitos colaterales portosistémicos. Al carecer de válvulas, el sistema porta permite el flujo retrógrado de la sangre desde el sistema venoso porta de presión elevada hacia la circulación venosa sistémica, que tiene una presión más baja. Se establece un flujo colateral en las venas alrededor del recto (hemorroides), en la unión cardioesofágica (várices esofagogástricas), en el espacio retroperitoneal y en el ligamento falciforme del hígado (colaterales periumbilicales o de la pared abdominal). La circulación colateral de la pared abdominal se observa en el abdomen superior y tórax inferior, y en raras ocasiones como venas epigástricas tortuosas que salen radialmente del ombligo y se dirigen hacia el apéndice xifoides y el reborde costal (cabeza de medusa).

Existen también otras causas de sangramiento digestivo en el paciente cirrótico, como son las úlceras gastroduodenales y las gastritis hemorrágicas.

La ascitis y la encefalopatía son también elementos del síndrome de hipertensión portal.

En cirrosis descompensada, un gradiente de presión venosa hepática por encima de 20 mmHg es un predictor de mal pronóstico de la hemorragia por várices y del desarrollo de ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorrenal.

Síndrome ascítico

La ascitis constituye un fenómeno importante en la cirrosis hepática. Se trata de una ascitis libre y se presenta en más del 60 % de los cirróticos. La presencia de una gran ascitis condiciona un aumento marcado del abdomen, que contrasta con la delgadez de la cara y las extremidades (si acaso las piernas parecen gruesas, es por el edema). Objetivizando este contraste, Fiessinger decía que *el cirrótico se inunda por abajo, pero se deseca por arriba.*

Desde el punto de vista patogénico, la ascitis obedece a varios factores: está demostrada la presencia de concentraciones elevadas de adrenalina y noradrenalina, por lo que hay un aumento del estímulo simpático central en los pacientes cirróticos con ascitis, lo que disminuye la natriuresis al activar el sistema

renina-angiotensina y reducir la sensibilidad al péptido natriurético auricular. La hipertensión portal es uno de los factores más importantes en la producción de ascitis al aumentar la presión hidrostática dentro del lecho vascular esplácnico. Otro factor que contribuye a la formación de ascitis es la hipoalbuminemia, que al disminuir la presión oncótica plasmática, ayuda a la salida de líquido hacia la cavidad peritoneal desde el plasma. La linfa hepática puede, por la distorsión y obstrucción de los sinusoides y de los linfáticos hepáticos, exudar libremente en la superficie del hígado cirrótico y así participar en la producción de ascitis.

Desempeñan una importante función en el mantenimiento de la ascitis los factores renales, ya que en estos pacientes hay un aumento de la reabsorción renal de sodio, tanto en el túbulo proximal como en el distal; en este último por el crecimiento de la actividad de renina plasmática y el hiperaldosteronismo secundario. Contribuye a la retención de sodio la vasoconstricción renal, por el aumento de las concentraciones plasmáticas de prostaglandinas o catecolaminas.

Actualmente se acepta que el factor desencadenante para la aparición de la ascitis, puede ser la retención inadecuada de agua y sodio por el riñón ("flujo aumentado"), o la reducción del volumen intravascular ("llenado insuficiente") por la retención inadecuada de líquido en el lecho vascular esplácnico por la hipertensión portal. El riñón, al detectar esta disminución aparente del volumen intravascular retiene sodio y agua; o la vasodilatación arteriolar provocada por la hipertensión portal trae como consecuencia un llenado insuficiente del espacio vascular arterial, lo que estimula, mediado por barorreceptores, el sistema renina-angiotensina, el tono simpático y la liberación de hormona antidiurética.

En relación con las manifestaciones clínicas de la ascitis, el paciente nota el aumento de volumen del abdomen y puede tener dificultad respiratoria si acumula una gran cantidad de líquido dentro de la cavidad peritoneal. Cuando la cantidad de líquido es mayor que 500 mL, en el examen físico del abdomen se encuentra matidez cambiante (declive) por la oleada de aquel. Se debe determinar la presencia de factores desencadenantes de la ascitis que aparece o aumenta: no cumplimiento del tratamiento farmacológico, consumo excesivo de sal, infección intercurrente, empeoramiento de la hepatopatía, trombosis de la vena porta o aparición de un carcinoma hepatocelular.

Para confirmar el síndrome ascítico, se realiza una paracentesis con aguja de pequeño calibre. Este procedimiento se utiliza también para el seguimiento evolutivo del paciente, principalmente cuando existe fiebre inexplicable o dolor abdominal, lo que obliga a descartar infección, tumor u otras posibles causas o complicaciones de la ascitis.

La ascitis es la complicación que marca el inicio de la fase de cirrosis descompensada en la mayoría de los pacientes, es el signo clave de cirrosis descompensada.

Alteraciones hepáticas

Por lo general existen alteraciones en el volumen del órgano, que aparece normal o aumentado de tamaño o disminuido. Cuando es palpable, se nota su borde fino, cortante y la superficie nodular.

Exámenes complementarios

Ninguna prueba aislada proporciona suficiente información acerca del estado funcional de la glándula hepática, por lo que es necesario valorarlas en conjunto.

Bilirrubina

Es normal en 40 % o 50 % de los cirróticos. Puede estar aumentada, tanto la directa como la indirecta, lo que expresa una alteración en la captación, en la conjugación o en su eliminación. La no conjugada predomina sobre la conjugada en los casos en que hay hemólisis.

Transaminasas (aminotransferasas)

Están aumentadas de forma moderada y en la cirrosis poco activa suelen ser normales. Cuando están muy elevadas, traducen una citólisis marcada.

Fosfatasa alcalina

Está poco aumentada, en ocasiones se hallan valores normales en la cirrosis alcohólica y en la posnecrótica, o también elevados, principalmente en la cirrosis biliar y en caso de coexistir un hepatocarcinoma.

Gammaglutamiltranspeptidasa

Está aumentada en la cirrosis alcohólica y cuando hay colestasis.

Proteínas plasmáticas

El metabolismo proteico, tan vinculado al hígado, se altera en la cirrosis; hay disminución de la serina, con una hipergammaglobulinemia e inversión del índice serina-globulina. El aumento de las globulinas se explica por la llegada masiva de estímulos antigénicos a las células del sistema mononuclear fagocítico, que producen anticuerpos, al no depurarse en el hígado los antígenos originados en el intestino, la mayoría bacterianos, los que pasan de forma directa a la circulación general.

Electroforesis de las proteínas

Este examen tiene gran valor, principalmente en los estadios iniciales de la enfermedad. Se comprueba el aumento de la fracción gamma de las globulinas y la tendencia a descender o el franco descenso de la serina (Fig. 86.1).

	Prótidos	
	%	g/100 mL
A	30,8	1,69
α_1	7,2	0,39
α_2	6,7	0,37
β	12,7	0,70
∂	42,6	2,33
Total	**100,0**	**5,48**

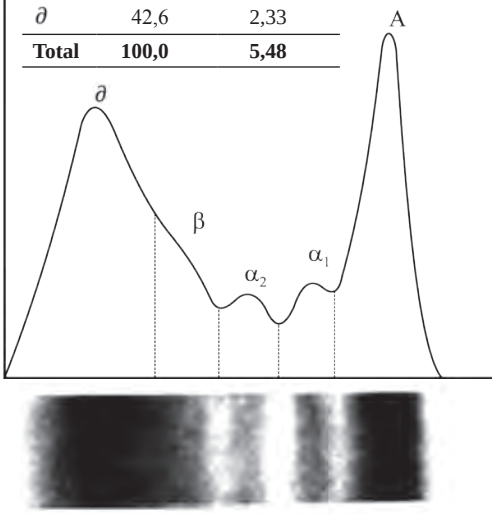


Fig. 86.1. Electroforesis de proteínas en un caso de cirrosis portal tipo Läennec.

Se observa la marcada hiposerinemia y la hipergammaglobulinemia.

Colesterol

A menudo es normal, aunque puede descender en la cirrosis alcohólica y aumentar mucho en la biliar. Los ésteres del colesterol a veces alcanzan valores muy bajos cuando la cirrosis está avanzada.

Coagulograma

En realidad puede encontrarse cualquier alteración de los factores de la coagulación, excepto del VIII. Las plaquetas están normales o disminuidas.

Hemograma

Resulta común una anemia moderada, que es microcítica hipocrómica si ocurre por sangramientos; macrocitíca hipercrómica cuando es por la toxicidad del alcohol en la médula, y es normocítica acompañada de aumento de los reticulocitos y de la bilirrubina no conjugada en ocasiones, cuando hay hemólisis. A veces hay leucopenia y trombocitopenia, como expresión de un hiperesplenismo.

Electrólitos en el plasma

Los electrolitos suelen presentar muchas anormalidades en las fases avanzadas de la cirrosis. El sodio disminuye cuando hay ascitis, porque se acumula en el líquido; asimismo, desciende considerablemente después de las paracentesis, al reacumularse el líquido. El potasio sérico, que se excreta sin dificultad, disminuye a causa de la restricción alimentaria.

Orina

Es común encontrar albuminuria y aminoaciduria en las cirrosis avanzadas.

Heces fecales

Son oscuras en caso de sangrado importante del tubo digestivo alto, o hipocólicas en las cirrosis biliares. Se pueden detectar hemorragias ocultas por sangramiento de várices esofágicas o de una úlcera gastroduodenal.

Gammagrafía hepática con Tc 99m

Se utiliza para medir la función de las células de Kupffer. En la cirrosis hepática existe una disminución tanto en el número de estas células como en su función, lo que hace que la captación de este radiocoloide sea irregular en el hígado y esté aumentada en la médula ósea y en el bazo. La reducción de la función de las células de Kupffer desempeña una importante función en la elevada incidencia de las sepsis en los pacientes cirróticos.

Ecografía abdominal

Permite determinar el tamaño del hígado y del bazo. Debe realizarse con Doppler para diagnosticar cantidades mínimas de ascitis, cuando hay duda en el examen físico o cuando no se está claro en la causa de la ascitis reciente. Detecta la presencia de colaterales portosistémicas. El diámetro aumentado de las venas porta y esplénica demuestra de forma indirecta la presencia de una hipertensión portal. Permite, además, diagnosticar el cáncer primario del hígado, por lo que se recomienda en todo paciente con cirrosis hepática la realización seriada de ecografías cada cuatro o seis meses.

Radiología

El esofagograma con papilla de bario poco espesa puede descubrir la presencia de várices (Fig. 86.2). El estudio se prolonga al estómago y al duodeno, donde se suelen detectar úlceras y várices en el polo superior gástrico. La angiografía mesentérica y hepática (Fig. 86.3) debe realizarse a los pacientes a los que se les va a practicar un cortocircuito portosistémico y se necesita hacer una evaluación preoperatoria más exhaustiva, o cuando no se ha podido realizar el cateterismo percutáneo para analizar la fase venosa y definir si la vena porta está permeable, así como la dirección del flujo sanguíneo portal.

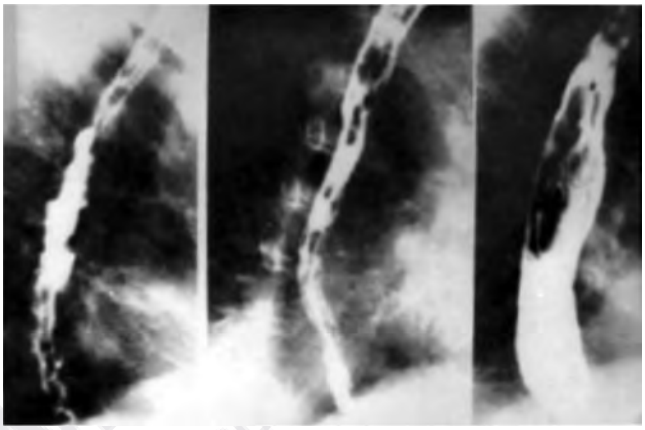


Fig. 86.2. Várices esofágicas por hipertensión portal en una cirrosis hepatica.

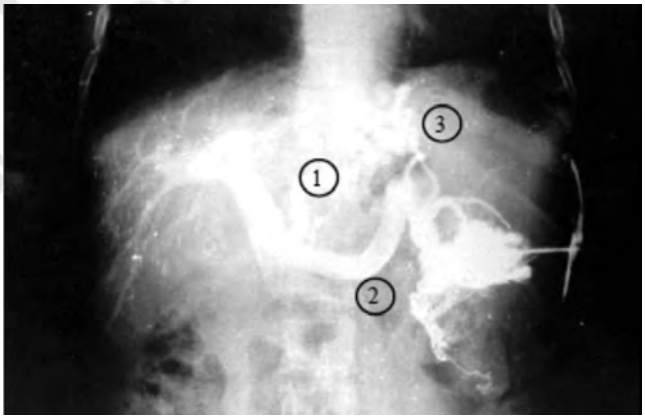


Fig. 86.3. Esplenoportografía en un caso de cirrosis hepática con gran hipertensión portal. Se nota la gran dilatación de la vena porta (1) y de la esplénica (2), así como de las venas tributaries del sistema, en particular las del *fundus* gástrico (3).

Tomografía computarizada helipcoidal y resonancia magnética

Son útiles para el estudio de la permeabilidad del eje esplenoportal.

Esofagoscopia fibroóptica

Se utiliza para diagnosticar la presencia de várices esofágicas.

Cateterismo percutáneo y transhepático con aguja fina de la vena porta

Aunque no siempre es necesario, se utiliza para medir la presión dentro de la vena porta de forma directa, cuando el ultrasonido con Doppler no es concluyente.

Cateterismo transyugular de las venas suprahepáticas

Sirve para medir de forma indirecta la presión dentro de la vena porta. Deben medirse la presiones libre y enclavada dentro de las venas suprahepáticas; esta última se encuentra aumentada en la hipertensión portal sinusoidal (por tanto en la cirrosis) y possinusoidal.

Líquido ascítico

El examen de este líquido obtenido por medio de la paracentesis es indispensable cuando se valora un paciente con ascitis; se debe determinar: conteo celular, albúmina, tinción de Gram y cultivo; además, de ser necesario, se indican otros estudios: amilasa, citología y cultivo para micobacterias.

La presencia de leucocitos polimorfonucleares en número igual o superior a 250/mm^3 hace plantear una peritonitis bacteriana espontánea, y un porcentaje elevado de linfocitos sugiere peritonitis tuberculosa. Si el líquido es hemático, hay que sospechar una causa neoplásica o la existencia de una hipertensión portal severa.

Actualmente, para clasificar la ascitis, se necesita determinar el gradiente de albúmina entre el suero y el líquido ascítico, el que se obtiene restando la concentración de albúmina en el líquido ascítico de la cifra sérica. Un gradiente de albúmina entre el suero y el líquido ascítico elevado (mayor o igual que 1,1 g/dL) se observa en la cirrosis hepática y pronostica que la causa es la hipertensión portal. Si el gradiente de albúmina entre el suero y el líquido ascítico es menor que 1,1 g/dL la ascitis es secundaria a tuberculosis, pancreatitis o a una neoplasia.

Laparoscopia y biopsia

Estas son las investigaciones más importantes, toda vez que jamás el diagnóstico de cirrosis puede sustentarse, como no sea sobre la base del examen histológico. Sin embargo, en ocasiones hay que conformarse con la imagen que brinda la visión laparoscópica, ya que los trastornos de la coagulación que padece el paciente desaconsejan la práctica de la biopsia.

Diagnóstico

El diagnóstico de cirrosis hepática debe establecerse desde varios puntos de vista:

- Diagnóstico clínico: se plantea ante un paciente con algunos de los componentes del síndrome de insuficiencia hepática o del síndrome de hipertensión portal o con una ascitis. Por lo general no ofrece dificultades, salvo en el caso de pacientes monosintomáticos o con pocos síntomas, en que puede confundirse con otras afecciones.
- Diagnóstico anatómico: se establece con la laparoscopia y sobre todo con la biopsia hepática, que precisa el tipo histológico de cirrosis.
- Diagnóstico funcional: determina si la cirrosis está compensada o descompensada, es necesario para establecer una terapéutica adecuada.
- Diagnóstico etiológico: es importante, ya que el tratamiento de la causa en algunos pacientes puede cambiar de forma satisfactoria la evolución de la enfermedad. Al conocerla se define mejor el pronóstico, y en algunos casos se llegan a tomar medidas profilácticas o incluso terapéuticas con sus familiares.

Complicaciones

- Hipertensión portal y sus consecuencias (por ejemplo: várices esofagogástricas hemorrágica y esplenomegalia congestiva).
- Ascitis.
- Encefalopatía hepática.
- Peritonitis bacteriana espontánea.
- Síndrome hepatorrenal.
- Síndrome hepatopulmonar.
- Carcinoma hepatocelular.

Peritonitis bacteriana espontánea

Es posible encontrar la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis y ascitis sin que exista un foco infeccioso causal demostrable. Los pacientes con hepatopatías en etapas finales son muy sensibles a presentar la peritonitis bacteriana espontánea, complicación muy grave, que tiene una mortalidad elevada.

La etiología, aunque aún es desconocida, sí se sabe que la mayoría de las bacterias que causan la peritonitis bacteriana espontánea provienen del intestino, pasan la pared intestinal y los linfáticos y por vía hematógena llegan al líquido ascítico.

Las manifestaciones clínicas características son: fiebre con escalofríos, a veces de comienzo súbito, dolor abdominal difuso con reacción peritoneal, y un líquido ascítico turbio que tiene aumento de los leucocitos y positividad de los cultivos bacterianos.

Lo más frecuente es que los síntomas se presenten de forma no típica, y en algunos paciente solo haya un aumento de la ictericia o de la encefalopatía, sin el dolor peritoneal característico, por lo que el médico debe tener presente esta complicación para que su diagnóstico no se haga demasiado tarde.

En el líquido ascítico se encuentra una cifra de leucocitos mayor que 500 células/µL (con una proporción del 50 % o más de polimorfonucleares) o leucocitos polimorfonucleares mayor o igual que 250/mm^3. Estas cifras permiten diagnosticar una peritonitis bacteriana espontánea mientras llega el resultado del cultivo del líquido ascítico y se determine el germen: lo más frecuente, bacilos entéricos gramnegativos y más raro neumococos u otras bacterias grampositivas.

Cuando en el líquido ascítico hay más de 10 000 leucocitos/µL, o existen varios microorganismos o no se obtiene una respuesta después de 48 h con el tratamiento antibiótico específico, se plantea que la peritonitis es secundaria a una infección en otra parte del organismo.

Existe una variante de la peritonitis bacteriana espontánea, la *bacterioascitis monomicrobiana no neutrófila*, en la que el cultivo del líquido ascítico es positivo para bacterias, pero la cifra de polimorfonucleares es menor que 250/µL. Se señala que la hepatopatía de estos pacientes es menos grave. A pesar de que la mayoría de estos pacientes ya no tienen la bacterioascitis cuando se les realiza la paracentesis siguiente, aproximadamente el 40 % adquieren una peritonitis bacteriana espontánea clásica, por lo que deben hacérseles paracentesis seriadas si se diagnóstica esta variante.

Síndrome hepatorrenal

Se le llama así a la insuficiencia renal aguda que aparece como complicación grave en el paciente con cirrosis y ascitis, que se caracteriza por una hiperazoemia progresiva, retención ávida de sodio y oliguria, sin que haya ninguna causa específica de disfunción renal.

La etiología se desconoce y parece que contribuye a esto un trastorno en la hemodinámica renal, pues hay una vasoconstricción con disminución del flujo sanguíneo renal a nivel de la corteza. Se plantea la existencia de un desequilibrio de determinados metabolitos del ácido araquidónico, como la prostaglandina y el tromboxano.

Esta complicación se puede desencadenar luego de un sangrado digestivo alto grave, en la evolución de un cuadro séptico o por un tratamiento intensivo con diuréticos o de paracentesis evacuadoras; otras veces no se puede determinar la causa. El paciente presenta hipotensión arterial y oliguria que va empeorando.

Hay hiponatremia y una hiperazoemia que va en aumento. El sodio en orina es muy bajo, 5 mmo/L. El examen del sedimento urinario es normal. La estructura renal es normal. Esta complicación debe diferenciarse de la hiperazoemia prerrenal y de la necrosis tubular aguda por hipovolemia o nefrotoxicidad.

Síndrome hepatopulmonar

Se caracteriza por una tríada clínica consistente en disfunción hepática, hipoxemia determinada por una presión arterial de oxígeno menor que 80 mmHg o incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor que 15 mmHg y vasodilatación pulmonar.

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática compensada es relativamente prolongada. El 50 % de estos pacientes están vivos 10 años después de habérseles hecho el diagnóstico. Sin embargo, el pronóstico es malo en un corto periodo de tiempo, en la cirrosis hepática que se ha descompensado, pues la supervivencia en estos casos es de tres años en el 30 % de los pacientes.

Es importante la valoración del pronósitco de vida en pacientes con cirrosis hepática, esto permite tomar decisiones terapéuticas tales como la indicación de cirugía, shunt portosistémico intrahepático transyugular o trasplante hepático. En los últimos 50 años se han desarrollado diferentes modelos pronósticos con este fin, los que además, son útiles para estimar la gravedad de la enfermedad y la supervivencia.

Los dos índices pronósticos más utilizados son el modelo MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) y la clasificación o puntuación de Child-Pugh, diseñada en 1864 por Child y Turcotte, y luego modificada por Pugh. En esta última se incluyen varias variables: grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía (Tabla 86.1), aunque presenta limitaciones significativas, ya que incluye variables subjetivas como la ascitis y la encefalopatía, y se le da la misma importancia a cada una de las distintas variables, cuando parece que en realidad no es así, s ha validado como un buen método para evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis y es muy utilizada. Este modelo puede ser visto como una evaluación multiorgánica en estos pacientes, más que un estimado simple de las funciones hepáticas, es más útil para la valoración individual, puede ser combinado con otras informaciones clínicas.

Tabla 86.1. Clasificación de Chil-Pugh y mortalidad asociada

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dL) (µmol/L)	< 2 < 34	2-3 34-51	> 3 > 51
Albúmina (g/L)	> 35	28-35	< 28
Tiempo de protrombina (segundos prolongados)	1-4	4-6	> 6
Ascitis	Ausente	Responde a diuréticos	Ascitis refractaria
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

La puntuación de Child-Pugh (5 puntos a 15 puntos) es el resultado de la suma de la puntuación de cada una de las cinoc variables. De esa forma se determina:

- Child A: 5 puntos a 6 puntos, mortalidad 0 % a un año y 15 % a los dos años (buen pronóstico).
- Child B: 7 puntos a 9 puntos, mortalidad 20 % a un año y 40 % a los dos años (pronóstico intermedio).
- Child C: 10 puntos a 15 puntos, mortalidad 55 % a un año y 65 % a los dos años (mal pronóstico).

En los pacientes en lista de espera de trasplante, se utiliza el índice de MELD, por ser un modelo pronóstico de riesgo de muerte a corto plazo (tres meses) en pacientes con cirrosis hepática; es de gran valor pronóstico de la fase pretrasplante.

El cálculo de la puntuación o índice MELD está basado en esta fórmula:

Índice MELD = 10 · [0,957 · loge (Cr) + 0,38 · loge (Br en mg/dL) + 1,120 · loge (INR) + 0,643]

Donde:

Cr: creatinina (mg/dL).

Br: bilirrubina (mg/dL).

loge: logaritmo en base de Euler.

INR: international normalized ratio del tiempo de protrombina.

A partir de las variables que usa (creatinina, bilirrubina e INR) la fórmula matemática, se obtiene una puntuación que es predictiva de supervivencia. Va de seis a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico.

Para la adecuada selección de los candidatos a trasplante hepático deben complementarse ambos métodos pronóstico debido a que agrupan diferentes variables.

Las causas más frecuentes de muerte en el paciente cirrótico son insuficiencia hepática, hemorragia digestiva, infecciones y el cáncer primario de hígado.

Tratamiento

El tratamiento del cirrótico tiene como objetivos detener hasta donde sea posible el progreso de la enfermedad, tratar las complicaciones y ayudar al hígado a recuperarse al máximo.

Cirrosis compensada

En esta fase deben evitarse los excesos físicos y el agotamiento, y permitirse solo una actividad ligera o moderada. La dieta debe ser normoproteica y normocalórica y se prohíbe el uso del alcohol. Deben vigilarse, detectarse y tratarse de forma adecuada todos los factores capaces de comprometer la función hepática, tales como fármacos hepatotóxicos, infecciones, deshidratación, entre otros. Se prohíbe la ingesta de ácido acetilsalicílico o derivados, porque pueden provocar sangrado digestivo alto. Pueden utilizarse dosis pequeñas de anabólicos si el paciente tiene astenia y anorexia. Hay que evitar al máximo las operaciones electivas, y de tener que practicar alguna, se discute con el anestesiólogo la situación.

Cirrosis descompensada

En esta etapa el reposo debe extremarse y es preferible hospitalizar al paciente. Se indica una dieta normoproteica y se vigila el estado de conciencia del paciente o de cualquier signo que pueda alertar sobre la posibilidad del coma; en este caso hay que restringir las proteínas y limitar la ingestión de sodio a 0,5 g o 1 g diario.

A continuación se expone el tratamiento de las principales manifestaciones de la descompensación hepática, con excepción de la hemorragia digestiva y de la encefalopatía hepática, que se tratan en otros capítulos.

Hipertensión portal

Se ha logrado disminuir la presión portal mediante el bloqueo betadrenérgico con propranolol y nadolol, por sus efectos vasodilatadores sobre el lecho arterial esplácnico y el sistema venoso porta, junto a la disminución del gasto cardiaco. De ahí el uso profiláctico de los bloqueadores betadrenérgicos (propranolol o nadolol) para disminuir el riesgo de sangramiento en los pacientes con várices esofágicas de tamaño moderado o grande, que

PRODUCCIÓN

nunca han sangrado y no tengan contraindicaciones, en dosis que descienda en el 25 % la frecuencia cardiaca en reposo. Se señala que el propranolol, además, es capaz de reducir la incidencia de sangramiento por una gastropatía congestiva y várices gástricas por hipertensión portal. No se ha demostrado que la escleroterapia de forma profiláctica disminuya el riesgo del sangramiento inicial. Se debe realizar endoscopia cada dos años a los pacientes con cirrosis hepática para diagnosticar las várices y actuar en consecuencia. Realmente, la hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática no es reversible; en los casos que se determine, el trasplante hepático brinda un beneficio.

Ascitis

El control de la ascitis coadyuva a mejorar el estado general y el apetito del paciente, así como a disminuir el peligro de las complicaciones. El tratamiento tiene como objetivo la disminución progresiva del líquido ascítico; una guía de su efectividad es el peso del paciente, que debe bajar a razón de 0,5 kg/día si no hay edemas, y 1 kg/día si existen estos. Los pacientes con ascitis moderada pueden ser tratados de forma ambulatoria, pero los que tienen una gran ascitis deben ingresarse, para de esta forma controlar su peso diario, las concentraciones de electrolitos y el tratamiento indicado, el que contempla estos aspectos:

- Reposo: en ocasiones se indica el reposo estricto en cama, dado que el filtrado glomerular mejora con el decúbito supino.
- Restricción de sodio: realmente es lo más importante en el tratamiento. Se indica una dieta con 800 mg de sodio (2 g de cloruro de sodio), con lo que se logra un balance negativo de sodio y un aumento de la diuresis. Con estas dos medidas, el reposo en cama y la restricción de sodio, se logra una buena respuesta si la ascitis es reciente, la hepatopatía que tiene el paciente es reversible, se puede resolver el factor desencadenante y la eliminación de sodio por la orina es alta con función renal normal.
- Ingestión de líquidos: hasta 1 000 mL en 24 h, si existe hiponatremia dilucional severa (sodio menor que 120 mEq/L).
- Diuréticos: se indican si con las medidas anteriores no se obtiene un aumento de la diuresis y una disminución del peso corporal. Se utiliza un inhibidor de la aldosterona, la espironolactona, y también otros que actúan sobre el túbulo distal: amilorida y triamtereno. Espironolactona: una tableta (25 mg) cuatro veces al día, que se aumenta a razón de 100 mg/día cada tres o cuatro días, hasta una dosis máxima que no es frecuente sea mayor que 400 mg/día. Si no se logra una buena respuesta porque existe una ávida absorción de sodio a nivel del túbulo proximal, se añade un diurético de mayor potencia como furosemida, una tiazida o ácido etacrínico; por ejemplo, espironolactona (100 mg a 200 mg en 24 h) con furosemida (40 mg) e ir aumentando la dosis hasta 160 mg diarios. Estas combinaciones de diuréticos deben ser utilizadas con mucho cuidado, para evitar la disminución del volumen plasmático, hiperazoemia e hipocaliemia, que pueden llevar al paciente a una encefalopatía.
- Controlar regularmente los electrolitos en el suero y la orina y la creatinina en la sangre: esto permite, entre otras cosas, medir la respuesta terapéutica de los diuréticos. Se puede determinar la dosis mínima eficaz de la espironolactona, al encontrar en la orina un aumento del sodio con una disminución del potasio, lo que es expresión de una inhibición competitiva útil de la aldosterona. El hallazgo de una hiperazoemia o una hipercaliemia, indica que se está en la dosis máxima de la espironolactona, y que se debe reducir.
- Paracentesis evacuadoras: se han obtenido buenos resultados como inicio del tratamiento, más que con el reposo en cama y el uso de diuréticos, en los pacientes que tienen una ascitis abundante y han tenido que ingresar. Para esto se debe extraer el líquido ascítico por medio de una cánula peritoneal cumpliendo con las normas de asepsia y con un estricto control hemodinámico y de la función renal. Se debe administrar albúmina mediante infusión intravenosa en los pacientes que no tengan edemas periféricos, para así prevenir que ocurra una disminución del espacio intravascular con hipotensión. Luego se le indica como mantenimiento la restricción de sodio y el tratamiento diurético, para de esa forma evitar que la ascitis recurra.

Cerca del 10 % de los pacientes con una cirrosis hepática avanzada tienen una ascitis "rebelde" o después de una paracentesis evacuadora reaparece el líquido de forma brusca. En estos pacientes se indica una paracentesis, donde se extraen de 4 L a 6 L a los que tienen edema periférico; a los que no lo presenten debe asociarse albúmina a una dosis de 6 g/L a 8 g/L de líquido ascítico extraído, para que el procedimiento tenga resultado, lo que es muy costoso. Debe tenerse en cuenta que las paracentesis a repetición exponen al paciente al riesgo de la peritonitis bacteriana espontánea. En algunos de estos se ha logrado mejorar la ascitis con la realización de un cortocircuito porto-cava látero-lateral, sin olvidar que estos pacientes tienen un alto riesgo quirúrgico. Antiguamente, esta ascitis "rebelde" se trataba por medio de la implantación quirúrgica de un cortocircuito peritoneo-venoso de plástico, mediante una válvula en un solo sentido sensible a la presión, que hacía que el líquido ascítico pasara de la cavidad abdominal a la vena cava superior. Este procedimiento se ha visto afectado por la gran cantidad de complicaciones, tales como coagulación intravascular diseminada, infección y trombosis del cortocircuito. En la actualidad, la ascitis "rebelde" se ha podido controlar mediante la realización de un cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular, aunque en algunos pacientes la descompresión no quirúrgica portal, a la vez que ha movilizado el líquido ascítico, ha provocado una encefalopatía hepática grave. El trasplante hepático es en realidad el tratamiento definitivo del paciente con una ascitis "rebelde".

Peritonitis bacteriana espontánea

Cuando se sospeche el diagnóstico hay que comenzar el tratamiento con antibióticos de forma empírica, con cefotaxima a la dosis de 2 g intravenosa cada 8 h o 12 h, o ceftriaxona, de 500 mg a 1 000 mg intravenosa cada 12 h, durante cinco a 10 días. Otras cefalosporinas de terecera generación como ceftriaxona, cefonicid, ceftizoxima o ceftazidima y la amoxicilina-clavulánico han demostrado ser tan efectivas como la cefotaxima. Cuando se aisle el germen causal, debe indicarse el antibiótico específico. La respuesta al tratamiento es buena, si en el líquido ascítico obtenido de las paracentesis efectuadas cada 48 h hay un descenso de más del 50 % de leucocitos polimorfonucleares y son negativos los cultivos. Es muy frecuente que el 70 % de los pacientes presenten una recidiva durante el año que continúa al primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea, por lo que está indicado el tratamiento profiláctico de mantenimiento con norfloxacino, a la dosis de 400 mg/día, para evitar esta. También se ha utilizado el trimetoprim-sulfametoxazol durante cinco días a la semana, así como el ciprofloxacino, 750 mg una vez por semana.

Síndrome hepatorrenal

Se obtiene mejoría cuando se logra controlar las alteraciones hemodinámicas del paciente, pues disminuye la ascitis, aumenta el retorno venoso y mejora el gasto cardiaco, con lo que aumentan el flujo plasmático renal y la filtración glomerular. Deben tratarse las infecciones y suspender los medicamentos nefrotóxicos. El

Prohibida su venta

mejor tratamiento, de ser posible, es resolver la causa con el trasplante hepático.

A continuación se exponen brevemente la cirrosis alcohólica y la biliar secundaria, que dada sus causas respectivas tienen sus propias particularidades.

Cirrosis alcohólica

Concepto

La cirrosis alcohólica o cirrosis de Laennec es el cuadro clínico-histológico final e irreversible de la enfermedad hepática alcohólica, que se encuentra en los pacientes que llevan más de 10 años ingiriendo bebidas alcohólicas, que se presenta de forma silente o insidiosa, aunque en ocasiones lo hace de forma dramática por una de sus complicaciones; desde el punto de vista histológico se caracteriza por cicatrización difusa, pérdida homogénea de las células hepáticas con nódulos pequeños de regeneración, lo que ha hecho que en ocasiones se le llame a esta cirrosis, *cirrosis micronodular*.

La cirrosis micronodular puede encontrarse en otras lesiones hepáticas, por lo que no debe considerarse siempre sinónimo de cirrosis alcohólica. Se debe señalar que la cirrosis alcohólica evoluciona en ocasiones hacia una cirrosis macronodular y al final el hígado tiene un patrón mixto micronodular y macronodular.

Etiología

Si bien la causa más frecuente de cirrosis es el alcoholismo, aún no está bien definida la cantidad y el consumo de alcohol que es necesario para producirla. Algunos señalan que 80 g diarios de etanol (ocho cervezas, 1 L de vino o 1 L de licor) durante 20 años es la cantidad necesaria para que ocurra la cirrosis, y que el riesgo relativo aumenta con 40 g/día a 60 g/día; en otros se ha presentado a los 10 años de estar bebiendo esa cantidad de etanol. En el alcohólico es muy frecuente que se encuentre una desnutrición proteico-calórica, debido no solo de la mala alimentación de estos pacientes, sino además del anormal metabolismo de los nutrientes. Todo esto interviene en la evolución de la hepatopatía alcohólica. En las mujeres, la cirrosis alcohólica se presenta con menor cantidad de consumo de alcohol que en el hombre, por lo que esta susceptibilidad debe estar relacionada con factores hormonales y con el pobre nivel de actividad de alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica, lo que provoca una menor capacidad metabólica del etanol. Aún no está definida la alteración genética, pero se ha visto hepatopatía alcohólica en gemelos monocigotos.

El alcohol provoca varios tipos de lesiones en el hígado: hígado graso alcohólico, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica; se señala que pocas veces se presentan de forma independiente y que en un mismo paciente se suelen encontrar características de las tres. El precursor principal de la cirrosis alcohólica es la hepatitis alcohólica, en la que hay una inflamación con infiltración leucocitaria de neutrófilos y linfocitos en el hígado, hepatocitos necróticos y, además, hialinosis alcohólica; luego ocurre la cicatrización que se acompaña de fibrosis. El depósito de colágeno alrededor de la vena central (esclerosis hialina central), es lo que hace plantear la evolución hacia la cirrosis panlobular. Si el paciente continúa ingiriendo bebidas alcohólicas y se mantiene la destrucción de los hepatocitos, surgen los fibroblastos en el lugar de la lesión, que estimulan a que se forme el colágeno. En las zonas periportales y pericentrales hay tabiques reticulares de tejido conectivo, los que además rodean grupos pequeños de hepatocitos que sobrevivieron, se regeneraron y formaron nódulos. La pérdida celular es mayor que su sustitución. El hígado disminuye de tamaño, toma un aspecto nodular y se endurece, debido a la destrucción de las células hepáticas que persiste y a la formación de colágeno.

Cuadro clínico

Puede ser asintomática, y en ocasiones se detecta en la evolución de una intervención quirúrgica o en la necropsia. Otras veces se presenta de forma insidiosa y evoluciona durante semanas o meses de forma progresiva, y se evidencia después de 10 o más años de tomar bebidas alcohólicas en la cantidad ya expresada antes. Es frecuente encontrar al paciente con marcada desnutrición y notable pérdida de peso, emaciado y asténico. Unido a las manifestaciones de insuficiencia hepática, hipertensión portal y ascitis, se encuentra hipertrofia de las glándulas parótidas y lagrimales, así como la contractura palmar de Dupuytren, que se debe a una fibrosis de la fascia palmar, lo que ocasiona una contractura de los dedos en flexión; esto es producto del alcoholismo. Se palpa una hepatomegalia dura y nodular, las más de las veces pequeña.

Exámenes complementarios

Aparte de los ya descritos de manera general:

- Hemograma: anemia hemolítica, debido a la alteración que ocurre en la membrana eritrocitaria, en forma de espolones (acantocitosis), por los efectos a ese nivel de la hipercolesterolemia.
- Magnesio: hay hipomagnesemia.
- Fosfato: se encuentra hipofosfatemia.

Diagnóstico

La cirrosis alcohólica se plantea ante un paciente que tiene el antecedente de haber ingerido bebidas alcohólicas de forma abundante desde hace más de 10 años, y al que se le encuentran manifestaciones compatibles con una hepatopatía crónica.

Pronóstico

Los casos de cirrosis alcohólica complicados con hipertensión portal, ascitis y encefalopatía tienen muy mal pronóstico y su mortalidad hospitalaria es superior al 50 %. Mediante esta fórmula:

Pronóstico = $4{,}6 \cdot (Tpb - Tct) + Bsr/17$

Donde:

Tpb: tiempo de protrombina (s).

Tct: tiempo de control (s).

Bsr: bilirrubina sérica (µm/L).

Se puede establecer una diferencia entre los que tienen peor pronóstico (valor mayor que 32).

Los pacientes que han presentado alguna de las complicaciones conocidas y continúan ingiriendo bebidas alcohólicas, a los cinco años tendrán una supervivencia menor del 50 %. Los pacientes que se mantienen sin tomar tienen un mejor pronóstico. En resumen, el pronóstico de los pacientes con cirrosis alcohólica es sombrío y casi todos fallecen por sangrado digestivo alto masivo por várices esofágicas, encefalopatía hepática o por ambos.

Tratamiento

- Prohibir la ingestión de bebidas alcohólicas.
- Suplementos multivitamínicos: dosis elevadas de tiamina parenteral en los pacientes con enfermedad de Wernicke-Korsakoff, además de fosfato y magnesio.
- Benzodiacepinas: en los pacientes que presenten los signos de supresión: hipertensión arterial, taquicardia y agitación.
- El resto del tratamiento ya explicado antes.
- Trasplante ortotópico del hígado: está indicado en los pacientes que a pesar de haber abandonado la ingestión de bebidas alcohólicas, evolucionan hacia la insuficiencia hepática descompensada. La supervivencia es del 15 %, si el paciente deja de tomar seis meses antes de la intervención.

SOLO MED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Cirrosis biliar secundaria

Etiología

La cirrosis biliar secundaria ocurre por la obstrucción mantenida, de forma parcial o total, del conducto hepatocolédoco o de sus ramas principales.

Causas en el adulto

- Estenosis posoperatoria.
- Cálculos biliares, las más de las veces con colangitis infecciosa.
- Pancreatitis crónica (provoca estenosis biliar y cirrosis secundaria).
- Pericolangitis o colangitis esclerosante primaria.
- Tumores malignos del colédoco o del páncreas (la mayoría de los casos mueren antes de llegar a tener una cirrosis biliar secundaria).

Causas en el niño

- Atresia biliar congénita.
- Fibrosis quística.
- Quistes del colédoco (raros).

Etiología

La obstrucción mantenida del árbol biliar extrahepático provoca un marcado daño al hígado. Después de tres a 12 meses de una obstrucción biliar, la bilis que sale de los conductos biliares interlobulillares rotos se almacena en las zonas de necrosis periportal y se forman los "lagos biliares", en cuyo alrededor se colocan las células seudoxantomatosas, que son ricas en colesterol. Además, la inflamación que ocurre por la obstrucción biliar es la que comienza la fibrogénesis periportal, que a medida que progresa se forman cicatrices y nódulos. El parénquima residual se regenera. Todo esto lleva a una cirrosis finamente nodular, la cirrosis biliar secundaria. Cuando la obstrucción se suprime, ocurre una mejoría bioquímica e histológica.

Anatomía patológica

La obstrucción de las vías biliares extrahepáticas de forma permanente, provoca una estasis biliar con necrosis centrolobulillar y después periportal; los conductos y conductillos biliares proliferan y se dilatan; tiene lugar una cholangitis, estéril o infectada (se observa en la obstrucción biliar subtotal, provocada por los microorganismos entéricos, como coliformes y enterococos), con infiltrado inflamatorio por polimorfonucleares alrededor de los conductos biliares; luego el edema y la fibrosis provocan una dilatación de los espacios porta.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es igual al de la cirrosis biliar secundaria. Lo más sobresaliente es el prurito y la ictericia. Estos pacientes presentan fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, o ambos, como expresión de una colangitis o un cólico biliar. La hipertensión portal solamente se presenta en los casos de larga evolución.

Exámenes complementarios

- Fosfatasa alcalina: está aumentada en cuatro a cinco veces lo normal.
- Gamma glutamiltranspeptidasa: está aumentada.
- 5´-nucleotidasa: se encuentra aumentada.
- Bilirrubina total y conjugada: están aumentadas.
- Aminotransferasas: están aumentadas.
- Hemograma: hay una leucocitosis.
- Lípidos séricos: están aumentados.
- Lipoproteína X: presente.
- Anticuerpos antimitocondriales: son negativos.
- Datos del laboratorio indicativos de esteatorrea y de trastorno en la absorción de las vitaminas liposolubles (ver "Capítulo 94. Síndrome de malabsorción intestinal").
- Colangiografía percutánea o endoscópica: en ocasiones es necesaria para definir la causa de la enfermedad.
- Biopsia hepática: pone de manifiesto la presencia de la cirrosis.

Diagnóstico

Se debe plantear la cirrosis biliar secundaria en el paciente que presente un cuadro clínico y de laboratorio que indique una obstrucción del flujo biliar, principalmente si hay el antecedente de una intervención quirúrgica previa o de litiasis del árbol biliar, dolor en el hipocondrio derecho o cuadro de colangitis ascendente.

Tratamiento

- Descompresión quirúrgica o endoscópica del árbol biliar: es lo fundamental para resolver la obstrucción del flujo biliar, aun teniendo ya el paciente la cirrosis.
- Antibióticos: en los pacientes en los que no puede solucionarse la obstrucción, como sucede en la colangitis esclerosante, se indica un ciclo para tratar la infección que se puede haber instalado o también se usan de forma profiláctica para evitar los cuadros de colangitis ascendente recurrentes.
- El tratamiento sintomático y el de las complicaciones: es igual al de la cirrosis biliar secundaria.
- Trasplante hepático: se obtienen buenos resultados en los pacientes con cirrosis biliar secundaria e insuficiencia hepática.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

87

Cáncer del hígado

Concepto

El cáncer del hígado es una proliferación maligna de las células hepáticas que se desarrolla en los hepatocitos, en los conductos biliares intrahepáticos y en los vasos, y es mixto solo en raras ocasiones. Puede ser primario o secundario (metastásico), este último es el más frecuente.

Clasificación

Las neoplasias malignas primarias del hígado se clasifican en tres tipos:

- Carcinoma:
  - Carcinoma hepatocelular.
  - Colangiocarcinoma (a expensas de las células de los conductos biliares).
  - Mixto.
- Sarcoma:
  - Angiosarcoma.
  - Leiomiosarcoma.
  - Otros.
- Teratoma hepatocelular.

En este capítulo se expone solo el carcinoma hepatocelular, por ser el más frecuente de los tumores primarios.

Cáncer primario del hígado

Epidemiología

El carcinoma hepatocelular primario es uno de los tumores más frecuentes en el mundo, representa más del 90 % de los cánceres primario del hígado y constituye un problema de salud mundial. El cáncer hepático es el sexto cáncer más frecuente (749 000 nuevos casos), la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer (692 000 casos), y supone el 7 % del total de cánceres.

La incidencia del carcinoma hepatocelular de forma progresiva aumenta con el avance de la edad en todas las poblaciones, y alcanza un máximo a la edad de 70 años. La media de edad en los pacientes con el tumor es de manera apreciable inferior en las poblaciones china y negra africana. Lo que contrasta notablemente con lo observado en Japón, donde la incidencia del carcinoma hepatocelular es máxima en la cohorte de hombres de 70 a 79 años de edad.

En relación con la distribución geográfica, las tasas de máximas incidencia las tiene Asia Oriental y África Subsahariana, en donde se da el 85 % del total de casos. En los países desarrollados, la incidencia es baja, excepto en el Sur de Europa (10,5 por 100 000 habitantes) es superior a la de otros países desarrollados.

A nivel mundial el carcinoma hepatocelular tiene una incidencia en ascenso. En 2008, las tasas de incidencia y de mortalidad fueron 65 000 y 60 240 casos en Europa y de 21 000 y 18 400 casos en Estados Unidos, respectivamente. Se estima que al arribar al 2020 el número de casos alcanzará los 78 000 y 27 000, respectivamente.

El actual aumento de la incidencia de carcinoma hepatocelular se debe a la infectación de las personas por el virus de la hepatitis C en Europa durante el periodo de 1940 a 1960 y en Estados Unidos una década después. Durante las últimas décadas la mortalidad por carcinoma hepatocelular ha aumentado en los varones en la mayoría de los países (Austria, Dinamarca, Alemania, Grecia, Irlanda, Portugal, Noruega, España, Suiza y Reino Unido), pero ha disminuido en otros (Finlandia, Francia, Italia, Países Bajos y Suecia). La tasa de muertes por carcinoma hepatocelular aumentó en un 40 % en los Estados Unidos en el periodo de 1990 a 2004, mientras que la tasa global de muertes por cáncer ha disminuido en el 18 %, aproximadamente. Además de la hepatitis C, este aumento de la incidencia se debió a un aumento del carcinoma hepatocelular relacionado con el virus de la hepatitis B, en los inmigrantes procedentes de países endémicos especialmente. En Japón, la incidencia de este cáncer por primera vez desde 1990 disminuyó.

La vacunación universal de los niños pequeños frente al virus de la hepatitis B ha disminuido la tasa de carcinoma hepatocelular asociado al virus de la hepatitis B en los países endémicos, esto se ha observado en Taiwán.

Hay un predominio de esta neoplasia entre los hombres de 3:1 en las áreas de baja incidencia y hasta de 8:1 en las que esta es alta, lo que se explica por la mayor prevalencia de la infección por virus de la hepatitis B, el alcoholismo y la enfermedad hepática crónica entre los hombres.

El cáncer del hígado en Cuba en el 2010 ocupó el noveno lugar, con predominio del sexo femenino.

La mortalidad por cáncer de hígado en Cuba en el 2013 ocupó el décimo lugar con defunciones de 398 en el sexo masculino y 356 en el sexo femenino con una tasa por 100 000 habitantes de 7,4 y 6,4, respectivamente, con una razón de tasa por sexo de masculino:femenino de 1:1.

Etiología y factores de riesgo

Infección crónica por virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis

En África, Asia Oriental, en las zonas de elevada prevalencia de carcinoma hepatocelular y de infección por virus de la hepatitis B, se ha comprobado que la incidencia de este cáncer es

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

100 veces más alta en pacientes con infección por virus de la hepatitis B que en controles no infectados, mientras que en los países occidentales desarrollados, solamente el 20 % de los casos pueden atribuirse a la infección por el virus de la hepatitis B, y la hepatitis crónica C es en cambio el principal factor de riesgo.

En China, los pacientes con hepatitis B crónica tienen el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en el 40 %. En Asia, el virus de la hepatitis B se obtiene en el momento del nacimiento por trasmisión perinatal, en tanto que la infección por virus de la hepatitis C se adquiere a través de transfusiones sanguíneas en la edad adulta. El carcinoma hepatocelular aparece una o dos décadas antes en los enfermos que sufren infección por virus de la hepatitis B durante toda la vida, que en los pacientes con hepatitis C contraída en la edad adulta.

En España se ha comprobado que más del 70 % de los enfermos con carcinoma hepatocelular tienen anticuerpos frente al virus de la hepatitis C.

A nivel mundial, aproximadamente el 54 % de los casos se atribuye a la infección por virus de la hepatitis B (que afecta a 400 millones de personas en todo el mundo) mientras que el 31 % a la infección por virus de la hepatitis C (que afecta a 170 millones de personas), con lo que quedan el 15 % asociados a otras causas.

Hepatopatía crónica

La cirrosis es un factor de riesgo importante para el carcinoma hepatocelular, y puede ser provocada por la hepatitis crónica vírica, el alcohol, enfermedades metabólicas hereditarias como la hemocromatosis o el déficit de α-1-antitripsina, tirosinemia, enfermedad de Wilson y la hepatopatía grasa no alcohólica. Todas las formas etiológicas de cirrosis pueden verse complicadas por la formación de tumores, pero el riesgo es mayor en los pacientes con infección de hepatitis. Estudios recientes encontraron que la incidencia del cáncer hepático aumenta en paralelo con la presión portal medida directamente o en paralelo con el grado de rigidez hepática medido con elastografía transitoria.

Los factores relacionados con el virus de la hepatitis B como factores predictivos clave de la aparición de carcinoma hepatocelular en los pacientes con infección de hepatitis crónica B, se han identificado en varios estudios:

- La seropositividad para el antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg).
- La carga viral elevada.
- El genotipo.

Además, la carga viral de hepatitis B está correlacionada con el riesgo de progresión a la cirrosis. Se afirma en un metaanálisis reciente, que el virus de la hepatitis C genotipo 1b aumenta el riesgo de desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

Toxinas alimentarias: aflatoxina B1

Este hepatocarcinógeno es producido por *Aspergillus flavus parasiticus*, hongo que requiere calor y humedad para su crecimiento; este contamina los alimentos como el maíz, y los cacahuetes "enmohecidos", almacenados en estas condiciones.

Química

El thorotrast, que antes se empleaba parta radiografías de las vías biliares, su exposición se relaciona con el surgimiento de colangiocarcinoma.

Obesidad

Aumenta el riesgo de padecer cáncer de hígado, probablemente se debe a que pueda causar enfermedad del hígado graso y cirrosis.

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de hígado, usualmente en los pacientes que también tienen otros factores de riesgo, tales como consumo exagerado de alcohol, hepatitis crónica viral, o ambos. Este riesgo puede ser mayor debido a que las personas con diabetes tipo 2 suelen tener sobrepeso o estar obesas, lo que a su vez puede causar problemas hepáticos.

Esteroides anabólicos

Los esteroides anabólicos son hormonas masculinas que algunos atletas utilizan para aumentar su fuerza y masa muscular. El uso prolongado de los esteroides anabólicos puede aumentar levemente el riesgo de cáncer hepatocelular.

Otros trastornos médicos

Las hepatitis autoinmunitarias y las inflamaciones biliares intrahepáticas, aumentan el riesgo de cáncer.

Etiología

Estudios realizados al virus de la hepatitis B de carcinogénesis a nivel molecular, mostraron que su genoma virus de la hepatitis B no contiene ninguna secuencia oncógena, y que no existe un sitio selectivo de integración del ADN viral en el genoma del huésped, solo la mutación o la activación de un protooncogen particular. Se consideran estos factores en la etiología del carcinoma hepatocelular:

- Repetidos ciclos de muerte y regeneración celular, como ocurre en la hepatitis crónica.
- Las mutaciones acumuladas por los continuos ciclos de división celular, transforman con el tiempo algunos hepatocitos. Se considera que la inestabilidad genómica es posible en presencia de ADN de virus de la hepatitis B integrado, lo que provoca aberraciones cromosómicas, como deleciones, translocación y duplicaciones.
- La integración viral precede o acompaña a un hecho de transformación, dado que el estudio molecular de las células tumorales en pacientes con infección virus de la hepatitis B señala que cada caso es clonal respecto al patrón de integración del ADN del virus de la hepatitis B.
- La proteína X, codificada por el genoma virus de la hepatitis B, es un elemento regulador, activador transcripcional transactuante de muchos genes, que se observa en la mayoría de los tumores con ADN del virus de la hepatitis B integrado, y que en las células hepáticas infectadas con virus de la hepatitis B altera el crecimiento normal mediante la activación de los protooncogenes de la célula huésped.
- Ciertas proteínas del virus de la hepatitis B se unen al gen supresor de tumor p53 y lo inactivan.

En el caso de la aflatoxina B1, se considera que la microtoxina provoca una mutación específica en el codón 249 del gen supresor de tumores p53. Se debe destacar que la carcinogénesis ocurre cuando el hígado es mitóticamente activo, como en el caso de la hepatitis viral crónica con brotes recurrentes de lesión y regeneración.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

El carcinoma hepatocelular se presenta de tres formas distintas:

- La forma masiva expansiva, masa neoplásica de gran tamaño, con varios nódulos satélites a su alrededor.

ELSEVIER PROHIBIDA SU VENTA

– La forma nodular, multifocal, presente en dos tercios de los casos con carcinoma hepatocelular, que tiene múltiples nódulos neoplásicos diseminados por todo el parénquima hepático.
– La forma difusa infiltrativa, que siempre se asocia a cirrosis, tiene pequeños tumores esparcidos de manera difusa sobre la superficie hepática.

Aspecto microscópico

Se encuentran células con características iguales a los hepatocitos normales, pero con cierto grado de anaplasia o de pleomorfismo. En ocasiones hay una atipia celular, con alteraciones del núcleo y ausencia de conductos biliares y de células de Kupffer. Los tumores más anaplásicos pueden ser muy indiferenciados.

En dependencia de cómo estén dispuestos los hepatocitos tumorales y la presencia de estroma fibroso, hay los tipos trabecular, acinar, esclerosante y fibrolaminar. Esta última variedad, que tiene mejor pronóstico, no es frecuente y aparece en un hígado sano, sus células tienen poca atipicidad, con citoplasma eosinófilo, y dispuestas en nidos o cordones separados por bandas fibrosas que tienen láminas finas paralelas de colágeno.

Cuadro clínico

El cáncer primario del hígado aparece como un síndrome general con astenia, anorexia y pérdida de peso, o con una hepatomegalia silenciosa, pero en la mayoría de los casos existe el antecedente de una cirrosis hepática que ha tenido una rápida progresión de la enfermedad dada por un crecimiento muy doloroso del hígado, con el hallazgo a la palpación de nodulaciones o un gran nódulo solitario de preferencia en el lóbulo derecho. Puede haber un roce o soplo a nivel del hígado, y a veces se encuentran en la piel huellas de rascado como expresión del prurito que en ocasiones acompaña a la afección, aun antes de evidenciarse la ictericia, que por demás es rara, a menos que exista en el paciente un rápido deterioro de la función hepática o una obstrucción mecánica de las vías biliares. Ocasionalmente hay ascitis, la que puede ser sanguinolenta (hemoperitoneo) y deberse a ruptura del tumor. Casi siempre este líquido ascítico es negativo de células neoplásicas, en el 20 % de los casos hay fiebre debida a la necrosis del tumor.

Manifestaciones paraneoplásicas

Se observan en un pequeño porcentaje de pacientes con carcinoma hepatocelular. Estas son poliglobulia, que se debe a una sustancia análoga a la eritropoyetina producida por el tumor; hipercalcemia por la secreción de una hormona parecida a la paratiroidea, y entre otras manifestaciones paraneoplásicas están hipercolesterolemia, hipoglucemia, porfiria adquirida y disfibrinogenemia.

Exámenes complementarios

– Hemograma: es frecuente la anemia y puede haber leucocitosis.
– Bilirrubina plasmática: por lo general no está muy elevada.
– Transaminasas: en dependencia al daño hepático, pueden estar normales o elevadas.
– Fosfatasa alcalina: en ocasiones está elevada.
– Marcadores virales: para el virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C (ver "Capítulo 83. Hepatitis").
– Alfafetoproteína: es la única globulina que se sintetiza por las células embrionarias en el hígado y constituye un índice de mal pronóstico, pero carece de especificidad ya que se encuentra elevada en la cirrosis hepática, necrosis hepática masiva, hepatitis crónica y embarazo normal, entre otros, por lo que tiene un rendimiento bajo como diagnóstico. En el 70 % al 80 % de los pacientes con carcinoma hepatocelular se encuentran niveles de alfafetoproteína superiores a 500 ng/mL. En pacientes con una hepatopatía y sin la evidencia de un tumor gastrointestinal, la persistencia de niveles elevados de alfafetoproteína (más de 500 ng/mL a 1000 ng/mL), sugiere la presencia de un carcinoma hepatocelular. Cifras crecientes señalan una progresión del tumor o recidiva tras la resección quirúrgica o tratamiento como la quimioterapia o quimioembolización.
– Descarboxiprotrombina: es un tipo anormal de protrombina y su sensibilidad es parecida a la alfafetoproteína.
– Imagenología: tiene utilidad en la detección de los tumores hepáticos.
– Radiografía de tóraz AP: se puede encontrar elevación del hemidiafragma derecho, derrame pleural y metástasis pulmonar.
– Ecografía hepática: tiene una sensibilidad superior al 90 % de diagnóstico. En una persona afectada de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado sea un carcinoma hepatocelular es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm. Por tanto, si el nódulo detectado supera este límite, se deben realizar otros estudios para llegar al diagnóstico.
– Tomografía axial computarizada multicorte hepática con contraste: descubre el 94 % de los tumores y hasta el 80 % de las imágenes menores de 1 cm cuando se realiza con contraste enodvenoso. Permite determinar la permeabilidad de la vena porta o de la cava inferior. Es posible establecer el diagnóstico no invasivo de carcinoma hepatocelular si el nódulo en un hígado cirrótico muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en la fase venosa (patrón vascular característico de la carcinoma hepatocelular).
– Resonancia magnética nuclear con contraste: en caso de carcinoma hepatocelular se encuentra en los nódulos el patrón vascular característico. En el caso de nódulos de entre 1 cm y 2 cm, se recomienda la demostración del patrón vascular específico en dos pruebas de imagen para evitar posibles falsos diagnósticos positivos sustentados en el hallazgo de una única prueba de imagen. Si el patrón vascular no es típico o si el nódulo no muestra captación de contraste, el diagnóstico concluyente de carcinoma hepatocelular debe basarse en la anatomía patológica. Si el nódulo es menor que 1 cm dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna, y la dificultad en su caracterización correcta, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante ecografía cada tres a seis meses con el propósito de detectar su posible crecimiento, y entonces emplear los criterios expresados anteriormente en dependencia del tamaño de este; si tras dos años no se detecta crecimiento, se debe realizar la ecografía cada seis meses. Estos criterios se han validado prospectivamente en pacientes cirróticos y han demostrado una especificidad y un valor predictivo positivo del 100 %. En los nódulos menores que 2 cm, estos criterios no invasivos tienen una sensibilidad del 33 %, por lo que en la mayor parte de casos, el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en estos nódulos depende de la obtención de una biopsia. En el caso de personas sin cirrosis establecida, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida, y es necesaria la realización de una biopsia para obtener un diagnóstico concluyente.
– Otros estudios: gammagrafía ósea con Tc-99m y la angiografía de la arteria hepática, imprescindible antes de la cirugía.
– Biopsia hepática percutánea: resulta diagnostica si se toma la muestra de una zona localizada por la ecografía o tomografía axial computarizada. Este procedimiento debe realizarse con

cuidado, dado que estos tumores son muy vascularizados. En algunos casos, la presencia de ascitis o de alteraciones de la coagulación contraindica este procedimiento. Ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de carcinoma hepatocelular y se debe obtener una nueva biopsia.
- Laparoscopia o minilaparotomía: se indica ocasionalmente para realizar la biopsia hepática bajo visión directa y, además, detectar un tumor hepático localizado resecable.

En los últimos años ha ocurrido un gran avance en el conocimiento de las vías moleculares que determinan la aparición de carcinoma hepatocelular, lo que ha permitido evaluar técnicas de biología molecular que pueden actuar como nuevas herramientas diagnósticas.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Realizar una anamnesis y un examen físico correcto, lo que lleva a plantear la posible etiología y factores de riesgo, para luego confirmar el carcinoma hepatocelular, con los exámenes complementarios. Por ejemplo, debe plantearse el diagnóstico de carcinoma hepatocelular ante todo paciente con cirrosis hepática que empeora y "quema las etapas", presenta fiebre inexplicable, se queja de dolor en el hipocondrio derecho, y en el que se encuentra al examen físico uno o varios nódulos sobre la superficie del hígado, que ha crecido con gran rapidez.

Diagnóstico diferencial

- Carcinoma metastásico: es multinodular, de consistencia pétrea y el íctero es poco frecuente.
- Absceso hepático amebiano: hay antecedentes de disentería, diarreas crónicas y fiebre, lo que ayuda a establecer el diagnóstico.
- Peritonitis espontánea: es necesario descartarla en el paciente cirrótico con ascitis, a través del estudio del líquido ascítico, laparoscopia, entre otras.

Pronóstico

Una vez que se obtiene el diagnóstico, se realiza el estudio de extensión de la enfermedad, el grado de disfunción hepática y la presencia de síntomas.

El único sistema que vincula estadificación con tratamiento y que se ha validado en Europa, Estados Unidos y Asia es el sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer*. Se recomienda por su reconocida capacidad predictiva y por su utilidad en la decisión de tratamiento.

El sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* incluye variables asociadas al estadio tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas; además establece el pronóstico de acuerdo con cinco estadios (0, A, B, C y D) que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.

Estadios iniciales del carcinoma hepatocelular

- Estadio 0: pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A) con carcinoma hepatocelular muy inicial, totalmente asintomáticos (ECOG-0) con un solo tumor de menor que 2 cm de diámetro sin invasión vascular ni diseminación. Este estadio muy inicial correspondería al concepto de carcinoma in situ.
- Estadio A: es el estadio inicial, pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A o B) con un carcinoma hepatocelular solitario menor que 2 cm o con máximo de tres nódulos de menor o igual que 3 cm de diámetro.

Carcinoma hepatocelular intermedio-avanzado

- Estadio B: estadio intermedio, pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios anteriormente descritos, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática y estado general conservado.
- Estadio C: estadio avanzado, pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un carcinoma hepatocelular con invasión vascular, invasión extrahepática o con afectación leve del estado general (ECOG1-2) (ver "Capítulo 34. Cáncer del pulmón").
- Estadio D: estadio terminal, pacientes que presentan afectación grave del estado general o función hepática muy afectada (Child-Pugh C) y que no son candidatos a trasplante hepático.

De acuerdo con el estadio se indica el tratamiento y que será el pronóstico y la supervivencia:
- Estadio 0: alta probabilidad de curación, con supervivencia a los cinco años superior al 80 %.
- Estadio A: supervivencia esperada a los cinco años en el 50 % al 75 % de los casos.
- Estadio B: pronóstico es malo. Si la función hepática corresponde al estadio A de Child-Pugh, la supervivencia mediana esperada es de 16 meses.
- Estadio C: pronóstico es malo. Supervivencia mediana de aproximadamente 10,7 meses, en los pacientes tratados con sorafenib.
- Estadio D: pronóstico muy malo. La mediana de supervivencia es menor a tres a cuatro meses.

Los avances en la actualidad en el conocimiento de las vías moleculares que determinan la aparición y la progresión del carcinoma hepatocelular, han permitido definir diferentes patrones de expresión genética que se pueden incorporar en un futuro a los sistemas actuales de evaluación, y así la predicción de supervivencia y la indicación de tratamiento se basará en el perfil molecular de la persona.

Tratamiento

La profilaxis consiste en vacunar contra la hepatitis B, con lo que se evita la infección y sus secuelas, así como evitar la adquisición de los factores de riesgo del carcinoma hepatocelular:
- Estadio 0: está indicada la cirugía o la ablación por radiofrecuencia.
- Estadio A: resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático.
- Estadio B: quimioembolización transarterial.
- Estadio C: sorafenib (inhibidor multicinasa de bajo peso molecular).
- Estadio D: deben recibir un apoyo paliativo, que incluye control del dolor, nutrición y apoyo sicológico.

Resección quirúrgica

Es la opción de elección para pacientes sin cirrosis o con cirrosis mínima y en quienes una parte importante del hígado puede ser preservada.

Trasplante de hígado

Cuando no es posible la resección quirúrgica, debe ser considerado el trasplante de hígado, si el tumor es único de menos de 5 cm o cuando son dos o tres tumores cada uno de menos de 3 cm. Estos requerimientos se llaman criterios de Milán.

Métodos de ablación local

El objetivo es destruir las células cancerosas atacándolas con métodos físicos o químicos. Los dos métodos de ablación local

más importantes son la ablación por radiofrecuencia y la inyección percutánea de etanol. Estos métodos son una alternativa a la cirugía, y en los casos que tenga una larga espera (mayor que seis meses) para el trasplante hepático.

Sorafenib

Un inhibidor múltiple de tirosina quinasas, fue el primero y todavía es el único fármaco con el que se ha demostrado un efecto beneficioso de supervivencia en los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

La quimioterapia sistémica, tamoxifeno, la inmunoterapia, los antiandrógenos y los fármacos derivados de plantas medicinales no se recomiendan para el tratamiento clínico de los pacientes con carcinoma hepatocelular.

No se dispone de ningún tratamiento de segunda línea para los pacientes con intolerancia a sorafenib o fallo de este tratamiento.

En circunstancias específicas, puede usarse la radioterapia para aliviar el dolor en los pacientes con metástasis óseas.

Los tratamientos moleculares que bloquean la angiogénesis (VEGF, PDGF, Ang2, FGF) o las cascadas de proliferación que están alteradas en el carcinoma hepatocelular (EGFR, Ras, Akt, mTOR, IGF-1R, MET) se están evaluando en ensayos clínicos que se encuentran en fases avanzadas.

Cáncer secundario del hígado

Las metástasis hepáticas son frecuentes y su incidencia es 20 veces superior a la del carcinoma primario.

Etiología

Muchos factores contribuyen para hacer del hígado un órgano vulnerable a la infiltración por células tumorales: su tamaño, su elevada tasa de flujo sanguíneo, su doble sistema de irrigación a través de la arteria hepática y de la porta, la función de filtración de las células de Kupffer, entre otros. Casi todas las neoplasias provocan metástasis en el hígado, excepto las de los tumores primarios del encéfalo; los más frecuentes son los del tubo digestivo (colon, recto, estómago y páncreas), pulmón y mama.

Cuadro clínico

Está constituido por los síntomas del tumor primario junto con los inespecíficos de la toma hepática, tales como pérdida de peso, fiebre y anorexia. Rara vez el paciente tiene dolor abdominal, hepatomegalia o ascitis al inicio, que expresan enfermedad hepática activa.

Cuando aparece la hepatomegalia, es dura, pétrea, de dimensiones variables, a menudo voluminosa con superficie irregular, a veces dolorosa. El íctero es menos frecuente que en el cáncer primario.

En los exámenes complementarios se encuentra un aumento de la fosfatasa alcalina sérica, hipoalbuminemia, anemia y en ocasiones elevación ligera de las transaminasas y niveles altos del antígeno carcinoembrionario. El diagnóstico se confirma con la biopsia hepática dirigida mediante ecografía o tomografía axial computarizada, o durante una laparoscopia.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con metástasis hepática depende de la neoplasia primaria y el estadio del tumor. En los pacientes con metástasis única, la resección quirúrgica puede estar indicada luego de la extirpación del tumor primario, con una supervivencia mayor.

El tratamiento paliativo, al igual que en el cáncer primario, no modifica el pronóstico.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

88

Insuficiencia hepática fulminante

La incapacidad del hígado de efectuar sus complejas funciones sintéticas, metabólicas y excretoras, determina un conjunto de manifestaciones clínicas constantes cuyo manejo y trascendencia depende del escenario clínico específico. A esta imposibilidad es a lo que se le llama *insuficiencia hepática*.

Cuando la claudicación de las funciones del hígado ocurren de forma lenta y progresiva, cuya causa habitual es la cirrosis, aunque este fenómeno se ha observado también en la amiloidosis hepática, y en los tumores que ocupan masivamente el parénquima hepático, se denomina insuficiencia hepática crónica, y en esta existe un cortejo sintomático determinado por la presencia de ictericia hepatocelular, debido a la incapacidad del hepatocito para metabolizar la bilirrubina, hipoalbuminemia con edemas y ascitis, disminución de los factores de la coagulación, disminución de la capacidad para detoxificar estrógenos, disminución de la uremia y del colesterol, de la capacidad de captación bacteriana de las células de Kuppffer, así como disminución de la colinesterasa, hipoglucemia, vasodilatación esplácnica y encefalopatía.

Si la claudicación de las funciones del hígado ocurre de forma súbita o inesperada, se conoce como insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática fulminante o fallo hepático fulminante. La insuficiencia hepática fulminante, es la más dramática y devastadora de las hepatopatías, afecta a una gran proporción de niños y adultos jóvenes que pasan en días, y a veces en horas, de un completo estado de salud al coma hepático y a la muerte. La sobrevida con tratamiento médico es de solo 20 %. El trasplante hepático es el único método que ha modificado su historia natural. La clave del éxito en esta enfermedad es el diagnóstico precoz y la derivación a un centro de trasplante antes del desarrollo de las complicaciones mayores.

Concepto

Se han utilizado múltiples nominaciones para cada una de las formas, se proponen estas:

- Insuficiencia hepática aguda: se caracteriza por el rápido deterioro de la función hepatocelular, evidenciado por la presencia de coagulopatía, con un tiempo de protrombina menor del 60 % (más de 4 s sobre el control, INR mayor que 1,5) o un factor V de menos del 50 %. Este término también se conoce como hepatitis aguda grave.
- Insuficiencia hepática fulminante: se denomina a la inserción de la encefalopatía en un paciente que tiene una insuficiencia hepática agua. Esta condición también se conoce como fallo hepático fulminante.

En los últimos tiempos se han propuesto al mismo tiempo diversas clasificaciones para nombrar cada una de las formas de insuficiencia o fallo hepático fulminante, se utiliza la propuesta por O´Grady y colaboradores en 1993, que según el tiempo en que ocurre y sus consecuencias o características clínicas las subdivide en:

- Insuficiencia hepática hiperaguda: se utiliza para describir a los pacientes que desarrollan la encefalopatía dentro de los siete días del inicio de la ictericia. La mayoría de los casos en este grupo tienen hepatotoxicidad por acetaminofén, también puede presentarse en una cierta cantidad de pacientes con hepatitis aguda A o B. La progresión a la encefalopatía grave es rápida, con desarrollo de edema cerebral, paradójicamente, estos pacientes tienen la mejor evolución, con una sobrevida para un grupo de 81 casos sin trasplante del 36 %.
- Insuficiencia hepática aguda: incluye los pacientes con un tiempo entre la ictericia y la encefalopatía de ocho a 28 días. Existe también una alta incidencia de edema cerebral, pero la sobrevida es de solo el 7 %.
- Insuficiencia hepática subaguda: describe los casos en que la latencia entre la ictericia y la encefalopatía es de cinco a 26 semanas. Muchos de estos pacientes tienen hepatitis no A, no B. Aunque la frecuencia de edema cerebral es baja en este grupo, la evolución es mala, con una sobrevida de solo el 14 %.

En todos los casos la insuficiencia hepática ocurre sobre un hígado previamente sano, aunque se incluyen pacientes con hepatopatías crónicas de presentación "aguda". En este capítulo, el término *insuficiencia hepática fulminante* es utilizado para describir el síndrome en forma global.

Se exponen las características de la falla hepática según su presentación, teniendo en cuenta que el momento en que es definida su aparición, lo que es útil para poder establecer su pronóstico (Tabla 88.1).

Etiología

La etiología de la insuficiencia hepática fulminante depende del contexto o área geográfica considerada, y puede determinarse entre el 50 % y el 85 % de los casos, lo que permite definir mejor el tratamiento (la aplicación del antídoto acetilcisteína en la insuficiencia hepática aguda por acetaminofén o el tratamiento con penicilina si la causa es intoxicación por *Amanita phalloides*), permite establecer el pronóstico (las lesiones por fármacos son más letales), al mismo tiempo que posibilita la información familiar en el caso de una enfermedad hereditaria (enfermedad de Wilson). Las causas más importantes relacionadas incluyen:

Tabla 88.1. Características de la falla hepática según su presentación

Índices	Forma de aparición de la insuficiencia hepática		
	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Pronóstico	Moderado	Malo	Malo
Encefalopatía	Sí	Sí	Sí
Tiempo ictericia-encefalopatía (semanas)	Menor o igual que 1	Mayor que 1 y menor o igual que 4	Mayor que 4 y menor o igual que 26
Edema cerebral	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Tiempo de protrombina	Prolongado	Prolongado	Menos prolongado
Bilirrubina	Menos elevada	Elevada	Elevada

- Hepatitis viral: es una de las principales causas de insuficiencia hepática fulminante, sin embargo, menos del 1 % de estos casos llegan a presentarse de forma fulminante.
  El virus de la hepatitis A puede ser responsable del 0,35 % de los casos de hepatitis fulminantes, aumentando hasta el 8 % en los casos de alto riesgo como los mayores de 40 años, antecedentes de enfermedad hepática preexistente, fundamentalmente de infección crónica por virus C, o viajeros a áreas endémicas
  Solo el 1 % de las hepatitis por virus B evolucionan de forma fulminante, aunque se considera que entre el 10 % y 15 % de los casos de insuficiencia hepática fulminante se deben a hepatitis por virus B, fundamentalmente las que se relacionan con mutantes para la región precore. En inmunosuprimidos, la reactivación de una infección latente por virus B, así como la coinfección por virus de las hepatitis B y D, se asocia con frecuencia a formas graves de enfermedad hepática con desarrollo de insuficiencia hepática fulminante.
  La función del virus de la hepatitis C como causa de insuficiencia hepática fulminante es discutible, la mayoría de las publicaciones muestran casos aislados (0 % a 2 %), el agente de la hepatitis E también tiene una mortalidad baja, solo el 0 % a 6 %, aunque en áreas endémicas y durante el tercer trimestre del embarazo pueden llegar hasta el 40 %.
  Existen casos de insuficiencia hepática fulminante secundarios a virus no hepatotropos como el citomegalovirus, virus herpes simple 1, 2 y 6, adenovirus, virus influenza, virus Ebstein-Barr, virus de Lassa, virus del ébola y algunos otros.
- Fármacos y tóxicos: numerosos fármacos se han asociado al deterioro brusco de la función hepatocelular, la mayoría de estos mediante un mecanismo de idiosincrasia, otros como el acetaminofén dependiente de la dosis (mayor que 10 g a 15 g al día), requiriendo una dosis tóxica menor en pacientes alcohólicos o que ingieren fármacos que estimulen el citocromo P450.
  En muchos países se ha producido un incremento del empleo de las drogas de abuso, asociadas a un aumento en la incidencia de insuficiencia hepática fulminante. Es importante mencionar que numerosas hierbas medicinales están asociadas con insuficiencia hepática fulminante, por lo que es necesaria una adecuada anamnesis ante esta situación. La *Amanita phalloides* es un hongo que causa insuficiencia hepática fulminante, en personas que las ingieren en forma accidental, con un cuadro de inicio brusco tras 24 h después de ingerir los hongos.
- Vasculares: en este grupo etiológico se incluye la isquemia hepática relacionada con un compromiso cardiovascular (*shock*, infarto, miocardiopatía y embolia pulmonar); la obstrucción al flujo venoso hepático, ya sea por un síndrome de Budd-Chiari de presentación aguda o una enfermedad veno-oclusiva en pacientes con quimioterapia o trasplante de médula ósea; así como una obstrucción al flujo a través de los sinusoides hepáticos, secundario a infiltración blástica, amiloidosis, metástasis o síndrome carcinoide. Es importante señalar que las causas vasculares e infiltrativas son etiologías extrahepáticas de insuficiencia hepática fulminante y el trasplante hepático ortotópico no está indicado en estas condiciones si no se resuelve la causa de la insuficiencia hepática fulminante.
- Metabólicas: la enfermedad de Wilson, puede presentarse como insuficiencia hepática fulminante y se caracteriza por niveles de bilirrubina mayores que 30 mg/dL, debido en parte a la presencia de anemia hemolítica, aumento escaso de la fosfatasa alcalina, generalmente con una relación fosfatasa alcalina/bilirrubina menor que 2, disminución de la ceruloplasmina y presencia de anillos de Kayser-Fleischer.
- Tumores: algunos tumores como el cáncer de mama, pulmón, melanoma, linfoma y otros, pueden presentarse con un cuadro clínico de insuficiencia hepática fulminante, dado por la presencia de isquemia secundaria a la embolización tumoral masiva o por infiltración tumoral, con necrosis e infarto hepatocelular.
- Otros: la hepatitis autoinmune tipo I (anticuerpos antimúsculo liso) o tipo II (anticuerpos antimicrosomales de hígado riñón tipo 1) puede presentarse inicialmente como insuficiencia hepática fulminante. El diagnóstico se basa en la presencia de autoanticuerpos con o sin hipergammaglobulinemia, en ausencia de otras causas del síndrome. Del mismo modo puede desarrollarse insuficiencia hepática fulminante en la evolución de hígado graso agudo del embarazo y de infecciones bacterianas severas.

Muchas instituciones tienen una proporción significativa de casos indeterminados, en los que no se puede reconocer ninguna etiología a pesar de una extensa evaluación clínica y de laboratorio.

Anatomía patológica

El sustrato anatomopatológico de la mayoría de las insuficiencias hepáticas fulminantes, es la necrosis hepática masiva o submasiva. En los casos de lesiones por tóxicos, como el paracetamol, la necrosis suele ser zonal y fundamentalmente perivenular (zona 3 del acino). La presencia de inflamación depende de la etiología de la insuficiencia hepática fulminante. En las hepatitis virales y en algunos casos de hepatotoxicidad por fármacos, la inflamación portal y el tejido necrótico es un hallazgo frecuente. La observación de un infiltrado con abundantes eosinófilos debe hacer pensar en un mecanismo de lesión hepática por hipersensibilidad, como ocurre en la hepatotoxicidad por halotano, mientras que el predominio de plasmocitos debe sugerir el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Por el contrario, las insuficiencias hepáticas fulminantes por tóxicos, isquemia, esteatosis y hepatitis por herpes virus o virus de la varicela zóster evolucionan con inflamación mínima o ausente.

De forma característica, el depósito de grasa en las esteatosis que evoluciona con la insuficiencia hepática fulminante, es en forma de vacuolas de tamaño muy pequeño que no desplazan el núcleo del hepatocito, lo que se ha llamado esteatosis "miscelar

o espumosa". En estos casos, el reconocimiento de la esteatosis y el diagnóstico diferencial de los hepatocitos con grasa miscelar de los pacientes con degeneración hidrópica y balonización, es difícil sin la realización de coloraciones especiales como el aceite rojo-O o el Sudán, que requieren el procesamiento de material no fijado en formalina. El grado de colestasis suele variar de acuerdo con el tiempo de evolución de la insuficiencia hepática fulminante.

En las formas subfulminantes suele observarse una intensa colestasis ductular que se ha denominado *colangitis lenta* o *síndrome de bilis espesa*. En forma similar, los casos con varias semanas de evolución pueden presentar áreas de fibrosis o regeneración nodular, alternando con otras de necrosis confluente. Las hepatopatías crónicas de presentación "aguda" se caracterizan por la superposición de signos histológicos de cronicidad (fibrosis y cirrosis) con otros de injuria aguda (necroinflamación y colestasis en el parénquima de los nódulos). Clásicamente se ha considerado que los pacientes que se recuperan espontáneamente de una insuficiencia hepática fulminante, quedan con un hígado histológicamente normal.

La experiencia con el trasplante auxiliar, resección de un lóbulo del hígado necrótico con implante de un injerto reducido en posición ortotópica, ha demostrado que esto no es válido en todos los casos, particularmente en las formas subfulminantes, que pueden desarrollar fibrosis significativa.

Cuadro clínico

La insuficiencia hepática fulminante tiene una presentación clínica variable que depende de la velocidad de progresión del daño hepático. La mayor parte de los casos, son pacientes que evolucionan con una hepatopatía aguda ictérica que es muy sintomática, y consultan por vómitos y marcada astenia, evidenciándose la presencia de coagulopatía, seguida por la aparición de trastornos del sensorio, días o semanas después.

El desarrollo de encefalopatía hepática es una condición indispensable para el diagnóstico de insuficiencia hepática fulminante. Los hallazgos de la encefalopatía varían, desde cambios mínimos de la personalidad y confusión, al coma profundo. Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, presentan euforia, agitación y desinhibición más frecuentemente que las personas con enfermedad hepática crónica. Los disturbios en el ritmo del sueño (insomnio e hipersomnia) también son comunes, y generalmente preceden a los signos neurológicos. Las manifestaciones neurológicas avanzadas incluyen la presencia de asterixis, hiperreflexia tendinosa y menos comúnmente, postura de descerebración. La detección y objetivación de encefalopatía es más difícil en los niños que en los adultos.

Es posible apreciar signos de hipertensión endocraneana como hipertensión sistólica, bradicardia, tono muscular aumentado, opistótonos, posturas de descerebración, anomalías pupilares (respuesta lenta o ausente a la luz), patrones respiratorios de tronco y apnea.

En las insuficiencia hepática fulminante de tipo hiperagudo, como en la intoxicación por paracetamol, la aparición de encefalopatía puede preceder a la ictericia, lo que constituye un coma hepático anictérico. En estos casos, la administración de sedantes y en particular de benzodiazepinas por los síntomas siquiátricos, puede provocar una rápida progresión al coma.

Otras manifestaciones en el examen físico son las equimosis y hematomas, hallazgos que señalan la presencia de coagulopatía importante; bradicardia moderada y presiones arteriales límites a pesar de observarse bien perfundido como expresión del estado de vasodilatación periférica significativa. Es frecuente la presencia de edemas. La palpación hepática de forma habitual revela un hígado pequeño y la percusión una disminución de la matidez hepática lo que constituye un signo ominoso. La presencia de hepatomegalia debe hacer pensar en insuficiencia hepática fulminante por esteatosis, patologías infiltrativas o congestión hepática, pero en este último caso la presencia de otros signos de insuficiencia cardiaca permite una rápida orientación clínica. La auscultación de un frote hepático es un signo poco sensible, pero muy específico para el diagnóstico de metástasis masivas de hígado. La presencia de ascitis se reporta hasta en el 60 % de los pacientes, aunque es en las formas clínicas subfulminantes donde se hacen moderadas o severas. Ocasionalmente, el paciente puede presentarse con evidencias de hipoperfusión tisular y *shock*.

Exámenes complementarios

Las pruebas de laboratorio en pacientes con insuficiencia hepática fulminante muestran varios cambios.

Transaminasas

Elevación variable de acuerdo con el tiempo de evolución y causa de la insuficiencia hepática fulminante, estos valores son significativamente mayores en las formas fulminantes que en las subfulminantes, así como en las lesiones hepáticas tóxicas e isquémicas (pueden elevarse por encima de 10 veces respecto a su valor normal) con la diferencia de las esteatósicas, metabólicas e infiltrativas en las cuales solo se aprecian elevaciones ligeras o moderadas.

En pacientes con insuficiencia hepática fulminante de varias semanas de evolución puede observarse elevación mínima de las transaminasas glutámico oxalacética o incluso cifras normales al ingreso, lo que se ha denominado *periodo de agotamiento hepático*, debido a la ausencia de tejido hepático viable.

Bilirrubina sérica

La elevación de los valores de bilirrubina es variable, se aprecian grandes elevaciones cuando se observa ictericia profunda en la mayoría de los pacientes con formas subfulminantes, mientras que en los que tienen intervalos ictericia-encefalopatía cortos, la bilirrubina obtenida al ingreso suele ser menor de 100 µmol/L o incluso normal. Las insuficiencias hepáticas fulminantes por esteatosis, presentan menor hiperbilirrubinemia en comparación con los casos secundarios a necrosis hepática masiva o submasiva. Las cifras más elevadas de bilirrubina se han descripto en la enfermedad de Wilson por la combinación de insuficiencia hepática, hemólisis intravascular e insuficiencia renal aguda.

Coagulograma

Es el estudio más importante para el diagnóstico inicial de la insuficiencia hepática, constituye incluso la prueba de alarma en los casos con una hepatitis aguda grave, si se tiene en cuenta, que las proteínas relacionadas con la coagulación, son las primeras cuya síntesis se ve comprometida una vez la función hepática se ha comenzado a deteriorar, es posible detectar en estos casos entonces una disminución de la concentración de protrombina y factor V.

Fosfatasa alcalina

Está habitualmente normal o discretamente elevada. El descenso de la fosfatasa alcalina se ha propuesto como un criterio diagnóstico para las formas fulminantes de la enfermedad de Wilson.

Ganma glutamil transpeptidasa

Normal en la mayoría de los casos.

Determinación de albúmina sérica y globulinas

Normal en las hiperagudas, la presencia de hiperganmaglobulinemias debe sugerir el diagnóstico de hepatitis autoinmune. La presencia de una alteración en las cifras de albúmina debe interpretarse como un indicador de una enfermedad hepática preexistente, pues en una lesión aguda demora en ocurrir el deterioro de la síntesis de esta proteína plasmática.

Colinesterasa sérica

Normal en las hiperagudas.

Colesterol

Normal en las formas hiperagudas, no así en las lesiones crónicas agudizadas, en las que se aprecia disminución de sus valores.

Los estudios por imágenes, ecografía y tomografía computarizada, se utilizan para evaluar el contorno del hígado, la presencia de nódulos, las características del parénquima, la presencia de ascitis y la permeabilidad de los vasos. El tamaño hepático suele estar más disminuido en las formas fulminantes que en las subfulminantes debido a la presencia de necrosis masiva. En ambas formas clínicas el hígado puede ser nodular con un parénquima heterogéneo. En la insuficiencia hepática fulminante por esteatosis, se observa aumento de la ecogenicidad o disminución de la densidad del parénquima hepático. En los pacientes con indicación de trasplante hepático, y en los que se sospecha el síndrome de Budd- Chiari, tiene importancia práctica confirmar la permeabilidad de los vasos venosos y arteriales.

La biopsia hepática no está indicada en la gran mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante.

Cuando se requiere un examen histológico, la biopsia debe realizarse por vía transyugular o por laparotomía, una vez corregida la coagulopatía mediante el aporte exógeno de factores.

Complicaciones

En la totalidad de los pacientes con insuficiencia hepática es un hecho la presencia de una o más complicaciones, las que constituyen a la vez las principales causas de muerte, entre estas se encuentran el edema cerebral, la sepsis y el fallo multiorgánico.

Edema cerebral

Ocurre fundamentalmente en las formas clínicas fulminantes o en las hiperagudas con intervalos ictericia-encefalopatía de pocos días. Aún no están claros los mecanismos de provocan la hipertensión endocraneana, pero se conoce que existe tumefacción cerebral causada por el influjo de agua a través de un gradiente osmótico en los astrocitos (edema citotóxico) y la vasodilatación cerebral que resulta del aumento del volumen sanguíneo cerebral. Su diagnóstico y tratamiento precoz es imprescindible para disminuir morbimortalidad de la insuficiencia hepática fulminante. La rigidez de descerebración, hipertensión arterial, bradicardia y los cambios pupilares son los signos clínicos más frecuentes en pacientes con edema cerebral, pero no existe correlación entre los signos neurológicos y los cambios de la presión intracraneana, por lo que la medición de esta es el método de elección para el diagnóstico del edema cerebral y para evaluar la respuesta terapéutica.

Sepsis

En los pacientes con insuficiencia hepática fulminante la mayoría de los mecanismos naturales de defensa contra las infecciones están alterados, por la presencia de un déficits de complemento y de fibronectina, trastornos de la función de los polinucleares (locomoción, adherencia, fagocitosis y lisis intracelular) y de las células de Kupffer, lo que hace que se consideren huéspedes inmunocomprometidos con un elevado riesgo de desarrollar infecciones bacterianas y micóticas. Al mismo tiempo, el estado comatoso y las medidas terapéuticas como la aplicación de catéteres intravenosos, sondas, monitores de presión intracraneana, intubación y asistencia respiratoria mecánica, así como hemodiálisis, facilitan la entrada de agentes infecciosos. Las infecciones más frecuentes son bacterianas, con predominio de los grampositivos, principalmente estafilococos, seguido de las enterobacterias, se ha observado que las infecciones respiratorias, urinarias y bacteriemias son las más frecuentes, mientras la peritonitis bacteriana espontánea es la predominante en los pacientes con formas subfulminantes y ascitis clínica. La prevalencia de infecciones micóticas es de alrededor del 30 %, en su gran mayoría por *Candida albicans*. Las infecciones por hongos se presentan a partir de la segunda semana de internación, asociadas a infección bacteriana y en pacientes con tratamiento antibiótico.

Falla multiorgánica

Su desarrollo está determinado por la endotoxemia y su círculo vicioso en el que esta conduce a la activación de los macrófagos, colapso circulatorio, hipoxia tisular y aumento de la traslocación bacteriana a través de la mucosa intestinal.

Las alteraciones hemodinámicas en estos pacientes son hipotensión arterial, disminución de la resistencia vascular periférica y elevación del gasto cardiaco, además de una circulación hiperdinámica similar a la de la cirrosis hepática descompensada y la sepsis. La hipotensión arterial está determinada por la hipovolemia al ingreso, por falta de ingesta oral y vómitos en pacientes encefalopáticos, seguida de la liberación masiva de citoquinas y radicales libres por el hígado necrótico que provoca injuria endotelial, con posterior activación de los leucocitos y plaquetas, que causa microtrombosis y *shunts* arteriovenosos, luego el aumento de la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados, que determina vasodilatación periférica. Estas alteraciones hemodinámicas conducen finalmente a la inadecuada perfusión tisular con disminución de la disponibilidad periférica de oxígeno, hipoxia y acidosis láctica. Al mismo tiempo que agravan la encefalopatía por una menor disponibilidad de oxígeno a nivel cerebral.

La hipoxemia por aspiración, consecuencia del deterioro del estado mental y el edema pulmonar, son comunes. La alcalosis respiratoria es secundaria a la hiperventilación. Se ha descrito la aparición del síndrome de dificultad respiratoria del adulto, con una alta mortalidad en pacientes con intoxicación con paracetamol.

La insuficiencia renal aguda se observa en el 30 % a 70 % de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante y se asocia a un mal pronóstico; en la mayoría de los casos es una insuficiencia renal funcional, debido a hipovolemia efectiva por la vasoconstricción renal, que genera la vasodilatación esplácnica y sistémica. El diagnóstico se basa en la presencia de oliguria con descenso crítico del sodio urinario, sedimento urinario normal y una relación osmolaridad urinaria/plasmática mayor que 1,1; es más frecuente en las formas clínicas subfulminantes y ascitis severa, que en las formas fulminantes. La necrosis tubular aguda, se observa en pacientes con caída crítica del flujo plasmático renal por hipotensión arterial sostenida de cualquier etiología, particularmente en los que desarrollan sepsis sistémica. Los pacientes cuya insuficiencia hepática es por ingesta de paracetamol o solventes orgánicos, presentan insuficiencia renal aguda tóxica desde el inicio de la enfermedad.

Varios mecanismos, incluyendo la síntesis hepática reducida de los factores de coagulación y de anticoagulación y el consumo de factores y de plaquetas causados por la coagulación intra-

vascular diseminada contribuyen a la coagulopatía asociada con la insuficiencia hepática fulminante. El grado de prolongación del tiempo de protrombina está estrechamente relacionado con la severidad del daño hepático, el factor V tiene la vida media más corta y, teóricamente, es el índice más sensible de deterioro de la síntesis de factores. Los pacientes con enfermedad hepática terminal tienen ciertos componentes de coagulopatía, resultantes de la disfunción de síntesis hepática, con la disminución de los factores de coagulación II, VII, IX y X. A pesar de esto, los pacientes también presentan riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, debido a la incapacidad de sintetizar factores anticoagulantes, tales como la proteína C, la proteína S y la antitrombina. En adición, se ha descrito una disfunción cualitativa de las plaquetas, que incluye un aumento de la adhesividad y una disminución de la agregación.

La coagulación intravascular diseminada ocurre en las hepatopatías del embarazo (esteatosis y HELLP) y en pacientes que desarrollan sepsis grave. La concentración del factor VIII, único factor de síntesis extrahepática, está habitualmente elevado en la insuficiencia hepática fulminante, lo que puede utilizarse en la práctica clínica para descartar una coagulación intravascular diseminada significativa. Los sitios más frecuentes de sangrado en la insuficiencia hepática fulminante son el tubo digestivo, las venopunturas y, en menor medida, el cerebro y pulmón.

El 50 % al 70 % de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, presentan elevación de la amilasa y lipasa en suero. En la mayoría de estos pacientes se encuentra un páncreas edematoso en la laparotomía del trasplante. La pancreatitis severa es poco frecuente, pero de mal pronóstico.

Es habitual la depleción de la masa corporal magra y de los depósitos de grasa, por incremento de los requerimientos energéticos por encima del 60 %, y deterioro de los depósitos de glucógeno asociado a la reducida capacidad para la gluconeogénesis que resultan en un aumento del consumo de los depósitos de grasas y de proteínas musculares, que son utilizados como fuentes energéticas alternativas. La síntesis hepática del factor de crecimiento insulínico tipo 1 también conocido como *somatomedina C*, está disminuida, lo que aumenta la síntesis proteica y disminuye la degradación proteica en el músculo esquelético de las personas sanas, lo que constituye el principal factor responsable de la exagerada degradación proteica. La hipoglucemia ocurre en la evolución inicial de la insuficiencia hepática fulminante y la hipofosfatemia, hipocalemia e hipomagnesemia también son comunes, en especial en pacientes que mantienen un adecuado volumen minuto urinario.

La falla multiorgánica, causa habitual de muerte en la mayoría de los pacientes, resulta de la combinación de los trastornos metabólicos de la insuficiencia hepática, los efectos de las sustancias tóxicas liberadas por el tejido necrótico, la ocurrencia de complicaciones infecciosas y la ausencia de una rápida respuesta regenerativa.

Pronóstico

El establecimiento de un pronóstico ante un paciente afectado de una insuficiencia hepática fulminante, depende de muchos factores, se reconoce que esta es una enfermedad asociada a muy mala evolución y en la que solamente el trasplante constituye una esperanza real para los que la padecen. La "situación ideal" en la insuficiencia hepática fulminante es disponer de marcadores sencillos y eficaces para poder establecer el pronóstico del paciente al ingreso. De esta forma se podría postergar, o no indicar, el trasplante hepático en pacientes con buen pronóstico, y a su vez trasplantar precozmente, antes de la aparición de complicaciones graves, a los que tienen un pronóstico desfavorable. Durante las últimas dos décadas se han propuesto numerosos marcadores pronósticos que incluyen la evaluación de variables demográficas y biológicas, sin embargo, estas no pueden ser vistas de forma aislada, por lo que es más difícil para el hepatólogo decidir el momento del trasplante.

Se exponen algunos de los criterios para evaluar el pronóstico y definir el momento del trasplante hepático en la insuficiencia hepática aguda grave:

- Causados por paracetamol: pH inferior a 7,3 (independientemente del grado de encefalopatía) o tiempo de protrombina mayor que 100 s (INR mayor que 7,7) y creatinina superior a 300 µmol/L (3,4 mg/dL) y grado de encefalopatía III o IV.
- Otras causas: tiempo de protrombina mayor que 100 s (INR mayor que 7,7) (independiente del grado de encefalopatía) o presencia de tres de los estos criterios (independientemente del grado de encefalopatía):
  - Edad inferior a 10 años o superior a 40 años.
  - Hepatitis de etiología no A, no B, halotano o reacción idiosincrásica a drogas.
  - Duración de la ictericia antes de la encefalopatía mayor que siete días.
  - Tiempo de protrombina superior a 50 s (INR mayor que 3,5).
  - Bilirrubina sérica mayor que 300 µmol/L (17 mg/dL).
- Criterios de Clichy:
  - Factor V inferior al 20 % y edad inferior a 30 años.
  - Factor V inferior al 30 % y edad superior a 30 años.

En Cuba son los criterios propuestos por O'Grady y colaboradores del *Hospital King's College* de Inglaterra, los más aceptados en las unidades de trasplante de hígado, pues incluye variables cuyo valor pronóstico es independiente del grado de encefalopatía, al mismo tiempo son fáciles de obtener a las pocas horas del ingreso y, además, permite establecer el pronóstico en pacientes con grados iniciales de encefalopatía. Esto puede ser utilizado para indicar el trasplante en forma precoz, previamente al desarrollo del deterioro neurológico severo o a la aparición de otras complicaciones extrahepáticas.

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda y coagulopatía severa deben ser internados, aún en ausencia de encefalopatía, ya que la aparición y progresión de los síntomas neurológicos es impredecible, este ingreso debe realizarse en unidades especializadas, en unidades de cuidados intensivos o en instituciones con posibilidad de trasplante según la evaluación clínica inicial. Entre las medidas generales a llevar a cabo se encuentran colocación de sondas vesical y nasogástrica, una vía venosa central y una vía arterial para controles hemodinámicos y tomas de muestra de sangre.

Tratamiento de la hipotensión arterial y control de equilibrio hidroelectrolítico

Es el primer pilar del tratamiento, para esto deben utilizarse soluciones coloidales como albúmina y en menor medida plasma fresco congelado u otros expansores. Si las cifras medias no aumentan de 50 mmHg o 60 mmHg debe valorarse el empleo de fármacos inotrópicos como la noradrenalina o adrenalina, combinando, siempre que sea posible, con N-acetil-cisteína por vía intravenosa, la que aumenta el gasto cardiaco, mejora la disponibilidad y consumo de oxígeno, contrarrestando la hipoxia tisular del intenso efecto vasoconstrictor de los inotrópicos, en estos casos otra alternativa es la infusión de prostaciclina, un vasodilatador no inotrópico de la microcirculación, que además disminuye la agregación plaquetaria y aumenta la fibrinólisis.

Una vez estabilizada la hipovolemia inicial, debe mantenerse la hidratación parenteral con soluciones de dextrosa al 5 % o

10 %, tratando de mantener un balance neutro de fluidos, teniendo en cuenta que el aporte de sodio no debe exceder las pérdidas digestivas y urinarias, para disminuir el riesgo de ascitis.

Debe vigilarse la hipocalcemia inducida con la administración de plasma citratado, al igual que otras anomalías metabólicas como la hipofosfatemia e hipomagnesemia, y solucionarlas para disminuir el riesgo de convulsiones.

Si no se obtiene mejoría de la diuresis o de la función renal con expansión de volumen, puede utilizarse dopamina en dosis de 2 mg/kg/min a 2,5 mg/kg/min, sola o asociada a furosemida.

Corrección de la hipoglucemia

Debe ser corregida de forma rápida con soluciones glucosadas hipertónicas, ya que puede contribuir al deterioro del sensorio, se sugiere que deben ser administradas en bolos cada 4 h o según las necesidades.

Dieta

A pesar del estado hipercatabólico, los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, deben recibir una dieta pobre en proteínas (1 g/kg/día), suficiente para mantener el balance nitrogenado, y se deben remover las sustancias amoniogénicas del intestino mediante la acción catártica de disacáridos no absorbibles, tales como la lactulosa o el lactitol.

Tratamiento de la coagulopatía

Si bien esta es una consecuencia de la disminución crítica de la síntesis hepática, habitualmente se administra al ingreso una dosis única de 10 mg de vitamina K por vía intravenosa. La corrección artificial de la coagulación con plasma fresco, plaquetas o crioprecipitados está indicada en pacientes con sangrado espontáneo o previamente a la realización de procedimientos invasivos. El objetivo es lograr un INR menor que 2 y un recuento plaquetario de más de 50 000/mm^3. El factor VIIa recombinante se ha demostrado seguro y efectivo para revertir la coagulopatía en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. El protocolo se basa en infundir 80 mg/kg luego de la infusión de 4 U de plasma fresco congelado, esto normaliza el tiempo de protrombina por hasta 6 h.

Protección de la mucosa gástrica

Se debe garantizar con el empleo de sucralfato en dosis de 2 g cada 6 h, y evitar el empleo de bloqueantes H2, los que aumentan el pH gástrico asociándose a contaminación bacteriana del estómago y mayor riesgo de infecciones, particularmente respiratorias. Del mismo modo se debe preferir la nutrición enteral para mantener la integridad de la mucosa y reducir la traslocación bacteriana. Para satisfacer los requerimientos metabólicos se requieren entre 35 kcal/kg y 50 kcal/kg. De las que las proteínas se calculan a 1 g/kg/día para mantener el balance nitrogenado, y el 50 % de las calorías no proteicas deben ser administradas como lípidos, utilizando triglicéridos de cadena media solo en casos de esteatorrea.

Cuidados respiratorios

La hipoxemia por broncoaspiración es un riesgo en los pacientes obnubilados o en coma. Es recomendable la ventilación mecánica en pacientes con encefalopatía grados III y IV. La intubación endotraqueal, la sedación y parálisis necesarias, deben ser realizadas por un anestesista experimentado para evitar los cambios en la presión intracraneana. El uso de presión positiva al final de la espiración para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, puede comprometer el volumen minuto cardiaco y la disponibilidad de oxígeno, aumentar la presión intracraneal y aumentar la congestión hepática. Los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda pueden recibir un trasplante, pero la mortalidad es elevada.

Cuidados de la función renal

Si aparece acidosis no controlable, hipercaliemia, sobrecarga hídrica y oliguria asociada a creatinina sérica mayor que 300 µmol/L deben evaluarse las técnicas de reemplazo continuo, como la hemodiafiltración continua veno-venosa, pues evitan el aumento de la presión intracraneal y la hipotensión asociadas con la hemodiálisis estándar.

Tratamiento del edema cerebral

La profilaxis del edema cerebral incluye la elevación de la cabeza del paciente de 10º a 20º sobre el plano horizontal, corrección de la hipoxemia, alteraciones electrolíticas y sobrehidratación, y evitar al máximo las maniobras que aumentan la presión intracraneana, como los estímulos dolorosos, los movimientos bruscos de la cabeza, la aspiración traqueal frecuente y la fisioterapia respiratoria. En pacientes con hipertensión intracraneana sin respuesta a las medidas generales, el tratamiento farmacológico inicial es un bolo intravenoso de manitol al 20 % (0,3 g/kg a 0,4 g/kg) para mantener la presión intracraneal por debajo de 20 mmHg, si la osmolaridad plasmática es menor que 330 mOsm/L debe administrase manitol de forma repetida. En caso contrario debe realizarse hemofiltración veno-venosa para normalizar la osmolaridad. Medidas tradicionales como el coma barbitúrico y la hiperventilación son controvertidos.

La administración de flumazenil a pacientes con insuficiencia hepática fulminante puede resultar en mejorías transitorias del estado de conciencia sobre la base de que el coma hepático puede depender en parte de la presencia de benzodiazepinas endógenas.

Prevención y el tratamiento precoz de las infecciones

Debe realizarse descontaminación enteral en forma aislada o asociada a antibioticoterapia sistémica, lo que disminuye significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas. Se sugiere la administración de norfloxacina y nistatina al ingreso a todos los pacientes agregándose antibioticoterapia sistémica ante la menor sospecha de infección clínica.

Tratamiento específico

Si la causa de insuficiencia hepática es la intoxicación por paracetamol está indicada la administración de N-acetil-cisteína por vía oral o sonda nasogástrica (dosis de carga de 140 mg/kg seguida por 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 h), lo que disminuye la progresión al coma grado IV y mejora la sobrevida, puede ser utilizado más allá de las 72 h de la ingestión del tóxico con buenos resultados, pues además de antídoto es un antioxidante que previene la respuesta inflamatoria iniciada por el daño oxidativo en los vasos sanguíneos.

Si la intoxicación es por solventes orgánicos o *Amanita phalloides*, está indicado el lavado gástrico y la utilización de carbón activado, en este último caso asociado a penicilina y al flavanoide silibinina por vía intravenosa.

Si la causa es isquémica deben corregirse rápidamente las anormalidades hemodinámicas.

Desafortunadamente, el tratamiento con corticoides en la hepatitis autoinmune y con D-penicilamina en la enfermedad de Wilson no es efectivo en la mayoría de los pacientes con presentación aguda de la enfermedad. La rápida interrupción del embarazo es obligatoria en la esteatosis gravídica y el síndrome HELLP.

Sistemas de soporte hepático artificial

Son muy atractivos para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, su objetivo es reemplazar temporalmente las funciones metabólicas del hígado, otorgando tiempo para la regeneración del tejido necrótico, lo que permite la recuperación *ad integrum* del paciente, además de mantener a los pacientes en mejores condiciones clínicas para el trasplante. Se han desarrollado múltiples sistemas como el sistema de destoxificación *Molecular Adsorbents Recirculating System* (MARS) que combina la diálisis renal (remoción selectiva de sustancias normalmente eliminadas por el riñón) con la diálisis hepática (remoción selectiva de sustancias normalmente eliminadas por el hígado), el Falkenhagen, nuevo tipo de diálisis con albúmina, que provoca la separación y adsorción fraccional del plasma, y el hígado bioartificial, basado en hepatocitos porcinos contenidos en un biorreactor de fibras huecas que demostró una ventaja en términos de sobrevida en los pacientes tratados, con un aceptable perfil de seguridad.

Trasplante ortotópico de hígado

Es el tratamiento más eficaz para la insuficiencia hepática fulminante, está indicado ante estas situaciones:

- Coma hepático grado IV.
- Encefalopatía progresiva.
- Coagulopatía progresiva, aun en presencia de mejorías transitorias del cuadro neurológico.
- Ausencia de mejoría clínica luego de varios días de hospitalización.
- Criterios positivos del King's College.

La indicación de trasplante hepático suele ser más sencilla en las formas fulminantes, que habitualmente se asocian a un cuadro clínico más dramático con coma profundo y edema cerebral, que en las formas subfulminantes y en los niños, donde la progresión de la encefalopatía es más lenta, la decisión de trasplantar es más difícil, particularmente cuando se dispone de un donante y el paciente no está en coma. Las contraindicaciones del trasplante hepático en la insuficiencia hepática fulminante son similares a las de los pacientes con cirrosis e incluyen:

- Cáncer extrahepático.
- Sepsis con hemocultivos positivos.
- Sida o virus de inmunodeficiencia humano positivo.
- Daño cerebral irreversible.
- Enfermedades severas de otros órganos que no puedan solucionarse con un trasplante combinado.
- Fallo multiorgánico.

Los resultados del trasplante hepático en la insuficiencia hepática fulminante son excelentes, aunque ligeramente inferiores a los observados en pacientes con hepatopatías crónicas.

Recientemente se ha introducido una nueva modalidad, el trasplante auxiliar ortotópico, que consiste en realizar una hepatectomía en el receptor, generalmente del lóbulo izquierdo, e injertar en esa posición un injerto cadavérico reducido, este injerto implantado resuelve la insuficiencia hepática fulminante, mientras que el hígado necrótico remanente puede, con el tiempo, regenerarse completamente, tiene como ventajas que permite la recuperación de la función del hígado original, y se evitan así las complicaciones a largo plazo de los fármacos inmunosupresores.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

89

Encefalopatía hepática

Concepto

La encefalopatía hepática es un complejo síndrome neurosiquiátrico que evoluciona con un deterioro cognitivo, potencialmente reversible, secundario a una disfunción hepatocelular aguda, subaguda o crónica o a *shunt* portosistémicos. Se caracteriza por un amplio rango de síntomas que van desde alteraciones mínimas de la función cerebral hasta el coma profundo. El término encefalopatía hepática ha reemplazado al de encefalopatía portosistémica antes utilizado para los casos con enfermedad hepática crónica, ya que es aplicable también a los casos que se presentan en la falla hepática fulminante, aunque existan diferencias clínicas entre ambas modalidades.

En los pacientes con cirrosis, la encefalopatía hepática es la tercera complicación más frecuente después de la ascitis y la hemorragia digestiva alta, ocurre entre el 5 % y el 10 % de los casos, lo que provoca una disminución notable de la sobrevida al año, por lo que constituye una justificación para la inclusión de estos pacientes en plan de trasplante hepático. Se considera que la encefalopatía hepática no está asociada con alteraciones estructurales del sistema nervioso central, aunque se desconoce si los episodios recurrentes pueden condicionar la lesión neuronal.

Clasificación

- Encefalopatía en la insuficiencia hepática aguda grave (hepatitis fulminante): rápida instauración, evolución corta y mal pronóstico (supervivencia 20 %).
- Encefalopatía en pacientes con comunicaciones portosistémicas sin disfunción hepática.
- Encefalopatía en la cirrosis hepática con hipertensión portal y comunicaciones portosistémicas: tiene tres formas de presentación:
  - Encefalopatía episódica referida al desarrollo de cuadros agudos que aparecen frecuentemente con el transcurso del tiempo. Puede ser precipitada (con factor descompensante), espontánea (sin factor descompensante) y recurrente (dos episodios dentro de 1 año).
  - Encefalopatía persistente, referida al desarrollo de sintomatología neurosiquiátrica que no es completamente revertida con adecuado tratamiento
  - Encefalopatía mínima o subclínica, como toda alteración cognitiva que solo puede ser evidenciada con pruebas sicométricas.

Etiología

A pesar de las diversas hipótesis propuestas, aún se desconoce la patogénesis de la encefalopatía hepática, no se puede explicar a través de un postulado único todas las alteraciones presentes, lo que determina su origen multifactorial. La reversibilidad de la encefalopatía hepática y la ausencia de alteraciones morfológicas neuronales sugieren que se trata de un trastorno metabólico, que necesita para su surgimiento de la superposición de tres componentes, estos son los factores predisponentes, los determinantes y los precipitantes.

Factores predisponentes

Entre los factores predisponentes, los fundamentales son la presencia de la insuficiencia hepatocelular y de colaterales porto-cava, espontáneas o quirúrgicas como acontece en los pacientes en que se hace un *shunt* porto-cava o un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular. Ambas circunstancias permiten el acúmulo de elementos tóxicos para el cerebro, los que en condiciones normales son depurados por el hígado sano. De las dos, se considera la magnitud de la insuficiencia hepática como la más importante, ya que la presencia de encefalopatía es rara en los pacientes con *shunt* portosistémico si el hígado conserva una función aceptable. Las anastomosis porto-cava colaboran en acentuar la encefalopatía lo que disminuye la detoxificación de substancias nocivas procedentes del intestino y reduce el flujo sanguíneo hepático, con lo que, por tanto, se acentúa la insuficiencia hepática.

Factores determinantes

Un hecho real es la incapacidad del hígado para eliminar del plasma las sustancias con propiedades neuromoduladoras, existen coincidencia en que el amonio es el agente causal predominante, independientemente de que sus mecanismos de toxicidad cerebral no estén del todo aclarados.

Todas las teorías concuerdan en la aparición de alteraciones metabólicas, morfológicas y funcionales a nivel de las membranas sinápticas neuronales, de sus neurotransmisores así como alteraciones energéticas cerebrales, lo que está fundamentado por:

- Las toxinas metabólicas son compuestos nitrogenados predominantemente de origen intestinal.
- Por los cortocircuitos portosistémicos, las sustancias tóxicas no son metabolizadas en el hígado.
- Cruzan la barrera hematoencefálica, que en estos pacientes está alterada, posiblemente por acción del amonio y provocan toxicidad directa e indirecta a nivel del sistema nervioso central.

El evento central aceptado es un aumento de compuestos nitrogenados en sangre provenientes del intestino que afectan de manera deletérea la función del sistema nervioso central.

Teoría del amonio

Hay evidencias que involucran fisiopatológicamente al amonio como uno de los principales compuestos implicados en la encefalopatía hepática. Normalmente las concentraciones encefálicas de amonio son levemente mayores que las de la sangre, lo que se exagera en la falla hepática crónica a una relación amonio cerebral/amonio en sangre, de cerca de cuatro hasta ocho en los pacientes con falla hepática aguda, conexo con las lesiones cerebrales encontradas y que se han reproducido a nivel experimental. La mayor concentración de amonio en el organismo humano, se encuentra en la vena porta, y normalmente durante su primer paso por el hígado se elimina el 80 %; la primera fuente de amonio es el metabolismo de las proteínas y aminoácidos en el colon, por la ureasa bacteriana, mientras que la segunda es la actividad glutaminasa del epitelio duodenal, que se ha reconocido en la actualidad como el mayor determinante de la cantidad de amonio portal.

En la cirrosis, la disminución en el metabolismo proporcional a la falla hepática y la presencia de *shunts* portosistémicos secundarios a la hipertensión portal, es la responsable de la elevada concentración de amonio sistémico. Cuando estas altas concentraciones de amonio llegan al sistema nervioso central, los astrocitos y las neuronas lo captan para metabolizarlo a glutamina por un proceso de aminación dependiente de adenosín trifosfato, que provoca un aumento de las concentraciones citoplasmáticas de este aminoácido, que se comporta como una molécula osmóticamente activa, e induce entrada de agua a la célula generando lesión osmótica.

El aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, así como la alteración en los mecanismos de defensa al estrés osmótico cerebral, con bajas concentraciones de osmoles idiógenos como el mioinositol, que pasan a la circulación sistémica en los pacientes cirróticos, agravan esta situación.

También se ha implicado al amonio, en alteraciones de la neurotransmisión dependiente del ácido gamma aminobutírico, lo que eleva la actividad inhibitoria de este sistema por interacción directa con este receptor y aumenta la sensibilidad del receptor a otros agonistas como las benzodiacepinas y la glicina. Las concentraciones de ácido gamma aminobutírico de los pacientes cirróticos se encuentran incrementadas en el encéfalo, esto demuestra que el efecto tóxico del amonio sobre los astrocitos, inhibe su captación y metabolismo bajo exposiciones agudas y crónicas.

Falsos neurotransmisores

La hipótesis inicial sugiere que la decarboxilación de algunos aminoácidos en el colon, provoca falsos neurotransmisores tales como beta metiletilamina, tiramina y octopamina, que remplazan a los verdaderos neurotransmisores: dopamina y noradrenalina. De manera alternativa, está alterada la biodisponibilidad de los precursores plasmáticos de los neurotransmisores. En los pacientes con cirrosis, hay aumento de los aminoácidos aromáticos tirosina, fenilalanina y triptófano, secundario a disminución de la deaminación en el hígado, y aumento de aminoácidos de cadena ramificada como valina, leucina e isoleucina, quizá como resultado del aumento del metabolismo músculo esquelético, secundario a la hiperinsulinemia de las hepatopatías crónicas. Ambos tipos de aminoácidos compiten a nivel cerebral, traen como consecuencia un excesivo ingreso de los aromáticos en el cerebro, que inhiben la tirosina 3 hidroxilasa, enzima fundamental para la síntesis de dopamina y norepinefrina. El exceso de aminoácidos aromáticos son canalizados para la síntesis de falsos neurotransmisores (octopamina y feniletanolamina) y de serotonina, un neurotransmisor inhibidor.

La relación normal de aminoácidos aromáticos/aminoácidos de cadena ramificada es de 3,5:1 y en los pacientes con cirrosis pueden llegar a 1:1. Esta hipótesis es el fundamento para utilizar formulas nutricionales especiales para restaurar esta relación y disminuir la encefalopatía. Sin embargo, hasta la actualidad, no se ha demostrado que este tipo especial de nutrición mejore la encefalopatía.

Si bien los niveles elevados de amonio, aumentan la neurotransmisión por el ácido gamma aminobutírico, que es el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central, recientemente se ha sugerido que el aumento de la actividad GABAérgica se debe a la acción de substancias endógenas similares a benzodiacepinas, que surgen de poblaciones bacterianas específicas del colon y además a un aumento de los receptores del ácido gamma aminobutírico, benzodiacepinas y glicina.

En la actualidad se considera que el depósito de manganeso en los ganglios basales cerebrales, puede participar en el desarrollo de la encefalopatía hepática por su capacidad para producir sintomatología extrapiramidal.

Factores precipitantes o desencadenantes

El desarrollo de encefalopatía en las etapas evolutivas iniciales de un paciente con hepatopatía crónica es muy raro. En estos casos lo más frecuente es que existan algunos factores que precipiten el desarrollo de la enfermedad. Con excepción de la administración de sedantes (benzodiazepinas, barbitúricos y analgésicos) la mayoría de estos agentes precipitantes aumentan la cantidad de amonio y exposición del cerebro este, los más frecuentes son la hemorragia de vías digestivas generalmente por várices gastroesofágicas o erosiones gastroduodenales, las infecciones (peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria e infección respiratoria), la insuficiencia renal, los desequilibrios hidroelectrolíticos (condicionados por empleo exagerado de diuréticos, por vómitos y diarreas), el exceso de proteínas en la dieta y el estreñimiento. Se exponen estos factores precipitantes así como su mecanismo de acción (Tabla 89.1). En algunos pacientes pueden estar presentes varios de estos factores de forma simultánea.

Tabla 89.1. Factores precipitantes de encefalopatía hepática y su mecanismo de acción

Factores precipitantes de encefalopatía hepática	Mecanismo de acción
– Hemorragia de vías digestivas: • Várices gastroesofágicas • Erosiones gastroduodenales	Aumento en la producción de amoniaco intestinal, por la digestión de la sangre intraluminal
– Infecciones: • Peritonitis bacteriana espontánea • Infección urinaria • Infección respiratoria	El aumento del catabolismo tisular supone una carga endógena de nitrógeno que provoca un aumento del amoniaco y puede causar insuficiencia renal prerrenal
– Insuficiencia renal	Disminuye la eliminación de productos nitrogenados, aumento de secreción digestiva de urea, que es degradada en el intestino produciéndose amoniaco
– Desequilibrios hidroelectrolíticos: • Diuréticos • Vómitos y diarreas	La alcalosis metabólica favorece el paso de amoniaco a través de la barrera hematoencefálica. La hipocalemia favorece la producción renal de amoniaco
– Sedantes: • Benzodiacepinas • Barbitúricos • analgésicos)	Niveles anormalmente altos por alteración del metabolismo hepático, en el caso de las benzodiazepinas sensibilidad exagerada por hiperactividad GABAérgica
– Estreñimiento	El tránsito intestinal lento deja más tiempo para que las bacterias actúen sobre los sustratos nitrogenados de la dieta y se produzca y absorba más cantidad de amoniaco
– Exceso de proteínas en la dieta	Aumento de la producción de amoniaco en el intestino

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Anatomía patológica

En la encefalopatía hepática se evidencia incremento reversible y específico del número y del tamaño de los astrocitos con núcleos edematosos y nucléolos prominentes, lo que se denomina degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II en la sustancia gris de cerebro, del putamen y del *globus pallidus* asociado a edema cerebral citotóxico. Estos hallazgos, junto con las alteraciones de la neurotransmisión, sugieren que la encefalopatía hepática es el resultado de una disfunción astrocitaria.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la encefalopatía hepática incluye un amplio espectro de síntomas neurosiquiátricos que se expresan de forma diferente, desde signos leves de alteración de la función cerebral hasta el coma profundo, en dependencia de la cualidad del síndrome, que puede ser subclínico o manifestar sus síntomas de forma espontánea o precipitada por algunos factores. Estas manifestaciones clínicas están divididas en dos grandes grupos:

- Manifestaciones neurosiquiátricas: el compromiso característico de las funciones cerebrales del paciente encefalopático es de tipo cognitivo y por esto, el examen mental debe encaminarse a evaluar el estado de conciencia, la atención, la memoria y la orientación. Los pacientes pueden presentar diferentes grados de alteración del estado de alerta (desde la somnolencia y confusión hasta el estupor y el coma). La alteración inicial suele ser una modificación del ritmo del sueño (somnolencia diurna e insomnio nocturno) en otros la desorientación en tiempo luego en espacio y finalmente en persona. Típicamente son pacientes distráctiles e hipoproxésicos que tienen olvidos frecuentes. Otras alteraciones incluyen cambios de la personalidad, con alteraciones sutiles del comportamiento como apatía, actos inadecuados, negligencia, falta de higiene, hasta delirios. Estas modificaciones del comportamiento pueden ser insidiosas y variables.
- Manifestaciones neuromusculares: pueden ser descubiertas a través del examen físico del sistema nervioso; esto permite apreciar desde una facies amímica y un lenguaje disártrico hasta la presencia de ataxia y dificultad para una correcta coordinación de diversos grupos musculares (apraxia) que puede explorarse haciendo escribir o dibujar figuras geométricas sencillas. Los trastornos del movimiento como el temblor son frecuentes, es posible hallar incluso coreoatetosis, pero la más clásica alteración en este orden lo constituye el flapping tremor o asterixis que generalmente se explora en las manos, indicando al paciente que las mantenga en flexión dorsal forzada, con los brazos en extensión y los dedos separados, observando sacudidas en flexión y extensión sobre las muñecas, la mano cae en pocos segundos y súbitamente reasume la dorsiflexión; no es sincrónico en ambos lados y no se encuentra en los estados iniciales ni en los avanzados de encefalopatía hepática (I y IV), rara vez es unilateral. La asterixis puede apreciarse en cualquier grupo muscular, por ejemplo, al cerrar los párpados con fuerza o mantener el extremo de la lengua fuera de la boca, y refleja una falla para mantener la postura o la posición por función anormal de centros motores supraespinales. Aunque con frecuencia se considera un signo característico de este síndrome, también se observa en otras encefalopatías metabólicas tales como uremia, hipoxia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, así como en tumores frontales, hipopotasemia y luego de la ingestión de sobredosis de tranquilizantes.

La exploración del tono muscular permite encontrar hipertonía, rigidez, a veces signo de rueda dentada, hasta pérdidas transitorias del tono muscular (no patognomónico). El examen de los reflejos muestra la hiperreflexia, y el signo de Babinski bilateral que junto al *clonus* constituyen los signos piramidales de estos pacientes. En las fases más avanzadas del coma, es posible encontrar convulsiones focales o generalizadas y posturas de descerebración. Todos estos signos aparecen dependiendo del estadio clínico de la encefalopatía y demarcan la severidad del cuadro, adicionalmente con el paso de las horas y los días. Es importante señalar que no son típicas las alteraciones motoras, ni sensitivas constantes, lo que se correlaciona con la naturaleza metabólica y reversible de la enfermedad, esto, junto a la falta de lateralización refuerza el diagnóstico aunque puede estar presente una paraplejia espástica como indicador de encefalomielopatía portosistémica.

Pueden apreciarse otras manifestaciones al examen del paciente como el fetor hepático secundario a la eliminación por vía respiratoria de productos del metabolismo proteico, que no es exclusivo de esta situación, el tinte ictérico mucocutáneo, ascitis, edemas, hepatomegalia, arañas vasculares, parotidomegalia, pérdida de características sexuales secundarias, uñas blancas y lesiones cutáneas, propios de una lesión hepática crónica.

La encefalopatía hepática se clasifica en cinco estadios, desde la etapa subclínica hasta el coma, que dependen del grado de afectación de las funciones intelectuales y neuromusculares (Tabla 89.2).

En general, se considera que la intensidad del cuadro clínico de la encefalopatía hepática depende de la rapidez con la que se desarrolle el daño hepático, de su extensión, de la magnitud de los cortocircuitos portal-sistémicos, así como de los factores precipitantes.

Se comparan algunas características de la encefalopatía entre la insuficiencia hepática fulminante y la encefalopatía de la hepatopatía crónica (Tabla 89.3).

Exámenes complementarios

Alteraciones de laboratorio

La elevación del amonio y la glutamina son las alteraciones bioquímicas mejor descritas en los pacientes con encefalopatía hepática; es posible encontrar en el 90 % de los pacientes un incremento del amonio arterial, sin embargo, también esto puede apreciarse en cirróticos sin signos de encefalopatía hepática, de ahí que sus mediciones no ayuden a evaluar la progresión de la enfermedad ni la respuesta al tratamiento.

Ninguna prueba de laboratorio ha demostrado ser lo suficientemente sensible o específica en la evaluación de este trastorno, no obstante los estudios siguientes pueden ser útiles para al diagnóstico:

- Hemograma: se pueden encontrar cifras bajas de hemoglobina y hematocrito en presencia de sangramiento, y leucocitosis en la evolución de un proceso séptico.
- Gasometría: e posible demostrar la presencia de hipoxia, acidosis metabólica y alcalosis respiratoria o metabólica.
- Glucemia: hiperglucemia e hipoglucemia.
- Ionograma: puede determinarse alteraciones del potasio (hipopotasemia e hiperpotasemia), del sodio (hiponatremia o hipernatremia) u otros hipomagnesemia o hipofosfatemia (ambos en alcohólicos).
- Determinación de proteínas totales y fraccionadas: hipoalbuminemia.
- Por medio de estudios especiales con técnicas de cromatografía es posible demostrar la presencia del aumento de mercaptanos, fenoles, ácidos grasos de cadena media y corta.
- Pruebas de función hepática, incluyendo además del estudio enzimático y de la función de excreción, los estudios de coagulación, para evaluar insuficiencia hepática fulminante o cirrosis.

Tabla 89.2. Clasificación por estadio de la encefalopatía hepática

Estadio clínico	Función intelectual	Función neuromuscular
Subclínico	Afectación subclínica detectada solo por pruebas sicométricas	Normal
Estadio I	Atención alterada, irritabilidad, inversión del ciclo sueño/vigilia, euforia/depresión.	Temblor y apraxia
Estadio II	Somnolencia., mala memoria, conducta inadecuada, desorientación	*Asterixis*, ataxia, habla farfullante, hiperreflexia
Estadio III	Confusión, gran desorientación, somnolencia y amnesia	Hiperreflexia, asterixis, rigidez muscular
Estadio IV	Estupor y coma	Midriasis, reflejos pupilares conservados, postura de descerebración y ausencia de respuesta a estímulos, no hay *asterixis*

Tabla 89.3. Encefalopatía hepática: falla hepática aguda versus enfermedad hepática crónica

	Insuficiencia hepática fulminante	Enfermedad hepática crónica
Factor precipitante	Rara vez identificable	Común
Respuesta al tratamiento	Mala	Buena
Mortalidad a corto plazo	Muy alta	Baja-moderada
Edema cerebral	Frecuente	Raro
Convulsiones	Frecuentes	20-30 %
Hipoglucemia	Frecuente	Infrecuente

- Estudio del líquido cefalorraquídeo para apreciar el aumento de la relación amonio-glutamina en líquido cefalorraquídeo, sin embargo, raramente se indica la punción lumbar con este fin, está justificada solo si es necesario descartar meningitis.
- Pruebas de función renal para evaluar insuficiencia renal aguda asociada.
- Si existe ascitis realizar siempre paracentesis diagnóstica para descartar peritonitis bacteriana espontánea. No realizar paracentesis evacuadora completa.
- Estudio de sedimento en orina para diagnosticar infección de las vías urinarias.
- Cultivos de sangre (hemocultivos) si hay sospecha de sepsis.
- Determinación de tóxicos en caso de sospecha de intoxicación.
- Tomografía computarizada craneal ante sospecha de patología neurológica orgánica por hallazgos clínicos o analíticos atípicos.
- Electroencefalograma: suele haber una buena correlación entre la etapa clínica de la encefalopatía hepática y los cambios electroencefalográficos. En las etapas iniciales es común la presencia de un enlentecimiento progresivo del trazo electroencefalográfico. Posteriormente, conforme progresa el trastorno, aparecen ondas trifásicas paroxísticas características, pero no específicas, así como disminución progresiva de la amplitud del trazo, no acompañada del retorno de frecuencias rápidas, lo que se considera de mal pronóstico, al igual que los periodos de supresión del electroencefalograma.
- Potenciales evocados somatosensoriales: es posible detectar anormalidades que también guardan una estrecha correlación con la etapa clínica del síndrome, y se proponen como un índice cuantitativo de la gravedad de esta encefalopatía. Al parecer, los componentes tardíos de los potenciales evocados somatosensoriales son de utilidad para determinar el estado de severidad de la encefalopatía hepática, particularmente la latencia entre las ondas negativas N1 y N3. Se ha observado que este componente se relaciona con la etapa clínica de la enfermedad. En las etapas tardías, los potenciales evocados somatosensoriales difieren no solo cualitativa sino cuantitativamente. Se ha descrito que las ondas P3 y N3 desaparecen durante la etapa 4 de la encefalopatía hepática. Algunos investigadores han sugerido que la prolongación de la latencia del componente N3 de los potenciales evocados somatosensoriales puede discriminar entre la enfermedad subclínica y la clínica. Se ha sugerido que la sensibilidad de los potenciales evocados somatosensoriales para diagnosticar la enfermedad subclínica, es mayor que la de las pruebas neurosicológicas, aunque los datos disponibles que apoyan esta idea son contradictorios.

Diagnóstico

El diagnóstico de la encefalopatía hepática depende de la identificación de un conjunto de síntomas y signos neurosiquiátricos, en un paciente con una enfermedad hepática aguda o crónica, en ausencia de otras enfermedades neurológicas que expliquen esas manifestaciones, por lo que se plantea que es un diagnóstico de exclusión que requiere de un alto índice de sospecha por parte del médico. En los casos con hepatopatía crónica es posible encontrar a través de la anamnesis o del examen físico la presencia de factores desencadenantes horas o días antes, como lo constituyen la hemorragia gastrointestinal, el estreñimiento, las dietas hiperproteicas, ingestión de sicofármacos, insuficiencia renal, alteraciones electrolíticas, infecciones o lesiones hepáticas sobreañadidas.

No existen pruebas de laboratorio que por sí solas hagan el diagnóstico de encefalopatía, por lo que el valor principal de estas está en su utilidad para el diagnóstico diferencial de otras encefalopatías metabólicas o la detección de causas precipitantes de encefalopatía hepática, por lo que el diagnóstico es eminentemente clínico.

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras encefalopatías metabólicas como el coma diabético (cetoacidosis diabética e hiperosmolar no cetósico), hipoglucemia, hiponatremia, uremia, hipoxia, hipercapnia, las intoxicaciones exógenas por sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, metanol, salicilatos, etilenglicol, drogas ilícitas, metales pesados (mercurio, manganeso y plomo), analgésicos narcóticos, alcohol (intoxicación aguda o sus estados relacionados, delirium tremens y síndrome de Wernicke-Korsakoff), deben descartarse de igual modo las enfermedades intracraneales como tumores cerebrales, hematoma subdural o epidural (debe tenerse especial atención a los traumatismos en los alcohólicos), accidentes vasculares encefálicos, infecciones (meningitis, encefalitis y abscesos), tumores, trombosis y por último evaluar la posibilidad de enfermedad siquiátrica.

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa desencadenante, la severidad del cuadro y la forma clínica en cuestión. El perfil más común es la encefalopatía portosistémica aguda, que tiene un inicio insidioso y desarrollo lento, muchas veces desencadenada por factores susceptibles de rápida corrección como el estreñimiento, sedantes, hemorragia digestiva, dieta hiperproteica y diuréticos, que puede ser solucionada entre 24 h y una semana cuando se realiza una rápida intervención en dichos factores hasta un máximo de cuatro semanas, logrando una completa resolución del estado mental a su estado previo. Los casos de encefalopatía sin un factor desencadenante se asocian a una supervivencia del 50 % a los seis meses.

En la encefalopatía crónica las alteraciones cognitivas o neurosiquiátricas duran más de cuatro semanas y su severidad puede fluctuar sin que existan periodos de normalidad interpuestos. Si se trata de encefalopatía hepática en la evolución de insuficiencia hepática fulminante, el estado mental del paciente evoluciona de las alteraciones cognoscitivas leves al coma profundo en cuestión de horas o días y frecuentemente la muerte se presenta como consecuencia de la herniación cerebral, secundaria al edema cerebral masivo, y del consecuente incremento de la presión intracraneal. La respuesta está determinada también por la reserva funcional hepática del paciente y por la etapa en que se inicia el tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante se ha tratado en el "Capítulo 88. Insuficiencia hepática fulminante", por lo que se presenta exclusivamente la conducta ante la encefalopatía hepática que se manifiesta en pacientes con cirrosis, en los que los pilares más importantes están basados en mantener y minimizar complicaciones médicas, en corregir los factores precipitantes y en actuar directamente sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la encefalopatía, es decir, a nivel intestinal, disminuir la formación y el paso a la circulación de sustancias nitrogenadas intestinales en general y de amoniaco en particular; a nivel hepático potenciar el metabolismo de las toxinas, a nivel de la barrera hematoencefálica, disminuir el paso de amoniaco y a nivel cerebral contrarrestar las alteraciones en los diferentes sistemas neurotransmisores.

Medidas generales

Incluye ingreso en unidades especializadas o servicios de cuidados intensivos, donde es prioridad monitorizar la función cardiovascular, respiratoria y renal; mantener los parámetros metabólicos (electrolitos, glucosa, tratar los posibles déficits vitamínicos como el aporte de tiamina antes de administrar glucosa, entre otros) y tratar los problemas asociados a la enfermedad hepática crónica como la ascitis, la hemorragia digestiva alta y las infecciones virales hepatotrópicas, entre otros.

Identificación y abordaje terapéutico de factores precipitantes

El tratamiento de los factores precipitantes, se asocia con rápida y permanente mejoría de la encefalopatía hepática; cuando no se demuestra una causa precipitante para la encefalopatía, la causa más probable son los grandes cortocircuitos portosistémicos secundarios a la enfermedad o empeoramiento de la función hepatocelular, lo que es frecuente y responsable a la vez de los episodios recurrentes de encefalopatía en ausencia de factores precipitantes (encefalopatía recurrente) así como alteraciones neurológicas no completamente reversibles (encefalopatía persistente) (Tabla 89.4).

Tabla 89.4. Principales factores precipitantes y conducta a seguir para su corrección

Factor precipitante	Tratamiento
Hemorragia gastrointestinal	Tratamiento de la hemorragia y enema de limpieza
Estreñimiento	Enema de limpieza y laxantes de elección lactulosa
Dietas hiperproteicas	Dieta hipoproteica y enema de limpieza
Sicofármacos	Antídotos (flumazenil y naloxona)
Insuficiencia renal	Suspender los diuréticos y nefrotóxicos
Alteración de electrolitos	Suspender diuréticos y corregir alteración
Infección	Ante la sospecha antibioterapia empírica (tras extracción de muestras)
Lesión hepática sobreañadida	Algunos casos pueden beneficiarse de medidas específicas (hepatitis alcohólica)

Dieta

Es una piedra angular en el tratamiento, debe restringirse de forma absoluta si encefalopatía III a la IV, condición en que debe colocarse sonda nasogástrica. En el pasado se recomendaba de forma habitual la restricción de las proteínas, pero actualmente se considera que a pesar de su función precipitante en la encefalopatía, es necesario mantener el balance nitrogenado, para evitar la malnutrición y el consecuente deterioro de la función hepática y del estado general, de este modo un balance nitrogenado positivo puede tener efectos beneficiosos sobre la encefalopatía pues facilita la regeneración y aumenta la capacidad del músculo para metabolizar amoniaco.

Como norma terapéutica deben ser restringidas las proteínas de la dieta para reponerlas progresivamente según tolerancia. Debe mantenerse un aporte mínimo diario de proteínas del orden de 0,8 g/kg a 1 g/kg de peso, evitando restricciones más intensas por largo tiempo, de ser posible. Una guía práctica puede aconsejar una limitación inicial a 20 g de proteínas por día para después ir aumentando 10 g cada tres a cinco días hasta llegar a establecer la tolerancia.

Las proteínas vegetales y las de los productos lácteos provocan menos encefalopatía que las proteínas de la carne y el pescado, al ser menos dañinas por razones multifactoriales como los bajos niveles de aminoácidos aromáticos, la relación calorías-nitrógeno y la presencia de fibra no absorbible y catártico natural. Si no pueden administrarse proteínas de forma sostenida una alternativa es su sustitución por formulaciones de aminoácidos que satisfagan los requerimientos nitrogenados. De ser posible, es mejor la administración por vía enteral que parenteral.

Disminuir la producción de amonio

Empleo de disacáridos no absorbibles

La lactulosa (galactósido-fructosa) y el lactitol, son disacáridos que no pueden ser hidrolizados por las disacaridasas intestinales, y que provocan una diarrea osmótica y alteran el metabolismo de las bacterias, ambos estimulan la incorporación de amonio dentro de las proteínas bacterianas, lo que reduce la cantidad disponible para la absorción intestinal. Además, la fermentación bacteriana disminuye el pH del colon lo que reduce la absorción del amonio por difusión no iónica y promueve también el crecimiento de lactobacilos no productores de amonio. Pueden ser empleados a las mismas dosis, es recomendada la administración por vía oral o por sonda nasogástrica de 30 g (45 mL) cada 1 h hasta que ocurra la evacuación, luego administrar de 60 g a 80 g en tres o cuatro tomas diarias o enemas con 300 g de lactulosa en 1 000 mL de agua cada 8 h o 12 h con el objetivo de lograr dos a tres deposiciones blandas al día. Estos enemas están

indicados en la encefalopatía grado III y deben ser retenidos por 1 h, con el paciente en posición de Trendelenburg. Cuando ocurre diarrea, debe disminuirse la dosis, pues la diarrea prolongada puede provocar deshidratación hipertónica con hipernatremia y la hiperosmolalidad resultante puede empeorar la encefalopatía.

Uso de antibióticos

Su empleo debe reservarse para la ausencia de respuesta al tratamiento con disacáridos no absorbibles y está justificado sobre la base de su acción inhibitoria sobre la glutaminasa intestinal, lo que inhibe la producción de amonio por las bacterias, a partir de la deamidación de la glutamina en el intestino delgado, que es la fuente principal seguida por el colon, quien asume solo del 10 % al 15 % del amonio generado. Los antibióticos de elección son los no absorbibles, como la neomicina, un aminoglucósido, cuya dosis aceptada es de 1 g a 2 g, se puede llegar incluso a utilizar 6 g por día. No se aconseja su empleo por periodos mayores de seis meses, pues el tratamiento prolongado puede condicionar nefrotoxicidad y ototoxicidad. La rifaximina es un macrólido no absorbible derivado de la rifamicina, muy efectivo con una baja incidencia de efectos colaterales, por lo que constituye una excelente alternativa en dosis de 1 200 mg al día y puede ser el medicamento de elección.

Otro antibiótico que puede ser utilizado es el metronidazol que actúa reduciendo la amoniogénesis; sin embargo, puede asociarse a neurotoxicidad y provocar mala absorción intestinal o superinfección por estafilococos recomendado a la dosis de 250 mg cada 8 h o 12 h. Por último, puede aconsejarse la vancomicina, antibiótico no absorbible efectivo contra bacterias anaerobias gramnegativas, a dosis de 2 g al día.

Flumazenil

El flumazenil es un antagonista competitivo de los receptores de benzodiazepinas, por lo que es una opción terapéutica en algunos pacientes con encefalopatía hepática, recomendado en los pacientes con encefalopatía hepática que han ingerido benzodiacepinas, otros autores consideran que también pacientes con formas severas (grados III al IV) pueden beneficiarse añadiendo este medicamento al tratamiento estándar. La dosis a administrar es en bolos de 1 mg o 2 mg a pasar en 5 min a 10 min.

Fijación metabólica del amonio

Ornitina-aspartato

Es una alternativa eficaz clínicamente, se logra la reducción significativa de las concentraciones de amonio sanguíneas asociadas a la cirrosis y a la inducida en estos pacientes por ingesta proteica, se conoce como terapia tipo LOLA de la combinación de aminoácidos tipo l-ornitina y l-aspartato. Se han reportado pocos efectos adversos, los más frecuentes son las náuseas y vómitos. Puede utilizarse por vía intravenosa a través de una infusión de 5 g/h con dosis diarias de 20 g/día para pacientes con estadios I a II de encefalopatía. En estadios III a IV se han usado dosis de 80 g/día a 120 g/día, siempre con la precaución de no usar infusiones mayores de 5 g/h pues a partir de allí se elevan de manera significativa los efectos adversos. Para la administración vía oral se sugiere dosis de 6 g tres veces al día.

Reemplazo de cinc

El cinc es un cofactor de las enzimas del ciclo de la urea, que puede estar disminuido en pacientes con cirrosis, especialmente si tienen desnutrición. Su deficiencia puede precipitar encefalopatía y además su administración, puede disminuir la absorción de cobre. Se recomienda administrar acetato de cinc 220 mg dos veces al día.

También se ha administrado benzoato sódico 10 g/día, que se combina con el amoniaco para formar ácido hiperúrico y con la glutamina para forma fenilglutamina, que son eliminados en la orina. Provoca disminución de la amonemia, eludiendo el ciclo de la urea. Es tan efectivo como la lactulosa y no tiene efectos colaterales específicos, incluso en la actualidad se valora su empleo como primera línea de tratamiento.

Otros tratamientos

Sedantes

Deben utilizarse solo si existe agitación sicomotora o agresividad que pone en riesgo su integridad física y se han descartado alteraciones metabólicas concomitantes como hipoxia, hipoglucemias o anormalidades de electrolitos que justifican estas manifestaciones. Las benzodiacepinas pueden empeorarlos y por lo tanto están contraindicadas, sin embargo, algunos autores entre este grupo de drogas, recomiendan el oxazepam o lorazepam por tener vidas medias cortas, ser metabolizadas por reacciones de fase II y no tener metabolitos activos. Si bien no hay sedantes seguros en estos pacientes, una mejor alternativa parece ser el haloperidol en dosis de 2 mg, dos a tres veces al día.

Bromocriptina

Es un agonista del receptor de la dopamina con acción prolongada. Puede ser utilizado en los pacientes con encefalopatía hepática crónica de difícil tratamiento, que no mejora con lactulosa y restricción de proteínas. En los que la enfermedad probablemente es provocada por cortocircuitos portosistémicos. Se recomienda en dosis de 30 mg vía oral dos veces al día.

El conocimiento actual sobre la fisiopatología de la encefalopatía hepática permite evaluar para el futuro algunas alternativas de tratamientos como lo constituyen el empleo de los *probióticos,* por su acción reductora de la actividad de la ureasa bacteriana y de la absorción del amonio, al disminuir el pH y la permeabilidad intestinal, además por su efecto antioxidante. Una novedad es el empleo de la *acarbosa,* inhibidor de la alfa glucosidasa, basado en que induce proliferación de la flora bacteriana sacarolítica con una reducción consecutiva de la flora proteolítica productora de mercaptanos, se logra una disminución de los niveles de amonio en la encefalopatía. Se ha ensayado el sistema molecular recirculante absorbente, método de detoxificación basado en diálisis por albúmina, procedimiento efectivo en pacientes con encefalopatía hepática grados III a IV, así como la *Metionin sulfoximin*, inhibidor directo de la glutamin-sintetasa bloqueando el efecto tóxico directo del amonio sobre la permeabilidad mitocondrial y mejora en el estrés oxidativo. Se ha usado el *Lactobacillus acidophilus* para inhibir el crecimiento de bacterias proteolíticas, pero no se ha reportado beneficios para el tratamiento agudo.

Prevención

La prevención de la encefalopatía hepática debe realizarse principalmente en pacientes que se han recuperado de un episodio de encefalopatía hepática o en los que se les ha colocado un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular. Dentro de estas medidas se incluyen:

- Evitar los factores precipitantes.
- Mejorar el estado nutricional, utilizando la máxima cantidad de proteína tolerada, de preferencia de origen vegetal. Puede ser considerado el uso de aminoácidos de cadena ramificada, en pacientes intolerantes a las proteínas.
- Uso de lactulosa con la finalidad de lograr dos a tres movimientos intestinales por día.
- Los antibióticos son reservados para pacientes quienes no responden a disacáridos no absorbibles o los que no exhiben acidificación de heces o diarrea. Su uso crónico debe monitorizarse.
- Referir a trasplante hepático.

90

Colecistopatías

Las funciones de secreción, absorción, concentración, repleción y evacuación del reservorio biliar, se afectan por una serie de procesos que en ocasiones se limitan a este órgano, pero que con frecuencia son capaces de sobrepasarlo y extenderse a otras zonas del árbol biliar. Ya se trate del primer caso o del segundo, la expresión clínica está dada por una sintomatología profusa, resultante por lo general del aumento de la presión a cualquier nivel de la vía biliar y del impedimento al libre flujo de la bilis. Al cuadro resultante, que tiene múltiples expresiones clínicas, se le da el nombre de *colecistopatía*.

Los procesos patológicos capaces de provocar estas alteraciones son funcionales y orgánicos. Los primeros serán estudiados bajo el calificativo de *disquinesias biliares*, mientras que los segundos comprenderán las *sifopatías*, las *colecistosis* y las *colecistitis*.

Disquinesias biliares

Con este nombre se designan los trastornos de la motricidad de las vías biliares (espasmos, atonía e incoordinación) que tienen lugar en un aparato biliar libre de lesiones orgánicas evidentes (malformaciones, colesterosis, litiasis e inflamación manifiesta).

Este capítulo resulta en la actualidad apasionante y debatido, puesto que si bien es cierto que las colecistopatías puramente funcionales existen, su número se reduce cada día más, porque las modernas técnicas de diagnóstico permiten el reconocimiento de una serie de factores orgánicos que hasta hace poco resultaban de diagnóstico difícil, por no decir imposible.

Clasificación

1. Topográfica:
   a) Disquinesias de la vesícula biliar (coledisquinesias):
      – Colecistoatonía.
      – Vesícula irritable.
   b) Disquinesias del esfínter de Oddi (oddidisquinesias):
      – Hipotónica.
      – Hipertónica.
2. Etiológica:
   a) Alteraciones funcionales sin lesión orgánica con que relacionarlas.
   b) Alteraciones funcionales dependientes de una causa orgánica:
      – Disquinesias de origen hepatobiliar: hepatitis, absceso hepático, colecistitis, litiasis, colangitis, tumores, odditis, entre otras.
      – Disquinesias de origen extrabiliar: *ulcus* gastroduodenal, pancreatitis, apendicitis, patología colónica, trastornos endocrinos, humorales y neurovegetativos.

Fisiopatología

La vesícula biliar, reservorio de la bilis hepática, tiene suma importancia en la regulación de la presión biliar.

La llegada de la bilis al duodeno es un hecho fisiológico complejo que se inicia por la contracción vesicular, la que pone la bilis bajo tensión; sin embargo, esta solo alcanza el duodeno si la región infundibulocervicocística (sifón vesicular) se abre y la fuerte musculatura del esfínter de Oddi se relaja. Por otra parte, la repleción vesicular solo se logra si el tono del esfínter de Oddi es algo superior (1 cmH_2O o 2 cmH_2O) que el sifón vesicular. Para que este sincronismo vesicosifooddiano se realice, es necesario que los factores humorales colecistoquinina-anticole-cistoquinina y neuromusculares, que comandan la contracción y relajación de las vías biliares extrahepáticas, estén intactos y funcionen con una coordinación perfecta, pues la pérdida de esta ocasiona la afección que se estudia.

Cuadro clínico

Las vías biliares tienen disímiles formas de expresar su disfunción; es decir, que los síntomas y signos que estén presentes no son característicos de las disquinesias; por el contrario, son los mismos de todas las colecistopatías, con algunas variantes, según el tipo de disquinesia.

Colecistoatonía

Descrita por Chiray y Pavel en 1925 como una enfermedad puramente funcional, resulta en la actualidad excepcional como tal, dada la frecuencia con que las causas orgánicas son detectadas en su producción.

Los pacientes afectados aquejan una sensación dolorosa en el hipocondrio derecho, dispepsia hipoesténica, migrañas y presentan tendencia a la depresión melancólica.

Vesícula irritable

Su síntoma fundamental es la diarrea posprandial precoz, provocada por la ingestión de alimentos colecistoquinéticos: huevos, chocolate, grasas animales, entre otros. Los pacientes refieren dolor subcostal derecho en forma de cólicos.

Disquinesia hipotónica

Se caracteriza por afectar a pacientes de tipo leptosomico asténico con agresividad manifiesta, generalmente del sexo femenino, en los que son frecuentes la hipoclorhidria, el estreñimiento espástico y la colitis mucosa. Desde el punto de vista biliar, se

distingue por presentar sensación de pesantez y tensión en el hipocondrio derecho, sin un verdadero dolor y con cólicos, puesto que no hay hiperpresión en el árbol biliar; suelen tener dispepsia y en ocasiones colangitis ascendente fugaces y de corta duración, acompañadas de breves brotes febriles y de escalofríos, todo esto a causa del reflujo a través de un esfínter de Oddi hipotónico.

La migraña también constituye un síntoma frecuente, aunque con menor incidencia que en la disquinesia hipertónica, y tiene la característica de mejorar con el drenaje biliar.

Disquinesia hipertónica

Al igual que la forma anterior, afecta a menudo a pacientes del sexo femenino, que desde el punto de vista síquico son portadores de agresividad reprimida y manifiestan una lucha hacia objetivos irreales. Su sintomatología digestiva se caracteriza por dolor de tipo cólico en el hipocondrio derecho, con irradiación o no a la espalda y al hombro de ese lado, relacionado generalmente con la ingestión de algún alimento y acompañado de náuseas y vómitos.

La migraña resulta un síntoma en extremo frecuente en este tipo de disquinesia.

Estos pacientes presentan a veces hiperclorhidria y *ulcus* gastroduodenal asociado, e incluso se han visto casos con íctero leve de corta duración (uno a cuatro días).

Diagnóstico

Actualmente se desconoce la frecuencia de las disquinesias puras anorgánicas, su importancia patogénica en la génesis de actividades orgánicas evolutivas y las causas que las provocan. Se sabe que los factores neurovegetativos, endocrinos, humorales y alérgicos, el parasitismo, el siquismo, así como ciertas afecciones a distancia intervienen, pero se ignora por qué y cómo. Desde el punto de vista práctico es necesario esforzarse, ante todo, en descubrir las lesiones orgánicas, ya que por presentar igual sintomatología son capaces de simularla. La verdadera importancia de estas afecciones no reside en su significación como factor patogénico independiente, sino en su diagnóstico diferencial frente a las alteraciones orgánicas, fundamentalmente las que afectan el esfínter de Oddi y las que se encuentran en las sifopatías.

El diagnóstico se basa en el estudio imagenológico asociado a pruebas de vaciamiento vesicular con la comida grasa o con el empleo de la colecistoquinina intravenosa.

En la última década la ecografía ha ganado un sitio de preferencia diagnóstica general, por ser un método de gran sensibilidad, bajo costo, sin contraindicaciones, que puede repetirse las veces que sea necesario sin peligros, pues no se emplean radiaciones ni necesita de medios de contraste y se efectúa incluso al lado de la cama del paciente, de ser necesario.

En la actualidad, el ultrasonido ocupa el primer lugar en la secuencia imagenológica diagnóstica que se debe prescribir para el estudio de las afecciones orgánicas o funcionales de las vías biliares. Su uso permite evaluar en las disquinesias el volumen vesicular en ayunas (normal de 32 mL a 40 mL),así como después de la comida grasa o de la inyección intravenosa de colecistoquinina, que debe reducirse normalmente el 50 % a los 15 min y el 75 % a 1 h.

Se considera que una fracción de eyección menor del 35 % sugiere diagnóstico de disquinecia biliar.

La gamagrafía hepatobiliar es el procedimiento realizado para valorar de forma global la dinámica de las vías biliares. Se utilizan radiofármacos derivados del ácido imino diacético, tecnecio 99m-dimetil-ácido imino diacético, paraisopropil-ácido imino diacético, diisopropil-ácido imino diacético, entre otros. El patrón gammagráfico de la disquinesia biliar se caracteriza por presentar una respuesta paradójica cuando se administra una infusión intravenosa y fisiológica de colecistoquinina, durante la que el esfínter de Oddi y el conducto cístico se contraen e impiden el paso del flujo biliar, en vez de presentar dilatación biliar de estos.

El estudio manométrico del esfínter de Oddi cobra importancia en la actualidad. Diferentes parámetros manométricos se han descrito en esta enfermedad, pero es el aumento de la presión del esfínter por encima de 40 mmHg el hallazgo más significativo. La combinación de hallazgos manométricos, clínicos y analíticos ha permitido dividir este síndrome en tres tipos diferentes (I, II y III). El tipo I es, por lo común, de naturaleza orgánica (estenosis) y va asociado casi siempre a un aumento importante de presión basal. El tipo II puede deberse tanto a una estenosis estructural como a una disquinesia del esfínter, encontrándose trastornos motores manométricos en el 50 % de los pacientes. El tipo III es generalmente debido a una disquinesia pura sin estenosis y puede evolucionar sin alteraciones motoras evidentes.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, permite la opacificación de la vía biliar mediante contraste radiológico administrado por vía endoscópica, es un método indirecto y, por tanto, poco sensible en la valoración funcional del esfínter de Oddi. Pero el procedimiento tiene otras ventajas implícitas.

Las colecistografías oral y intravenosa, con contrastes yodados no se utilizan con frecuencia en la actualidad y en cuanto al drenaje biliar (prueba de Meltzer-Lyon), resulta de poca ayuda en el diagnóstico de estos trastornos. Sin embargo, su variante, el drenaje biliar cronometrado, tiene gran valor para algunos autores.

Tratamiento

En las disquinesias de causa orgánica, el tratamiento está encaminado a eliminar esta. Es generalmente quirúrgico en la variedad hepatobiliar, mientras que en las funcionales o puras debe ser siempre médico, ya que cuando se ha empleado la cirugía, el cuadro ha empeorado.

Uno de los aspectos más importantes del tratamiento es la relación médico-paciente. El médico debe explicar al paciente la naturaleza benigna de sus trastornos y procurar por todos los medios de llevar a su ánimo la idea de que lo primordial es un régimen higienodietético apropiado, asociado al empleo de algunos medicamentos. Y es que la evolución y el pronóstico de esta enfermedad está en estrecha relación con la dieta y las drogas empleadas, así como con la habilidad que tenga el médico para contrarrestar el estado síquico en que se encuentre el paciente.

Las dietas muy estrictas son excelentes en las personas obesas, pero desastrosas frente a las delgadas, ya que engendran astenia, mayor adelgazamiento, adinamia y sicastenia. Hay que evitar en lo posible las grasas animales, pues no se digieren bien, y se deben suprimir los alimentos que engendren migraña y crisis de dolores intensos.

En cuanto a los medicamentos, se utilizan, en los casos de vesícula irritable y disquinesia hipertónica, la atropina, sus derivados y los anticolinérgicos de síntesis: propantelina (bromuro de propantelina, 15 mg cada 6 h u 8 h); hexociclo (metilsulfato de hexociclo), 25 mg cada 6 h.

En la disquinesia hipotónica y en la colecistoatonía, el sorbitol al 70 % (una o dos cucharadas tres veces al día), el sulfato de magnesio al 25 % o 33 % (una cucharada en ayunas) y los aceites de oliva y maíz son los medicamentos preferidos, ya que facilitan la liberación de colecistoquinina endógena y con esto la contracción vesicular y la relajación, tanto del sifón como del esfínter de Oddi. De todos estos medicamentos, el sorbitol ofrece los mejores resultados por ser no solo un buen colecinético, sino también un potente colerético, a la vez que produce la liberación de pancreozimina y secretina pancreática, así como villiquina intestinal. Además, tiene la ventaja de bloquear la anticolecistoquinina y de ser agradable al paladar.

En cuanto al drenaje biliar, hay que señalar que resulta eficaz frente a los pacientes con migraña, principalmente cuando

esta se asocia a la colecistoatonía. Los ansiolíticos en general resultan de gran utilidad en las disquinesias; el más empleado es el clorodiazepóxido.

La endoscopia endoluminal permite un adecuado acceso al esfínter de Oddi, a los casos clasificados como disfunción tipo I, se ha encontrado clara mejoría en los pacientes a los que se les ha realizado una esfinterotomía endoscópica (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) principalmente en los que la alteración manométrica fundamental es el aumento de presión basal.

Sifopatías

Este término, propuesto por Debray, Roux, le Canuet y la Laumonier, de la escuela francesa, engloba la obstrucción mecánica parcial, incompleta y no calculosa, de la región infundibulocervicocística (sifón vesicular).

Sinonimia

Síndrome del conducto cístico, enfermedad del cuello vesicular, infundibulocisticitis, disquinesia mecánica del cuello vesicular e hipertonía del cuello vesicular.

Se adopta el de sifopatías porque, aparte de ser corto, resulta el único que engloba topográficamente toda la zona patológica.

Etiología

Aunque a veces se deben a una causa congénita, como el desarrollo anormal de las válvulas del sifón, lo más frecuente es que los factores causantes sean adquiridos: estenosis, fibrosis, bridas, angulaciones, adherencias, adenomatosis, adenomiomatosis, entre otros.

La región del sifón preside la repleción y la evacuación de la vesícula biliar, y para que su luz, ya bastante estrecha (2 mm a 3 mm), se torne patológica, basta la presencia de cualquiera de los factores mencionados.

En contraste con las lesiones indiscutibles, llama la atención que el cuerpo de la vesícula es normal y que sus paredes pueden estar también normales, engrosadas o atróficas, lo que depende de la etapa evolutiva en que se haga el estudio histológico.

Cuadro clínico

Las sifopatías se observan con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino. El síntoma fundamental es el dolor en el hipocondrio derecho, de tipo cólico hepático, con su irradiación característica; generalmente se presenta después de la ingestión de alimentos grasos y se debe a la contracción enérgica, pero ineficaz, de la vesícula biliar para evacuarse. De forma ocasional se palpa una vesícula distendida. Las migrañas no son raras.

Diagnóstico

Debe sospecharse el diagnóstico frente a un dolor típico y ante el hallazgo colecistográfico de una vesícula que no se vacía tras la comida grasa, y que después de la inyección de colecistoquinina intravenosa mantiene una evacuación deficiente o nula, a pesar de observarse contraída. Llama la atención, también, que en la mayoría de los pacientes se identifica un estrechamiento o interrupción en la zona del sifón y que el colédoco se visualiza de forma tenue o bien no se llega a demostrar su sombra.

El ultrasonido tiene igualmente gran valor para el diagnóstico de esta enfermedad, pues detecta en la etapa de vaciamiento vesicular las mismas imágenes que las descritas con el estudio contrastado.

Una investigación útil para algunos autores, pero cuyo valor niegan otros, es el drenaje biliar cronometrado asociado a la colecistoquinina intravenosa. Sus defensores señalan que en las sifopatías, la bilis B, cuya cuantía se encuentra disminuida, aparece entre los 6 min y 20 min después de la inyección, mientras que en una persona normal lo hace alrededor de los 6 min. Para sus detractores, este método carece de valor, porque según ellos ese tiempo varía de una persona a otra, e incluso en una misma persona tiene cambios de un día a otro.

Si el paciente es operado, la radiomanometría vesicular muestra que las presiones inicial, de pasaje y residual se encuentran elevadas, mientras que la radiomanometría del colédoco es normal.

El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con la disquinesia hipertónica, la colecistitis crónica, la colelitiasis, la colecistoatonía, algunas afecciones orgánicas de la zona pancreático-duodenal y el síndrome del colon irritable.

Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento es quirúrgico y debe realizarse una colecistectomía videolaparoscópica. Se interviene sobre la vía biliar principal en los casos en que coexista una afección orgánica asociada.

Colecistosis

El médico clínico tiende a considerar solo como afección biliar los estados inflamatorios e infecciosos, cuyo carácter orgánico se demuestra por lo general con el descubrimiento de litiasis, y las disquinesias biliares, cuyo substrato parece ser funcional y difícilmente demostrable.

Entre estas dos situaciones extremas existe, sin embargo, una serie de enfermedades, cuyo carácter orgánico es indiscutible y cuya significación patogénica es importante. Se trata de las colecistosis, término propuesto por Colesson, y con el que se rehabilitan las colecistopatías crónicas, no litiásicas, no inflamatorias y no tumorales.

Clasificación

Se consideran cuatro tipos de colecistosis:

1. Colesterolosis:
   a) Forma difusa (vesícula fresa).
   b) Forma localizada segmentaria (infundibular).
   c) Pólipos colesterólicos.
2. Hialinocalcinosis:
   a) Vesícula cálcica.
   b) Vesícula de porcelana.
3. Diverticulosis intramural:
   a) Congénita.
   b) Adquirida difusa (colecistitis glandular proliferante).
   c) Adquirida localizada (seudoadenomatosis del fondo).
4. Neuromatosis:
   a) Superficial o mucosa.
   b) Profunda y adventicial.

Cuadro clínico

Colesterolosis

Esta forma de colecistosis se caracteriza por la infiltración y retención del colesterol y otros materiales lipoides. La primera referencia histórica que aparece sobre esta data de 1857 y se debe a Virchow. Puede ser difusa, localizada y polipoide.

Clínicamente se manifiesta por dolor en el hipocondrio derecho de tipo cólico biliar, dispepsia hipotónica, vómitos y migraña. El examen físico apenas ofrece datos. En ocasiones la maniobra de Murphy es positiva.

El ultrasonido tiene extrema importancia para llegar al diagnóstico, pues con el empleo del sistema zoom de que está provisto, es posible detectar cualquier alteración en la pared vesicular.

La colescistografía puede resultar normal, pero en ocasiones permite apreciar alteraciones en el contorno vesicular. El examen de las radiografías requiere un análisis cuidadoso y se aconseja incluso su lectura con una lupa. Son signos directos de la afección las irregularidades del contorno vesicular, con bordes que semejan una franja dentada, y la imagen en pliegues radiados a causa del fruncimiento de la mucosa engrosada. Son signos indirectos la hiperopacificación, la hipertonía y la hiperevacuación vesicular.

El estudio de material obtenido por sondeo duodenal puede establecer la presencia de cristales de colesterol y cuando la colecistografía resulta normal este último estudio puede sugerir la colesterosis.

Hialinocalcinosis

Algunos autores las consideran como formas evolutivas de las colesterolosis.

Vesícula cálcica

Se trata de la transformación contenido vesicular en una sustancia pastosa rica en sales. Fue descrita por Volkmann en 1908 bajo el nombre de "bilis en lechada de cal".

El contenido vesicular es blanco calcáreo o del color de la masilla, o bien se halla teñido de pigmento biliar. Está compuesto por carbonato de calcio (97 %), fosfato de calcio (0,17 %), colesterol (2,7 %) y bilirrubina (0,033 %).

Múltiples teorías tratan de explicar este fenómeno. Mc Gall, Tuggle, Cornell y Clarke estiman que se trata de una obstrucción del conducto cístico, lo que implica secundariamente la precipitación del carbonato de calcio. River y Richard creen que todo es causa de una hipersecreción de mucus rico en calcio. Para Phemister y Drury, el fenómeno se debe a la alcalinización de la bilis.

Desde el punto de vista clínico, la hialinocalcinosis presenta la misma sintomatología que las colesterolosis.

El diagnóstico se hace por medio de un estudio simple del hipocondrio derecho, ya que las radiografías contrastadas muestran casi siempre una vesícula excluida.

La placa radiográfica revela una vesícula con densas manchas de calcio, a la que en ocasiones se asocian cálculos de colesterina. La pasta cálcica a veces no llena completamente la vesícula, por lo que su aspecto radiológico puede modificarse al cambiar de posición el paciente.

Vesícula porcelana

Fue descrita por Grandchamp en 1798 y se caracteriza porque esta se presenta oval y engrosada, con incrustaciones de cal en sus paredes. Se debe a una reacción conjuntiva acompañada de endarteritis y esclerosis hística, a la que se sobreañade una infiltración grasa asociada a hipercolesterolemia; la precipitación de calcio favorece esta infiltración.

Su sintomatología es la misma de las colesterolosis. Radiológicamente el estudio contrastado muestra una vesícula excluida. El diagnóstico se establece por medio de una placa simple, la que demuestra la existencia de una vesícula visible de manera espontánea a los rayos X, de aspecto irregular y no homogéneo, diferente a la vesícula cálcica.

Diverticulosis intramural

Esta afección, descubierta por Malpighi en 1666, fue estudiada posteriormente por múltiples autores, en particular Aschoff y Rokitansky, pero en 1924 es Malpert quien demuestra de forma definitiva su carácter no glandular y da a la lesión de base el nombre de *senos de Rokitansky-Aschoff*. Estos no son más que pequeñas evaginaciones saculares, digitiformes o ramificadas, de la mucosa vesicular, verdaderas hernias que pasan a través de la capa muscular; llegan incluso a la serosa y provocan una peritonitis sin signo alguno de enfermedad en la vesícula. La comunicación normal de estas evaginaciones con la mucosa, se oblitera en ocasiones y conduce a la formación de quistes, pero en ningún momento son glándulas verdaderas. Cuando se acompañan de engrosamiento de la muscular e hiperplasia de la mucosa, reciben el nombre de *adenomiomatosis*.

Desde el punto de vista clínico presentan igual sintomatología que las colesterolosis.

En cuanto al diagnóstico, el ultrasonido permite, con la ayuda de su sistema *zoom*, apreciar las alteraciones que los divertículos provocan en el contorno vesicular

La colecistografía es igualmente útil, pues muestra, si el contraste se concentra en el interior de la vesícula, un halo semejante a un rosario que circunda a esta, en la forma generalizada. Esto se debe a la repleción de los divertículos por el contraste.

En la forma localizada, que casi siempre es fúndica, la imagen deja ver una muesca con aspecto de surco o luna creciente, la que en ocasiones simula un engrosamiento seudotumoral.

La variedad congénita se caracteriza por la forma en reloj de arena de la sombra vesicular, lo que se debe a la presencia de tabiques, con divertículos adyacentes a ellos.

Neuromatosis

Es la hipertrofia e hiperplasia del plexo neural autónomo de la pared vesicular y se caracteriza por la proliferación de las fibras nerviosas, la neurogliosis y un aumento del número de células ganglionares. Se divide en dos formas: neuromatosis superficial mucosa y neuromatosis profunda o adventicial. En la primera se afecta el plexo situado en la lámina propia, por debajo del epitelio que tapiza la mucosa en el lado luminal de la muscularis; mientras que en la segunda son los elementos nerviosos localizados en la parte externa de la muscularis los que se dañan y se acompañan de formación de tejido cicatrizal.

Desde el punto de vista clínico, el síntoma más relevante es el dolor localizado en el epigastrio, de intensidad variable. En ocasiones se presentan crisis de cólico hepático florido, que recuerdan las producidas por la litiasis. Es frecuente en estos pacientes una historia de intolerancia a las grasas, distensión abdominal posprandial, náuseas, vómitos y sialorrea.

La neuromatosis puede asociarse a la colesterolosis y la diverticulosis intramural, y se acompaña de un aumento de la actividad vesicular caracterizada en el estudio contrastado o intravenoso, por hiperconcentración, hiperexcitabilidad e hiperexcreción.

La neuromatosis superficial, en grado mínimo o moderado, no provoca alteraciones mucosas lo suficientemente significativas como para poder ser detectadas en la colecistografía, por lo que es necesario un grado mayor de la afección para formar neuromas susceptibles de ser detectados con este estudio.

El ultrasonido tiene en estos momentos una mayor sensibilidad y especificidad que los estudios contrastados.

El diagnóstico histológico de la neuromatosis vesicular no es fácil, pues requiere la resección cuidadosa de la vesícula y la fijación inmediata intraluminal y extraluminal de la pieza, para más tarde realizar el estudio microscópico, de preferencia previa coloración de Masson o, mejor aún, con impregnación argéntica, pues la coloración habitual con hematoxilina-eosina es inadecuada para el diagnóstico.

Riopelle observó la asociación de neuromatosis superficial de diversa magnitud con la colesterolosis en el 61,9 % de sus casos, por lo que acuñó el término *neurolipoidosis* para señalar la frecuencia de esta combinación.

Complicaciones

Son fundamentalmente la litiasis, la infección y las sifopatías.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico en la vesícula cálcica, en la de porcelana, en la colesterolosis y en la neuromatosis, así como en las formas asociadas a la litiasis.

En la diverticulosis intramural el tratamiento, inicialmente médico, está encaminado a:

- La corrección de la estasis vesicular mediante coleréticos y colagogos suaves, antiespasmódicos, drenaje biliar e inyecciones de dihidrocolato de sodio o de ciclobutirato sódico, para aumentar la coleresis.
- La corrección eventual de trastornos hormonales.
- La corrección de hipersensibilidad general o local.

El tratamiento quirúrgico consiste en la colecistectomía, de preferencia laparoscópica, siempre que sea posible, con o sin intervención sobre la vía biliar principal, y se practica no solo en los casos anteriormente señalados, sino también cuando el tratamiento médico fracase, después de un ensayo serio de tres a seis meses, o cuando el estudio radiológico muestre la presencia de formaciones seudotumorales evidentes.

Colecistitis

Se define la colecistitis como la enfermedad inflamatoria de la vesícula biliar, es la enfermedad más frecuente dentro de las colecistopatías. Las colecistitis pueden ser de etiología litiásica y no litiásica y ambas, a su vez, agudas y crónicas.

Colecistitis crónica calculosa

La presencia de cálculos en la vesícula biliar tiene una notable prevalencia en los países occidentales. Esta afección tiene predilección manifiesta por el sexo femenino, principalmente por las multíparas, pero en modo alguno resulta excepcional en el hombre. Su proporción aproximada es de 3:1.

Etiología

Los cálculos biliares se forman por la concreción de componentes normales o anormales de la bilis. Aunque es raro encontrar litiasis vesiculares completamente latentes, resulta difícil determinar en qué época ocurren y se han reportado aún en fetos muertos después del parto. Sin embargo, en Cuba, los síntomas litiásicos aparecen con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años.

La etiología de la afección es aún un problema no resuelto. La colesterina y la bilirrubina se mantienen en solución en la bilis gracias a los coloides protectores, especialmente colatos alcalinos, fosfolípidos (lecitina) y jabones, y a los ácidos y sales biliares; y si se recuerda que en la vesícula la bilis se concentra hasta 10 o 20 veces más, basta la claudicación de los mecanismos encargados de mantener en solución a sus componentes para provocar su precipitación.

¿Qué factores son los decisivos para que ocurra esta precipitación?

Entre los más incriminados se encuentran el aumento del material precipitable (colesterina y bilirrubina), la disminución de los agentes estabilizadores (sales y ácidos biliares), la infección, la estasis y factores metabólicos y hormonales.

El exceso de colesterina, como se observa fundamentalmente en los obesos, los sobrealimentados, los sedentarios y las embarazadas, fue enunciado por Chauffard como causante de litiasis. Pero existen litiasis sin hipercolesterinemia, y, por otra parte, no es significativa la relación entre las cifras de colesterol y los cálculos, e incluso falta una conexión constante entre la colesterina en la sangre y en la bilis.

El aumento de la bilirrubinemia, como se observa en los ícteros hemolíticos, favorece la formación de cálculos pigmentarios por el exceso de bilirrubina en la bilis.

La disminución de los elementos que mantienen disueltos los constituyentes de la bilis, fundamentalmente los ácidos y las sales biliares, es un factor importante, ya que la colesterina precipita cuando la concentración de estos no es por lo menos 13 veces mayor que la suya.

La infección (catarro litógeno de Maunyn) ha perdido defensores últimamente, pues si bien muchas vesículas están infectadas e incluso en la quinta parte de los cálculos se demuestra la existencia de gérmenes vivos, no es menos cierto que hay un porcentaje elevado de vesículas litiásicas estériles por completo. Esto apoya la posibilidad del origen aséptico de los cálculos.

En cuanto a la estasis, no existe duda de que la permanencia prolongada de la bilis concentrada en la vesícula, propicia condiciones favorables para la constitución de la litiasis; sin embargo, no basta solo la estasis para formar cálculos, pues en los carcinomas de la cabeza del páncreas, donde ocurren las mayores retenciones biliares, estos son poco frecuentes.

Plessier ha demostrado que la progesterona bloquea la acción de la colecistoquinina, y que en la mujer embarazada la administración de esta no provoca contracción vesicular.

En la actualidad se hacen referencia a otros factores predisponentes como alteraciones genéticas del gen CYP7A1 y del gen MDR3, así como el consumo de fármacos como octreótido y la administración de clofibrato.

Ninguna de estas teorías explica por sí sola la génesis de la litiasis biliar, enfermedad que se mantiene aún como uno de los problemas no totalmente resueltos de la medicina moderna.

Anatomía patológica

Comprende el estudio de los cálculos biliares y de las lesiones de la vesícula.

Los cálculos son de tres tipos: de colesterina, pigmentarios y mixtos (colesterina, bilirrubina y sales de calcio).

Los cálculos de colesterina, a causa de su elevado contenido de colesterol, son muy ligeros; por este motivo, aparecen flotando en la bilis cuando se toma una radiografía de pie. Casi siempre son únicos, redondeados u ovoides, de color blanquecino o ligeramente amarillento. Al corte tienen estriaciones radiadas que parten del centro. A los rayos X son transparentes y se les considera de origen aséptico.

Los cálculos pigmentarios están constituidos por bilirrubinato de calcio y también se consideran de origen aséptico; son pequeños e irregulares, múltiples y de color negruzco (Fig. 90.1).

Los cálculos mixtos pueden ser únicos o múltiples. Cuando son únicos tienen superficie rugosa y forma redondeada u ovoide, y cuando son múltiples, lisos y facetados. Son pesados y de color variable. Al corte sus constituyentes se colocan en capas que adoptan una disposición en cebolla (Fig. 90.2).

En ciertas formas, la vesícula se encuentra repleta de un material llamado barro biliar, constituido por pequeñas concreciones pigmentarias y arenosas de color negruzco.

Existe también un tipo excepcional de cálculo, formado por carbonato de calcio.

Respecto a las lesiones de la pared vesicular, varían de acuerdo con el tipo de colecistitis crónica y se caracterizan por un infiltrado inflamatorio crónico, fundamentalmente linfocitario.

Cuadro clínico

La colecistitis crónica calculosa puede evolucionar en forma completamente silenciosa, sin dar manifestaciones clínicas, o presentarse como episodios recurrentes de dolor en hipocondrio derecho, pero más a menudo provoca trastornos dispépticos como flatulencia, sensación de plenitud, intolerancia a las grasas, al huevo y a la carne de cerdo. No son raras la migraña ni los cuadros alérgicos. Otras veces el paciente se queja de pirosis, dolor tardío, diarrea posprandial después de la ingestión de sopa, comidas ricas en grasas, entre otros.



Fig. 90.1. Litiasis vesicular por cálculos pigmentarios de bilirrubinato de calcio.

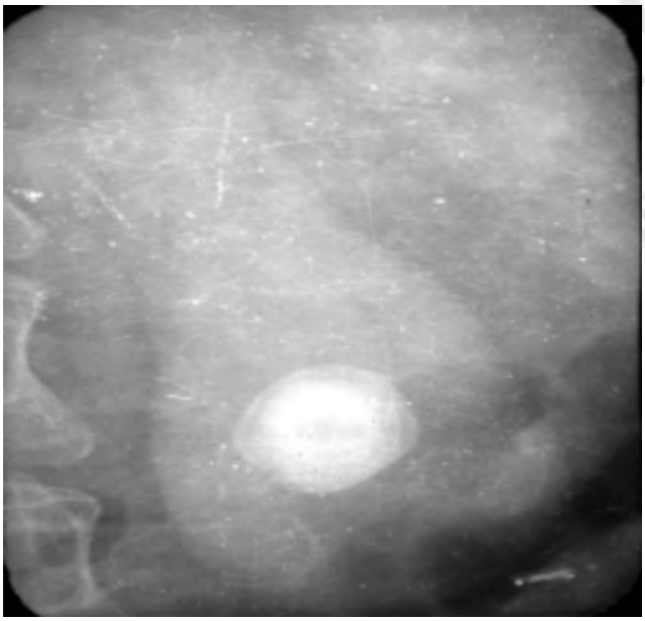


Fig. 90.2. Cálculo vesicular único, de tipo mixto.

La litiasis es capaz de simular cualquier tipo de dispepsia e incluso semejar la afección de otros órganos, como *ulcus* duodenal y colon irritable.

En su evolución suele presentarse un cuadro de dolor agudo e intenso, muy característico, que constituye el llamado *cólico hepático*, y que tiene un gran valor diagnóstico, puesto que de manera general es la expresión de un accidente mecánico provocado por la presencia de litiasis, aunque puede haber cólicos sin cálculos.

El cólico hepático se presenta por lo general unas horas después de las comidas, casi siempre a media noche. Se caracteriza por un intenso dolor en el reborde costal derecho, que se irradia a la escápula y hombro derecho, cuello, epigastrio, región precordial y base del tórax. El paciente puede tener fiebre con escalofríos (fiebre hepatálgica de Chauffard). A veces aparece una ictericia con posteridad al cólico, pero esto no es un accidente obligado del cólico hepático de origen vesicular y cuando surge debe sospecharse la presencia de cálculos en el colécodo.

Al examen físico, el punto cístico (a nivel del ángulo que forman el reborde costal derecho y el músculo recto anterior del hemiabdomen homólogo) suele ser doloroso y el signo de Murphy positivo que consiste en el aumento del dolor o la detención de los movimientos respiratorios mientras se está realizando la palpación subcostal en el hipocondrio derecho. Además, se puede encontrar, con frecuencia, dolor a la presión sobre las apófisis espinosas de las últimas vértebras dorsales (octava a la duodécima) y en la extremidad anterior de la undécima costilla derecha (punto de Binet).

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

El cuadro clínico y el examen físico orientan el diagnóstico, pero son los estudios imagenológicos los que lo confirman.

En la actualidad, el ultrasonido de las vías biliares es el primer examen complementario que el médico debe indicar ante la sospecha de cualquier afección de esta, sea calculosa o no, por sus múltiples.

Otros medios imagenológicos, como el estudio radiológico simple y los contrastados como colecistografía oral y colescistocolangiografía (prueba de Graham y Cole), si bien son útiles para el diagnóstico, han perdido vigencia ante todas las ventajas que ofrece el ultrasonido.

En cuanto al drenaje biliar, ya no se usa con fines diagnósticos de litiasis biliar luego del advenimiento del ultrasonido, pero es útil para el estudio macroscópico y microscópico de los tres tipos de bilis (A, B y C) que se extraen con su empleo; además, tiene un inestimable valor para detectar parásitos en la zona biliopancreática.

Diagnóstico diferencial

En el terreno estrictamente clínico, hay que diferenciar la colecistitis calculosa de una serie de afecciones con las que puede confundirse:

- *Ulcus* gastroduodenal: es más frecuente en los hombres, el dolor tiene ritmo y periodicidad, y se acompaña generalmente de acidez.
- Pancreatitis crónica: en ocasiones coexiste con la litiasis biliar y se detecta por la insuficiencia secretora del páncreas; se acompaña de diarreas, esteatorrea y dolor en barra, que se irradia al hipocondrio izquierdo.
- Colitis crónica: se conoce por el dolor en crisis que recorre todo el abdomen, el estreñimiento interrumpido por diarreas mucosas y por los puntos dolorosos a lo largo del colon.
- Carcinoma del ángulo hepático del colon: orientan al diagnóstico la pérdida de peso, la anemia y las crisis dolorosas abdominales, que a veces van seguidas de diarreas.
- Afecciones del riñón derecho (litiasis, ptosis, pielonefritis): se reconocen por el dolor lumbar y los fenómenos urinarios

En cuanto al diagnóstico diferencial del cólico hepático, se plantean nuevos problemas todavía más delicados, puesto que las afecciones que entran en juego en tales circunstancias exigen una solución urgente:

– Perforación de una úlcera gastroduodenal: los antecedentes del paciente, el dolor brusco en el epigastrio (dolor en puñalada), la contractura abdominal (vientre en tabla), el timpanismo en la región hepática (signo de Jaubert) y la radiografía de abdomen simple que muestra un neumoperitoneo, establecen el diagnóstico de perforación.
– Apendicitis aguda subhepática: el dolor de comienzo en el epigastrio irradiado a la fosa ilíaca derecha, la taquicardia y la ausencia de antecedentes biliares, ayudan al diagnóstico.
– Cólico nefrítico derecho: el dolor es lumbar y se irradia a los genitales, con síntomas urinarios y en ocasiones íleo paralítico.
– Pancreatitis aguda: se caracteriza por un dolor irradiado a la izquierda, estado de colapso vascular periférico y el vientre distendido. Los análisis de laboratorio sobre los fermentos pancreáticos son elementos decisivos.
– Hepatitis aguda: en este caso hay hepatomegalia, íctero y aumento de las transaminasas.
– Neumonía de la base derecha: el dolor durante la inspiración, los datos estetoacústicos y el estudio radiológico ayudan al diagnóstico.
– Infarto de miocardio: además del dolor, existe caída tensional, sudoración y alteraciones electrocardiográficas.
– Colecistitis aguda.

Evolución y complicaciones

Aunque se ha repetido que la colecistitis calculosa puede evolucionar de una manera casi latente y no es extraño encontrar en las autopsias de ancianos, vesículas repletas de cálculos que no dieron manifestaciones durante la vida, no debe inferirse de esto que la enfermedad se desarrolla sin repercutir sobre el organismo y que no sea capaz de conducir a serias complicaciones. Por el contrario, las provoca, y a veces muy graves. Estas pueden ser agudas y crónicas, principalmente teniendo en cuenta su modo de aparición y la conducta terapéutica posterior.

Complicaciones agudas

Colecistitis aguda y sus consecuencias: empiema, gangrena, perforación, peritonitis sin perforación e íleo biliar; todas son tributarias de tratamiento quirúrgico urgente.

Complicaciones crónicas

Aparece hidrocolecisto, vesícula escleroatrófica, fístulas biliares externa e interna, odditis, litiasis coledociana con su clásica tríada de Villard (dolor, íctero y fiebre), colangitis, abscesos hepáticos múltiples, cirrosis biliar y el cáncer vesicular, que en todas las estadísticas se reporta asociado a la litiasis, por lo menos en el 80 % de los casos.

Tratamiento

El tratamiento de la colecistitis crónica calculosa está encaminado a prevenir las complicaciones de la litiasis y se han utilizado tres alternativas: quirúrgica, farmacológica y litotripsia extracorpórea.

La primera es la preferida, pues elimina los cálculos y la vesícula patológica. La colecistectomía laparoscópica es el método de elección en la mayoría de los pacientes propuestos para una cirugía electiva. Ofrece múltiples ventajas: estética, menos dolorosa, corta estadía, menor costo y rápida reintegración social, esto ha posibilitado que supere a la colecistectomía convencional limitándose esta última a casos seleccionados.

Las otras dos alternativas terapéuticas tienen como inconveniente que dejan la vesícula patológica, por lo que el porcentaje de recidivas de los cálculos es alto.

La farmacología se basa en reducir la relación colesterol/sales biliares hasta el punto en que la bilis no esté saturada de colesterol. En estas condiciones, los cálculos de colesterol se van disolviendo lentamente (1 mm/mes a 2 mm/mes), hasta que el tamaño permite su expulsión. Quizá no más del 10% de los pacientes con colelitiasis sintomática son candidatos para este tratamiento por que implica estas condicionantes:
– El tratamiento es efectivo solo en cálculos de colesterol (el 80 % de los casos), pero no lo es en cálculos de pigmentos biliares. Su eficacia disminuye mucho si el cálculo está calcificado.
– La vesícula debe ser funcional y las vías biliares no deben estar obstruidas.
– El tiempo de disolución es proporcional al tamaño del cálculo.

Se utilizan como medicamentos dos ácidos biliares: el quenodesoxicólico y el ursodesoxicólico. Como los efectos secundarios del primero son superiores (diarreas dependientes de dosis, elevación de transaminasas e hipercolesterolemia), se prefiere actualmente la monoterapia con el segundo (10 mg/kg/día a 13 mg/kg/día) o bien un tratamiento combinado de ambos ácidos (5mg/kg/día de cada uno). Con este método, el 50 % de los pacientes vuelve a tener cálculos a los 5 años.

La litotripsia extracorpórea, desarrollada por el alemán Dornier en la década de los 80 del siglo xx, se basa en la fragmentación de los cálculos biliares por las ondas de choque emanadas de un litotriptor; combinada con tratamiento médico litolítico, es innocua y eficaz en pacientes con cálculos vesiculares cuidadosamente seleccionados (cálculos únicos radiotransparentes, menores de 2 cm, en una vesícula con contractilidad adecuada), en raras ocasiones se utiliza actualmente, debido al creciente empleo de la colecistectomía laparoscópica como método de elección en el tratamiento de la colelitiasis sintomática.

Colecistitis crónica no calculosa

Anatómica, bacteriológica e histológicamente, esta colecistitis es igual a la calculosa.

En su etiología se han señalado trastornos motores, factores infecciosos, toxicoquímicos, alérgicos y metabólicos.

Su cuadro clínico es similar al de la forma litiásica, con la variante de provocar más síntomas dispépticos que cólicos.

El diagnóstico se hace por medio del ultrasonido, la colecistografía oral y el drenaje biliar.

Su tratamiento está en dependencia de la sintomatología. Los pacientes con dispepsia e intolerancia a los alimentos, pero sin dolor, son tratados con medidas higienodietéticas, coleréticos y colagogos, así como con sedantes y tranquilizantes, al igual que cualquier otro factor patogénico existente.

Ahora bien, los pacientes con dolor en el epigastrio e hipocondrio derecho recurrente, con características de cólico biliar muy sugestivo de ser secundario a disfunción vesicular, así como ante el fracaso del tratamiento médico del grupo inicial, deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico (exéresis) de la vesícula, de preferencia por vía laparoscópica.

Colecistitis aguda calculosa

La colecistitis aguda por impacto del cístico, complicación muy frecuente en Cuba, se caracteriza por el enclavamiento de un cálculo en el conducto cístico, lo que determina cambios vasculares en la vesícula, mala irrigación de sus paredes e isquemia, y evolutivamente gangrena y perforación.

Cuadro clínico

A menudo, la colecistitis aguda comienza como un cólico biliar que empeora y se mantiene por más de 5 h.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Puede recogerse el antecedente de haber padecido ataques anteriores que se resolvieron de manera espontánea o con medicación. Progresivamente, el cuadro doloroso se hace más generalizado y afecta todo el cuadrante superior derecho del abdomen, puede irradiarse a la zona interescapular, a la escápula derecha o al hombro. Evolutivamente se hacen evidentes los signos de inflamación peritoneal, como el incremento del dolor con la percusión o al respirar hondo. El cuadro se acompaña de náuseas, anorexia y los vómitos son relativamente frecuentes.

La ictericia es poco común al comienzo de la colecistitis aguda, pero su presencia alerta del estado inflamatorio con repercusión de las vías biliares o la concomitancia de coledocolitiasis. La fiebre es baja, pero no son raros los escalofríos.

Es característica la palpación dolorosa del hipocondrio derecho y en un porcentaje elevado de los pacientes se precisa una vesícula biliar distendida y dolorosa. La inspiración profunda o la tos mientras se está realizando la palpación subcostal en el hipocondrio derecho, suelen aumentar el dolor y detener los movimientos respiratorios (signo de Murphy). Una percusión ligera efectuada sobre la zona subcostal derecha puede provocar un incremento marcado del dolor. Es frecuente que exista reacción peritoneal en el hipocondrio derecho, no así contractura generalizada del abdomen salvo que exista perforación vesicular.

Diagnóstico

El diagnóstico de colecistitis aguda suele basarse en los antecedentes, una anamnesis característica y en la exploración física. La tríada de dolor en hipocondrio derecho de comienzo brusco, fiebre y leucocitosis es muy sugerente.

Lo habitual es detectar una leucocitosis de 10 000 /mm^3 a 15 000/mm^3 con desviación a la izquierda de la fórmula leucocítica. La bilirrubina sérica se eleva ligeramente (menor que 85,5 mmol/L o 5 mg/100 mL) en menos de la mitad de los pacientes, mientras que alrededor del 25 % muestran ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas (generalmente menos de cinco veces el máximo normal).

La gammagrafía de vesícula biliar se realiza con derivados del ácido iminodiacético marcado con Tc^{99m} y Tc^{99m}-dimeti-ácido imino diacético y otros como parabutil-ácido imino diacético, paraisopropil-ácido imino diacético y diisopropil-ácido imino diacético. La falta de visualización de la vesícula en un plazo de 60 min, sugiere obstrucción del cístico y colecistitis aguda por demás. Debe tomarse imágenes tardías ya que en diversas situaciones se puede rellenar después de varias horas. Se considera la prueba más sensible (97 %), pero no se utiliza en Cuba.

La ultrasonografía es la prueba más utilizada en la actualidad para confirmar el diagnóstico de colecistitis aguda: pared engrosada (3 mm a 4mm), signo del doble contorno de pared, vesícula distendida, signo de Murphy ecográfico positivo, edema perivesicular y la presencia de la litiasis enclavada en el cuello son los datos más significativos que aporta el estudio. Es un método de elevada sensibilidad y especificidad, además de acertado, es barato y accesible.

La tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear están indicadas en el diagnóstico diferencial de casos muy seleccionados

La laparoscopia diagnostica puede precisar las características de un proceso inflamatorio vesicular.

Complicaciones

Perforación vesicular

Puede presentarse de forma localizada cuando el proceso está localizado con concurrencia del epiplón mayor para confinar el pus y originar un absceso pericolecístico o una peritonitis localizada. En ocasiones el resto de la cavidad se contamina con la difusión de la bilis o el pus dando lugar a una peritonitis generalizada. La mortalidad alcanza el 15 % a 20%.

Absceso pericolecístico

Consiste en la colección de pus alrededor de la vesícula, proveniente de una perforación de esta o aún sin perforación o ruptura vesicular por diapédesis de los elementos contaminantes a través de la pared vesicular.

Empiema (piocolecisto)

Es la transformación del contenido de la vesícula en pus. Resulta de la invasión, proliferación e incremento de la virulencia de las bacterias que contaminan el contenido de la vesícula, transformándola en una bolsa de pus a tensión.

Gangrena vesicular

Es el estado más avanzado de daño de la pared vesicular y clínicamente el más grave. Ocurre por isquemia de la pared y necrosis localizada o total, con distensión de la vesícula por un contenido empiematoso; que puede contribuir la torsión de la vesícula. Suele presentarse en diabéticos e inmunodeprimidos. En la presencia bacteriana predominan anaerobios y clostridios.

Plastrón vesicular

Es la complicación que ocurre cuando se limita un absceso, tanto por el epiplón como la aposición del intestino con producción de fibrina y membranas fibrinoleucocitarias.

Fistulización

Las fístulas constituyen el 2 % al 3 % de las complicaciones; se originan por la aposición de la vesícula a una víscera hueca vecina cuya pared irrita y al ocurrir la perforación vesicular compromete la pared de la víscera a que está adherida, circunscribiéndose de adherencias peritoneales, las más frecuentes son las colecistoduodenales y las colecistocolónicas, las primeras constituyen el 75 % y las segundas el 15 %.

Existen otras complicaciones como absceso subfrénico, íleo biliar y pancreatitis aguda.

Tratamiento

El tratamiento de elección en casos de colecistitis aguda es quirúrgico. La urgencia está determinada por las características del cuadro clínico donde se prioriza el paciente diabético, las sospecha de empiema, perforación o signos de infección. La colecistectomía videolaparoscópica es la vía de elección en la actualidad, en su defecto se apelara a la cirugía convencional. La colecistectomía con anestesia local se reserva para los pacientes en los que está contraindicada la cirugía y la descompresión de la vesícula resulte inminente.

El tratamiento médico se comienza de inmediato. Consiste en adecuada hidratación, vía oral suspendida, antibióticoterapia, corrección de los desequilibrios hidrominerales, antiinflamatorio y reposo. En algunos pacientes el tratamiento quirúrgico se difiere, pero se continúa con el tratamiento médico con el objetivo de mejorar al paciente en concordancia con la intervención quirúrgica definitiva.

Colecistitis aguda no calculosa

Es una enfermedad rara, pero existe un riesgo especialmente elevado de aparecer asociado a traumatismos o quemaduras graves, en el puerperio de un parto prolongado o en el poso-

ECIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

peratorio de intervenciones importantes, ortopédicas o de otro tipo, que no involucren al árbol biliar. Puede complicar periodos de hiperalimentación parenteral prolongados. Otros factores desencadenantes son las vasculitis, adenocarcinoma obstructivo de la vesícula, diabetes mellitus, torsión de la vesícula, infecciones bacterianas de la vesícula (por leptospira, estreptococos, *Salmonella* o *Vibrio cholerae*), e infestaciones parasitarias vesiculares. También puede ocurrir colecistitis alitiásica en otros procesos generalizados (sarcoidosis, enfermedades cardiovasculares, tuberculosis, sífilis, actinomicosis, entre otros).

Su cuadro clínico, así como su diagnóstico y tratamiento, no difieren de los de la forma aguda litiásica.

eCIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

91

Pancreatitis aguda

Concepto

La pancreatitis aguda es una inflamación aguda del páncreas de causa múltiple, que posee un amplio espectro de gravedad que varía desde un trastorno ligero que responde al tratamiento, hasta uno de gravedad extrema, totalmente refractario.

Su incidencia se encuentra entre 1 por 10 000 y 5 por 10 000 cada año, mientras que su mortalidad global alcanza alrededor del 10 %. Si la enfermedad es de la variedad con necrosis, fallecen entre el 20 % y el 40 % de los pacientes, mientras que si aparecen complicaciones, la mortalidad resulta superior al 50 %.

Etiología

Existen muchos factores capaces de provocar una pancreatitis aguda. Entre las más frecuentes en nuestro medio están las enfermedades de las vías biliares y el alcoholismo, aunque también la provocan causas diversas y a veces desconocidas:

- Obstrucción: litiasis vesicular, ampuloma, tumores pancreáticos, parásitos, anomalías estructurales y esfínter de Oddi hipertenso.
- Toxinas o drogas:
  - Toxinas: alcohol etílico y metílico, veneno de escorpión e insecticidas órgano-fosforados.
  - Drogas (diagnóstico por exclusión): azatioprina, isoniazida, clorotiazida, estrógenos; furosemida, sulfonamida, tetraciclina, pentamidina, ácido valproico, metronidazol, procainamida, 6-mercaptopurina y otras.
- Trauma: traumatismos accidentales, traumatismo perioperatorio, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y manometría del esfínter de Oddi.
- Trastornos metabólicos: hipertrigliceridemia e hipercalcemia.
- Infecciones:
  - Parasitarias: áscaris y clonorchiasis.
  - Virales: rubéola, hepatitis, Coxsackie B, echovirus, adenovirus, citomegalovirus, varicela, virus de Epstein-Barr y sida.
  - Bacterianas: micoplasma, *Campylobacter jejuni*, micobacteria tuberculosis, legionella y leptospira.
- Anormalidades vasculares:
  - Isquemia.
  - Embolia aterosclerótica.
  - Vasculitis: lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa e hipertensión maligna.
  - Misceláneas.
- Úlcera péptica penetrante, enfermedad de Crohn, síndrome de Reye, fibrosis quística, embarazo e hipotermia.
- Factores hereditarios: *Ductus divisum* pancreático y páncreas anular.
- Causas idiopáticas.

Enfermedades de las vías biliares

Las afecciones de las vías biliares se encuentran entre las causas más frecuentes de pancreatitis aguda, fundamentalmente en mujeres. Entre estas se destacan la colelitiasis, la colecistitis y las enfermedades del colédoco.

No se conoce bien el mecanismo a través del que ocurren, aunque se ha insistido en un fenómeno mecánico pasajero en el ámbito de la ampolla de Vater, por los cálculos que emigran. La pancreatitis aguda del tercer trimestre del embarazo se presenta asociada a la litiasis, en el 90 % de los casos.

Alcohol

Esta causa predomina entre los hombres. No se conoce con exactitud el mecanismo de su acción sobre el páncreas, aunque existen varias teorías al respecto.

Se han observado alteraciones de la función pancreática cuando hay una elevación de la concentración sanguínea de alcohol, pero cuando este se administra por vía oral, estimula la producción de ácido clorhídrico, lo que a su vez estimula al páncreas a través del mecanismo colecistoquinina-pancreozimina. La ingestión excesiva de alcohol puede provocar inflamación y edema de la mucosa duodenal y, por consiguiente, obstrucción parcial de la ampolla de Vater. Esta obstrucción parcial sumada a la estimulación continuada del páncreas, puede desencadenar la pancreatitis.

Causas diversas

Existen factores causales cuyo mecanismo no se conoce totalmente. Entre los más frecuentes se encuentran:

- Inflamación pancreática a consecuencia de un proceso sistémico como en casos de parotiditis, fiebre tifoidea, hepatitis viral, mononucleosis infecciosa, leptospirosis, parasitismo (ascaridiasis, hidatidosis), o por reflujo de material infectado hacia el conducto pancreático.
- Factores endocrinos: diabetes mellitus e hiperparatiroidismo.
- Trastornos metabólicos: hemocromatosis, hipercalcemia e hiperlipidemia I, IV, V
- Factores obstructivos: obstrucción del conducto pancreático o de la ampolla de Vater por litiasis, neoplasia o inflamación, poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica o por espasmo, edema o inflamación del esfínter de Oddi.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– La teoría del canal común biliopancreático como causa de la pancreatitis aguda fue sugerida por Opie en 1901. Al existir una obstrucción de la ampolla de Vater, ocurre un reflujo de bilis hacia los conductos pancreáticos, lo que induce la pancreatitis. Otra de las teorías es la regurgitación duodenal en caso de un esfínter de Oddi incompetente.
– Trastornos vasculares: embolia ateromatosa de las arterias intrapancreáticas, enfermedades del tejido conectivo con vasculitis.
– Posoperatoria: de cirugía abdominal, cardiaca o de trasplantes.
– Drogas: pueden mencionarse muchas: azatioprina, L-asparginasa, sulfonamidas, entre otras.
– Otros: tumores pancreáticos y traumatismos.

Causa desconocida

Se sabe que del 10 % al 20 % de los casos de pancreatitis aguda son de causa desconocida.

Fisiopatología

Normalmente las enzimas pancreáticas se segregan en forma inactiva (proenzimas) y se activan en el duodeno por acción de la enteroquinasa intestinal y la tripsina. En la pancreatitis aguda estasa proenzimas se activan de manera precoz en el páncreas por un mecanismo no bien precisado; así, el tripsinógeno se convierte en tripsina a nivel del acini y de los conductos pancreáticos, lo que altera estos conductos, el citoesqueletos de las células acinares y sus sitios de unión intercelular, e inicia la cascada de activación de las enzimas proteolíticas.

Se supone que pequeñas cantidades de tripsina activan las proenzimas de la fosfolipasa A y de la elastasa pancreática, entre otras, y estas enzimas activadas se escapan y penetran en el parénquima del órgano y los tejidos circundantes, por ruptura de la barrera epitelial de los conductos pancreáticos. Esto provoca una irritación química por autodigestión, con inflamación, edema e ingurgitación vascular del páncreas.

Esta respuesta inflamatoria puede ser medida por medio de las proteínas asociadas a la pancreatitis (I, II y III), y se acompaña de la activación del complemento y de la cascada de la coagulación, que no solo contribuye a la respuesta inflamatoria local, sino que, además, en casos severos liberan sustancias vasoactivas tales como bradikinina, prostaglandinas y péptidos, que provocan efectos sistémicos.

Al mismo tiempo se altera la microcirculación pancreática, lo que ocasiona apelotonamiento eritrocitario (*sludge*), hemaglutinación, incremento local de tromboxano y radicales libres del oxígeno, reducción de los niveles de óxido nítrico y aumento de la permeabilidad capilar, así como acumulación de neutrófilos; lo que ocasiona la lesión hística, pérdida de líquido hacia el espacio intersticial y edema. Sus resultados son inflamación, edema, isquemia, trombosis, hemorragia y necrosis.

El proceso local se extiende a los espacios peripancreáticos con liberación de factores tóxicos a la cavidad peritoneal y hacia la vía sistémica, lo que causa las complicaciones a distancia que están mediadas por vasodilatación capilar, aumento del flujo sanguíneo, liberación de enzimas, radicales libres del oxígeno, citoquinas, factor de necrosis tumoral α y sustancias vasotóxicas, que provocan el *shock*, el síndrome de distress respiratorio agudo y la disfunción múltiple de órganos, tan frecuentes en las formas graves de esta enfermedad.

Anatomía patológica

Macroscópicamente

Las principales características son las áreas de destrucción proteolítica del parénquima que tienen un color gris blanquecino, hemorragias y zonas blancas (como yeso) de necrosis adiposa. En la etapa inicial el edema suele provocar aumento del volumen y de la consistencia pancreática. Con el transcurso del tiempo, en los casos típicos, el páncreas adquiere un aspecto abigarrado (como un mapa), con zonas hemorrágicas y áreas de reblandecimiento necrótico que alternan con focos de necrosis adiposa. En un caso específico puede predominar cualquiera de los tres componentes.

Microscópicamente

Las alteraciones básicas son la destrucción proteolítica del tejido pancreático, necrosis de los vasos sanguíneos con hemorragias, necrosis del tejido adiposo por enzimas lipolíticas y reacción inflamatoria. La extensión y el predominio de cada una de estas alteraciones dependen de la gravedad del proceso y su duración. En etapa muy temprana de la enfermedad solo se aprecia edema intersticial.

La alteración histológica más característica consiste en focos de necrosis en el tejido adiposo del estroma, en el peripancreático y en los depósitos de la cavidad abdominal. También ocurren otros cambios como la presencia en la cavidad abdominal de un líquido seroso algo turbio y de color parduzco, en el que es posible identificar glóbulos oleosos (líquido en "caldo de pollo"). Secundariamente suele sobrevenir una infección bacteriana que provoca una peritonitis supurada.

La fase inicial conocida como *pancreatitis aguda edematosa*, se caracteriza por la necrosis grasa y el edema intersticial, pero no por necrosis pancreática. En los casos más severos conocidos como *pancreatitis aguda hemorrágica o necrotizante*, existe necrosis y hemorragia parenquimatosa, así como alteraciones de las funciones exocrina y endocrina del páncreas.

Cuadro clínico

Entre los antecedentes del paciente tienen valor los del alcoholismo, litiasis biliar, obesidad y la presencia del cuadro luego de la ingestión de una comida abundante, ya que el páncreas está en su mayor actividad 2 h después de ingerir alimentos.

El dolor constituye el síntoma más sobresaliente y se debe a la distensión de la cápsula pancreática por el proceso inflamatorio, la peritonitis y la irritación química. A veces es posible palpar una tumoración en la parte alta del abdomen. En otros casos se ha observado ictericia durante el episodio agudo, principalmente en los pacientes con afecciones concomitantes de las vías biliares. Aunque de manera tardía, es posible encontrar el signo de Halstead, que son manchas cianóticas más frecuentes en la región lumbar, debidas a la acción del jugo pancreático sobre el tejido celular subcutáneo; así como el llamado *signo de Cullen-Turner*, que consiste en manchas amarillentas alrededor del ombligo consecutivas a la transformación de la hemoglobina derramada en la cavidad peritoneal. Estos signos se presentan en el 1 % a 3 % de los casos y después de 48 h del inicio de los síntomas.

Clasificación clínica

– Pancreatitis aguda leve: evoluciona con mínima disfunción orgánica y buena recuperación. Se relaciona con menos de tres criterios de Ranson o menos de ocho puntos en el APACHE II.
– Pancreatitis aguda severa: está asociada a insuficiencia orgánica o complicaciones locales. Se relaciona con tres o más criterios de Ranson u ocho o más puntos en el APACHE II.

Definiciones

Para la utilización de una terminología común se recomienda la clasificación de Atlanta 1992, en la que se desestima el uso de términos como flemón o pancreatitis hemorrágica:

Prohibida su reproducción

- Pancreatitis intersticial aguda.
- Pancreatitis necrotizante:
  - Necrosis estéril.
  - Necrosis infectada.
- Colección líquida peripancreática:
  - Estéril.
  - Infectada.
- Seudoquiste pancreático:
  - Estéril.
- Absceso pancreático.

Se recomienda el uso de estas definiciones:

- Pancreatitis aguda leve: proceso inflamatorio pancreático agudo en que el hallazgo patológico fundamental es el edema intersticial de la glándula y existe mínima repercusión sistémica.
- Pancreatitis aguda grave: es la que se asocia a fallas orgánicas sistémicas o de complicaciones locales como necrosis, seudoquiste o absceso. Generalmente es consecuencia de la existencia de necrosis pancreática, aunque ocasionalmente la pancreatitis edematosa puede presentar evidencias de gravedad.
- Necrosis: zonas localizadas o difusas de tejido pancreático no viable que, generalmente se asocian a necrosis grasa peripancreática. En la tomografía se aprecian como zonas con densidad menor que la del tejido normal, pero mayor que la densidad líquida, y que no incrementan su densidad con el medio de contraste.
- Colecciones líquidas agudas: colecciones de densidad líquida que carecen de pared y se presentan precozmente en el páncreas o cerca de este.
- Seudoquiste: formación de densidad líquida caracterizada por la existencia de una pared de tejido fibroso o de granulación que aparece no antes de las cuatro semanas desde el inicio de la pancreatitis.
- Absceso pancreático: colección circunscrita de pus, en el páncreas o su vecindad, que aparece como consecuencia de una pancreatitis aguda y contiene escaso tejido necrótico en su interior.

Exámenes complementarios

Amilasa sérica

Sus valores normales dependen del método de laboratorio empleado. En el sistema internacional es de hasta 220 U. Se eleva en la fase temprana del proceso, en las primeras 2 h a 12 h. En la pancreatitis aguda no complicada se normaliza entre el segundo y quinto día, sin que exista relación entre la gravedad del proceso y sus valores. La persistencia de cifras elevadas de amilasa sérica debe hacer sospechar el diagnóstico de seudoquiste pancreático o de macroamilasemia.

La lipemia puede interferir con la determinación de amilasa y la destrucción acinar total dar valores normales de esta durante la pancreatitis aguda.

Normalmente, el 60 % de la amilasa sérica es salivar y el resto pancreática, pero la determinación de sus isoenzimas no resulta superior a la lipasa sérica como ayuda para el diagnóstico.

Amilasa urinaria

Aparece un aumento en la concentración de la amilasa urinaria que persiste hasta 24 h después de su normalización en la sangre. Sus valores normales dependen del método de determinación empleado. En el método internacional es hasta 1 200 U.

La relación de aclaramiento amilasa/creatinina se ha utilizado para mejorar la especificidad diagnóstica. Se calcula de esta forma:

$$\frac{\text{Aclaramiento amilasa}}{\text{Creatinina}} = \frac{\text{Amilasa en orina}}{\text{Amilasa en el suero}} \cdot \frac{\text{Creatinina en suero}}{\text{Creatinina en orina}}$$

Su valor normal es del 1 % a 4 % y se considera anormal cuando es superior al 6 %. Tampoco resulta superior a la lipasa sérica para el diagnóstico.

Lipasa sérica

Generalmente se eleva después de la amilasa, persiste un mayor tiempo alta y es más específica que esta. Sus valores normales dependen del método diagnóstico empleado. En el método internacional es hasta 190 U. Cuando se mantiene elevada más de 10 días, hay que sospechar una necrosis pancreática con inflamación persistente o una complicación, como el seudoquiste.

Tripsina y ribonucleasa sérica

La única fuente de tripsina en el organismo es el páncreas, por lo que su incremento en la sangre contribuye al diagnóstico de pancreatitis aguda. Su aumento en la sangre es indicativo de necrosis pancreática.

Hemograma

El número de leucocitos suele estar elevado, entre $10 \cdot 10^9$/L y $30 \cdot 10^9$/L (10 000/mm^3 a 30 000/mm^3). La hemoglobina y el hematocrito pueden estar disminuidos cuando hay hemorragia en la cavidad peritoneal.

Urea sanguínea

Se eleva en los casos graves cuando hay *shock* y oliguria.

Calcio sérico

Generalmente hay una disminución del calcio entre el día tres y el 15 de la enfermedad. Sus cifras reflejan el grado de extensión de la necrosis, ya que la hipocalcemia se debe a la movilización del calcio de la sangre, que se combina con los ácidos grasos formados por la hidrólisis de la grasa en el páncreas. Cifras por debajo de 8 mg% (0,19 mmol/L) tienen mal pronóstico.

Glucemia

A veces hay una hiperglucemia transitoria.

Bilirrubina

En ocasiones se encuentra ligeramente elevada, entre 20 µmol/L y 40 µmol/L.

Potasio

Es frecuente una hipocaliemia relacionada con la alcalosis, la administración de solución salina y la pérdida de jugo gástrico por los vómitos o por la aspiración.

Radiología

Aunque no existen signos radiológicos patognomónicos de pancreatitis aguda, en ocasiones aparecen algunas anormalidades que sugieren el diagnóstico. En la radiografía simple de tórax, la presencia de atelectasias laminares, de infiltrados basales, la elevación de los hemidiafragmas, la existencia de derrame pericárdico o pleural izquierdo y de edema pulmonar, contribuyen al diagnóstico.

La radiografía simple de abdomen no contribuye al diagnóstico de pancreatitis aguda, aunque ayuda en el diagnóstico diferencial con la perforación de víscera hueca y la obstrucción intestinal.

Puede mostrar un íleo paralítico localizado en el yeyuno (asa centinela) o generalizado con niveles hidroaéreos, distensión duodenal con niveles hidroaéreos, borramiento del margen del psoas izquierdo, burbujas de aire extraluminales peripancreáticas, calcificaciones o seudoquistes pancreáticos; mientras que el estudio de estómago y duodeno (actualmente sustituido por el ultrasonido y la tomografía axial computarizada), deja ver en ocasiones un desplazamiento del estómago, dilatación del asa duodenal, agrandamiento del marco duodenal o acumulación y estasis del bario en las partes inferiores del duodeno, lo que se debe al aumento de volumen de la cabeza del páncreas. También es posible observar el signo del colon interrumpido que representa la distensión del colon transverso con el colapso del descendente.

Ultrasonido y tomografía axial

Constituyen los métodos más precisos para el diagnóstico, capaces de brindar información en cuanto a la existencia de edema, inflamación del tejido pancreático y de lesiones concomitantes.

Se recomienda que a los pacientes con pancreatitis aguda grave se les realice una tomografía computarizada de abdomen con medio de contraste, entre el tercer y décimo día de evolución, para determinar el grado de inflamación peripancreática, valorar colecciones y determinar la existencia, localización y extensión de la necrosis. El uso de contraste es fundamental para el diagnóstico de necrosis y colecciones líquidas, y aunque se ha cuestionado que puede complicar la evolución de la pancreatitis, un estudio reciente ha comprobado que no agrava su evolución.

Resonancia magnética nuclear

Es muy importante en el diagnóstico de las alteraciones locales del páncreas y sus complicaciones requiere de evaluación, sin embargo, su alta resolución avala su utilidad.

Laparoscopia

Demuestra las lesiones redondeadas de citoesteatonecrosis de tamaño variable, blanco amarillentas, poco prominentes y con un halo rojizo, que se observan en el epiplón mayor y en el peritoneo parietal y visceral. También se detecta el epiplón vascularizado con rechazamiento hacia delante, hematomas en el peritoneo parietal, exudado serofibrinoso y dilatación del estómago y asas intestinales. En la forma con hemorragias se encuentra a veces sangre libre en la cavidad abdominal.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Debe plantearse el diagnóstico de pancreatitis aguda ante todo paciente que presente dolor en región epigástrica o umbilical, con irradiación hacia los flancos derecho e izquierdo, acompañado de vómitos (en sus formas leves), así como de íctero, cianosis, piel fría, hipotensión arterial y en ocasiones *shock* (en sus formas más graves), temperatura de 38 °C y a veces una masa tumoral en región epigástrica o umbilical.

Los exámenes de laboratorio, especialmente la amilasa y la lipasa séricas, la imagenología y la laparoscopia confirman el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Generalmente se realiza con estas enfermedades:

- Úlcera péptica perforada.
- Apendicitis aguda.
- Oclusión intestinal.
- Trombosis mesentérica.
- Colecistitis aguda.
- Cólico nefrítico izquierdo.
- Crisis gástrica de la Tabes.
- Embarazo extrauterino roto.

Pronóstico

Se han utilizado múltiples criterios para tratar de precisar si los pacientes tienen una forma grave o no de esta afección. Es por esto que se han empleado:

- Las manifestaciones clínicas y los resultados de los exámenes complementarios.
- El aspecto del páncreas en la tomografía axial computarizada.
- La presencia de enfermedades asociadas.
- La respuesta inflamatoria sistémica.

Entre los predictores individuales de pancreatitis aguda grave, debe incluirse la obesidad con índice de masa corporal (IMC = peso (kg)/[talla (m)]^2) superior a 30 kg/m^2.

El aspecto y el volumen del líquido obtenido por lavado peritoneal se relacionan con el nivel de gravedad del paciente portador de esta enfermedad. Si es de color pajizo u oscuro, o su cantidad es superior a 20 mL, el pronóstico es el de una pancreatitis aguda grave.

También entre los de este primer grupo se encuentran los criterios pronóstico emitidos por Ranson y Glasgow (Tablas 91.1 y 91.2) que muestran la mortalidad pronosticada (Tabla 91.3). En general, la clasificación clínica es poco confiable y falla en cerca del 50 % de los casos. La escala de Ranson tiene un bajo valor predictivo. Su mejor indicador es el que traduce fallas orgánicas: insuficiencia renal o respiratoria, estado de choque y la edad. Nueve criterios adaptados de Ranson, conocidos como criterios de Glasgow o Score Imrie, fueron adoptados como indicador pronóstico de gravedad, pero sin embargo, su valor predictivo no es muy elevado.

Tabla 91.1. Criterios pronósticos de Ranson de la pancreatitis aguda (1974)

	Criterio
Al ingreso del paciente	
Edad	> 55 años
Conteo de leucocitos	>16 · 10^9/L
Glucosa	> 11 mmol/L
Transaminasa glutámico-oxalacética	Más de seis veces su valor normal
Deshidrogenasa láctica	Más del doble de su valor normal
A las 48 h del ingreso	
Hematocrito	Disminuye más del 10 %
Urea	Aumenta a más de 5 mg/dL
Ca^{2+}	< 8 mg/dL
Presión parcial de oxígeno arterial	< 60 mmHg
Exceso de base	< –4 mmol/L
Secuestro líquido	> 6 L

Tabla 91.2. Criterios pronósticos de Glasgow o Score Imrie de la pancreatitis aguda (1978)

	Criterio
A las 48 h	
Conteo de leucocitos	>15 · 10^9/L
Glucosa	> 11 mmol/L (sin antecedentes de diabetes mellitus)
Urea sérica	> 96 mg/dL
Presión parcial de oxígeno	< 60 mmHg
Calcio sérico	< 8 mg/dL
Deshidrogenasa láctica	> 600 U/L
Transaminasas glutámico-oxalacética y pirúvica	> 200 U/L
Albúmina sérica	< 3,2 mg/dL

Tabla 91.3. Mortalidad según criterios de Ranson y Glasgow

Factores	Mortalidad
0-2	< 1 %
3-4	15 %
5-6	40 %
> 6	100 %

La escala de predicción APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (Tabla 91.4) y su aplicación al ingreso o en las primeras 48 h, permite diferenciar la pancreatitis aguda leve de la grave. Además, su utilización en cualquier momento de la evolución, es un indicador de gravedad del paciente y del progreso o deterioro de la pancreatitis. Las mediciones que involucra son relativamente simples y se pueden efectuar en la mayoría de los hospitales. Aun en ausencia de laboratorio, los criterios de edad y patologías crónicas y dentro de los criterios fisiológicos agudos, el Glasgow, la temperatura, presión arterial y frecuencias respiratoria y cardiaca, permiten una aproximación a la gravedad.

Escala de coma de Glasgow(ECG): puntuación 15 menos escala real.

A estos 12 parámetros debe añadirse:

- Edad (años): menor que 44: 0; de 45-54: 2; de 55-64: 3; de 65-74: 5; mayor que 75: 6.
- Enfermedades sistémicas coexistentes: insuficiencia orgánica severa o inmunosupresión: 5; cirugía de urgencia: 5; cirugía electiva: 2.

El grado de inflamación peripancreática se refleja clásicamente en los criterios de Balthazar (Tabla 91.5) El mejor valor predictivo se obtiene de la combinación de estos criterios junto con el grado de necrosis.

Entre las técnicas que se han empleado para medir la presencia y el grado de la respuesta inflamatoria y elaborar un pronóstico, se encuentra la determinación de niveles de:

- Fosfolipasa A2.
- Proteína C reactiva: mayor que 150 mg/dL.
- Procalcitonina: mayor que 0,5 ng/mL.
- Proteína asociada a la pancreatitis.
- Factor de necrosis tumoral α.
- Nivel de endotoxinas séricas.
- α-2-macroglobulina.
- α-1-antitripsina.
- Elastasa de polimorfonucleares.
- Péptido de activación del tripsinógeno.

Existen factores de riesgo que afectan la supervivencia en la pancreatitis aguda:

- Falla orgánica:
  - Hipotensión arterial (presión arterial sistólica menor que 90 mmHg) o taquicardia mayor que 130 lat/min.
  - Presión parcial de oxígeno arterial: menor que 60 mmHg.
  - Renal: oliguria menor que 50 mL/h y aumento de la urea o de la creatinina.
  - Sangramiento gastrointestinal.
- Necrosis pancreática.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor que 29 kg/m^2) y edad mayor que 70 años.
- Hemoconcentración (hematocrito mayor que 44 %).
- Proteína C reactiva mayor que 150 mg/L.
- Péptido de activación del tripsinógeno:
  - Más de tres criterios de Ranson (no utilizable hasta las 48 h).
  - APACHE II más de 8 (engorroso).

Complicaciones

Las principales complicaciones de la pancreatitis aguda son:

- Pancreáticas:
  - Necrosis pancreática.
  - Absceso pancreático.
  - Seudoquiste o colección de líquido pancreático.
- Peripancreáticas:
  - Ascitis.
  - Obstrucción de vías biliares.
  - Seudoquiste.
  - Obstrucción intestinal.
- Pulmonares:
  - Hipoxia.
  - Atelectasia.
  - Neumonía.
  - Síndrome de distress respiratorio agudo.
  - Absceso mediastínico
- Cardiovasculares:
  - Hipotensión y *shock*.
  - Derrame pericárdico y taponamiento cardiaco.
  - Arritmias.
- Digestivas:
  - Sangramiento digestivo.
  - Infarto intestinal.

Tabla 91.4. Sistema de puntuación APCHE II (1985)

Parámetros fisiológicos	+4	+3	+3	+3	+3	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (ºC)	≥ 41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130-59	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤ 49
Frecuencia cardiaca (lat/min)	≥ 180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (resp/min)	≥ 50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6- 9	-	≤ 5
Oxigenación (mmHg)									
FiO_2 > 0,5 evalúa $P(A-a)O_2$	≥ 500	350-499	200-349	≤ 200	-	-	-	-	-
FiO_2 < 0,5 evalúa PaO_2	-	-	-	-	> 70	61-70	-	55-60	< 55
pH arterial	≥ 7,7	7,6-7,69	-	7,5-7,59	7,33-7,49	-	7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Sodio sérico (mmol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	≤ 110
Potasio sérico (mmol/L)	≥ 7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	≤ 2,5
Creatinina sérica (mg/dL) (se duplica si está en insuficiencia renal aguda)	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	< 0,6	-	-
Hematocrito (%)	≥ 60	-	50-59,9	46-49,9	30-45,9	-	20-29,9	-	< 20
Conteo de leucocitos (· 10^3/mm)	≥ 40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	< 1

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 91.5. Criterios de Balthazar de la pancreatitis aguda según tomografía axial (1985)

Resultados	Puntuación
1. Hallazgo normal	0
2. Engrosamiento focal o difuso del páncreas	1
3. Inflamación del páncreas y la grasa peripancreática	2
4. Una colección líquida peripancreática	3
5. Dos o más colecciones líquidas o aire endopancreático/peripancreático	4
Si se realiza tomografía axial computarizada contrastada se añaden estas puntuaciones (1990)	
6. Grado de necrosis:	
≤ 30%	2
30,9-50%	4
≥ 50%	6

- Renales:
  - Oliguria.
  - Azotemia.
  - Necrosis tubular aguda.
  - Trombosis de la arteria o la vena renal.
- Metabólicas:
  - Hipocalcemia.
  - Hiperglucemia.
  - Hiperlipemia.
  - Acidosis metabólica.
- Hematológicas:
  - Trombosis vascular.
  - Coagulación intravascular diseminada.
- Neurológicas:
  - Sicosis.
  - Encefalopatía.
  - Retinopatía de Purstcher.
- Periféricas:
  - Necrosis grasa (piel y músculos).
  - Artritis.
  - Síndrome de disfunción múltiple de órganos.

El seudoquiste y el absceso pancreático son complicaciones tardías de la pancreatitis grave con necrosis que se desarrollan entre la tercera y la quinta semanas.

Tratamiento

Los pacientes con pancreatitis aguda grave requieren ser atendidos en centros que cuenten con cirugía, unidad de cuidados intensivos, tomografía axial computarizada, radiología intervencionista y procedimientos endoscópicos permanentes, incluyendo colangiografía endoscópica retrógrada.

Inicialmente se debe confirmar su causa y evaluar la severidad del cuadro, ya que ambos aspectos modifican la terapéutica. La supresión de factores incidentes como el alcohol en el caso de la pancreatitis alcohólica, o la disminución de los niveles de triglicéridos en la secundaria a hiperlipoproteinemia, resultan apropiados.

Tratamiento médico

Anteriormente se trataba de poner el páncreas "en reposo", pero en la actualidad se suministran medicamentos de apoyo que permiten el cese del proceso inflamatorio. Entre estas el alivio del dolor, que si es intenso se trata con meperidina (50 mg a 100 mg cada 4 h a 6 h en bolos o infusión continua) y la metadona, ya que la morfina provoca espasmo del esfínter de Oddi. También puede utilizarse la procaína a razón de 2 g/24 h mediante infusión. La persistencia del dolor indica un proceso inflamatorio progresivo severo. Otros procedimientos invasivos como el bloqueo del plexo celiaco o anestesia epidural, no son necesarios habitualmente.

Hay que corregir los trastornos hidrominerales y acidobásico del paciente, el que no debe recibir alimentos o medicamentos por vía oral. En general, no se debe de realizar la aspiración nasogástrica por sonda en forma rutinaria, a menos que se trate de lograr el alivio sintomático del íleo paralítico presente, o existan náuseas o vómitos que no respondan a la medicación habitual.

El uso de antibióticos profilácticos, de medicamentos que disminuyan la secreción pancreática (atropina, bloqueadores de la secreción H_2, calcitonina, fluorouracilo, glucagón, fluorouracilo, somatostatina y octreotide), así como de agentes que inhiban las proteasas pancreáticas (aprotinina y gabexato), no han demostrado un beneficio que los justifique ni modifican la evolución clínica de la enfermedad. Deben vigilarse y tratarse las complicaciones. Con estas medidas evolucionan en forma satisfactoria el 75 % de los pacientes.

En el caso de una pancreatitis aguda grave, se comienza el tratamiento con alivio del dolor y la reposición del volumen perdido o secuestrado (preferiblemente con solución Ringer o salina fisiológica al 0,9 %), según los principios que se establecieron en el "Capítulo 55. *Shock* hipovolémico". No se recomiendan las soluciones glucosadas. Solo se usa bicarbonato de sodio para el tratamiento de la acidosis metabólica cuando esté alterada la función cardiaca.

Soporte nutricional del paciente con pancreatitis aguda grave

El paciente con pancreatitis aguda grave se trataba con nutrición parenteral total, ya que la nutrición enteral se pensaba que estimulaba al páncreas y agravaba el daño a la glándula. Actualmente se prefiere el uso de la nutrición enteral, siempre que sea una pancreatitis aguda grave sin íleo intestinal severo, que disminuye la permeabilidad intestinal, previene la traslocación bacteriana, disminuye la infección pancreática, suprime la sepsis del catéter de nutrición y resulta más barata. La nutrición enteral disminuye la respuesta de fase aguda, las puntuaciones de los *score* evaluativos, las complicaciones y se utiliza con un costo de un tercio o un quinto de los de la nutrición parenteral total.

La restitución de la vía oral con líquidos hipograsos está indicada cuando la amilasa sérica se normaliza y el dolor disminuye.

Profilaxis antibiótica

La incidencia de infección de la necrosis pancreática está entre el 30 % a 70 %, y se relaciona directamente con la magnitud de la necrosis y, por ende, con la gravedad del cuadro. La infección de la zona necrótica eleva la mortalidad entre cuatro a 15 veces. Las infecciones en general son las responsables del 80 % de las

defunciones. Está demostrado que la profilaxis antibiótica mejora la incidencia de infecciones y la supervivencia, pero solo cuando se usa en casos de pancreatitis aguda grave (no debe usarse en la leve) y cuando se usan antibióticos de amplio espectro y con una buena penetración pancreática.

Según su penetración al páncreas, los antibióticos se pueden dividir en tres grupos:

– Grupo A o de baja penetración: la concentración pancreática no alcanza la concentración inhibitoria mínima de las bacterias presentes. En este grupo se encuentran los aminoglucósidos, la ampicilina y las cefalosporinas de primera generación.
– Grupo B o penetración moderada: la concentración pancreática alcanza la concentración inhibitoria mínima de algunas bacterias. En este grupo se encuentran las cefalosporinas de tercera generación y las penicilinas de amplio espectro.
– Grupo C o de alta penetración: alcanzan concentraciones muy superiores a la concentración inhibitoria mínima de las bacterias sensibles. En este grupo se encuentran las quinolonas, los carbapenémicos y el metronidazol.

Los factores a considerar para la elección del antimicrobiano son el espectro y la penetración, pero también su costo y toxicidad. Se debe recordar que la ceftriaxona puede provocar litiasis biliar, por lo que su uso debe evitarse. Finalmente hay que considerar que, en términos generales, no debe utilizarse en forma profiláctica el antibiótico que sea considerado de elección para el tratamiento de la infección, una vez que ocurre.

También se ha hecho referencia a la técnica de descontaminación selectiva, pero la poca experiencia, la falta de preparaciones antibióticas y antifúngicas por vía oral, y los elevados costos, no la hacen viable incluso en centros con altas tasas de infecciones por gérmenes grampositivos.

Como la mortalidad de la pancreatitis aguda es a expensas de la infecciones, el objetivo general es evitarla, pero no son los antibióticos los únicos métodos para lograrlo. Deben aplicarse medidas como la reanimación precoz e intensiva, con restauración de volumen y apoyo circulatorio si es requerido. Preferiblemente debe lograrse con medidas poco invasivas, de las que las mínimas son el acceso venoso adecuado y un cateterismo urinario. Si el compromiso circulatorio persiste, se debe utilizar un catéter de Swan Ganz para la monitorización y tratamiento adecuado de variables como presiones de llenado, débito cardiaco, transporte y consumo de oxígeno. Las técnicas de asepsia deben ser vigiladas estrictamente para reducir el riesgo de infección de la necrosis o colecciones pancreáticas estériles, precisamente por las puertas de entrada invasivas.

Control de la evolución

Los elementos fundamentales son el tratamiento multidisciplinario y la reevaluación periódica de parámetros clínicos, bioquímicos, bacteriológicos y de imágenes, con el objetivo de detectar complicaciones locales (infección, necrosis o colecciones y complicaciones mecánicas) o a distancia (fallas orgánicas o infección extrapancreática). El seguimiento de la evolución de la respuesta inflamatoria sistémica y el control con la tomografía de abdomen, son necesarios frente a la presencia de deterioro clínico y de laboratorio. En ausencia de complicaciones extrapancreáticas evidentes, son fundamentales para la toma de decisiones; sin embargo, el control seriado de las enzimas pancreáticas no tiene ningún valor para el control de la evolución de la pancreatitis aguda. La mayor parte de las veces las alteraciones locales se resuelven espontáneamente y normalmente no requieren tratamiento específico.

Tratamiento quirúrgico

Los criterios quirúrgicos en la pancreatitis aguda grave son:

– Elementos clínicos:
  - Abdomen agudo.
  - *Shock*.
  - Complicaciones orgánicas persistentes o agravadas a pesar de tratamiento en cuidados intensivos por más de tres días.
  - Sepsis.
– Elementos morfológicos y bacteriológicos:
  - Necrosis intrapancreática extensa (mayor que 50 %).
  - Necrosis pancreática infectada.
  - Necrosis extrapancreática e intrapancreática.
  - Absceso y seudoquiste pancreático.
  - Perforación intestinal y estenosis del colon.

Conducta quirúrgica

– Necrosis pancreática: la necrosis del tejido pancreático ocurre en el 20 % a 30 % de los casos y su infección se debe a traslocación bacteriana a través de la mucosa del colon. La mortalidad es poco usual en pacientes sin necrosis (10 %), mientras que si el tejido necrótico se infecta llega a sobrepasar el 30 %. Esta infección puede sospecharse por la ausencia de mejoría o por el deterioro a pesar del cuidado habitual. Se demuestra por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía. El procedimiento de elección es el desbridamiento del tejido desvitalizado, preservando el tejido pancreático normal. En general, la necrosectomía temprana debe evitarse, mientras que la necrosectomía simple con lavado posoperatorio debe preferirse sobre el *open-packing*, por sus menores complicaciones a pesar de que muestra índices de mortalidad similares.
– Necrosis pancreática infectada: es fatal sin desbridamiento mediante la necrosectomía a las 48 h a 72 h del comienzo de la enfermedad, que puede intentar sustituirse por el drenado transdérmico con sondas y aguja gruesa bajo guía de la tomografía axial computarizada. Se realiza drenaje agresivo de la irrigación del lecho pancreático, lo que conlleva al uso de catéteres de drenaje transgástrico o transduodenal.
– Fístulas pancreáticas: en situaciones agudas requieren drenaje externo.
– Trombosis de la vena esplénica: el tratamiento de elección es la esclerosis de las várices gástricas sangrantes y la esplenectomía.
– Ascitis pancreática: se diagnostica mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que demuestra disrupción ductal. El tratamiento es casi siempre quirúrgico.
– Seudoquistes: los menores de 5 cm de diámetro y sin comunicaciones con el conducto pancreático pueden desaparecer espontáneamente. Los seudoquistes crónicos estériles pueden ser tratados mediante punción aspiradora guiada por tomografía axial computarizada. Los seudoquistes complicados necesitan de tratamiento quirúrgico.
– Absceso pancreático: tratamiento quirúrgico o drenaje mediante sonda guiada por tomografía axial computarizada.
– Obstrucción necrotizante o fistulización del colon: se originan de complicaciones vasculares que afectan más frecuentemente el colon transverso. Se debe considerar ileostomía terminal.
– Hemorragia pancreática: de difícil tratamiento quirúrgico. Es preferible la embolización del vaso hemorrágico por angiografía.

Complicaciones tardías

Después de una pancreatitis aguda puede aparecer durante un periodo de tiempo variable, disfunción exocrina y endocrina, relacionadas con el grado de severidad del episodio y la etiología alcohólica de este. Una pancreatitis aguda alcohólica puede progresar hacia una pancreatitis crónica. Las complicaciones vasculares y gastrointestinales tardías como hemorragias y perforación pueden ser peligrosas.

PROHIBIDA SU VENTA

Tratamiento de la patología biliar concomitante

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con papilotomía y extracción de cálculos del colédoco está indicada en la pancreatitis aguda grave si hay sepsis de origen biliar o ictericia obstructiva. En la pancreatitis aguda grave, la colecistectomía debe posponerse el mayor tiempo posible, sin embargo, frente al deterioro clínico o evidencia de complicaciones locales, debe procederse con la colecistectomía. La elección del tipo de intervención, laparoscópica, abierta o de una colecistostomía percutánea en pacientes con alto riesgo quirúrgico, depende de la evaluación individual y la experiencia del equipo quirúrgico.

Diagnóstico y tratamiento de la infección pancreática

- Se debe tener un alto índice de sospecha de infección pancreática frente a pacientes con pancreatitis aguda grave que presenten aumento del APACHE II, aparición de fiebre, dolor abdominal, íleo, signos de peritonítis, hemocultivo positivo y especialmente la presencia de gas en el retroperitoneo. El método de diagnóstico es la punción percutánea guiada y la confirmación es la presencia de bacterias Gram o de cultivos positivos.
- En pacientes con pancreatitis aguda grave no infectada, se recomienda el tratamiento conservador sobre los procedimientos quirúrgicos.
- En pacientes con necrosis o colecciones infectadas, se recomienda la remoción inmediata de los tejidos infectados, mediante cirugía o drenaje percutáneo.
- El abordaje quirúrgico de la pancreatitis necrotizante infectada es necesario, pero todo parece indicar que se puede hacer con técnicas menos invasivas que ocasionen menos repercusión sobre el estado del paciente. Esta nueva vía de abordaje, como mínimo, puede convertirse en una opción para los pacientes que no toleran una anestesia general y un procedimiento más agresivo.

eCIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

92

Pancreatitis crónica

Concepto

La pancreatitis crónica es la inflamación crónica del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles que conlleva a la pérdida de las funciones glandulares endocrinas (producción de insulina y glucagón) y exocrinas (enzimas digestivas: la lipasa y amilasa, entre otras tan necesarias para la digestión de los alimentos) lo que se manifiesta por un cuadro de dolor abdominal permanente o recurrente con diabetes o malabsorción según la función afectada que predomine.

Epidemiología

La incidencia en países occidentales oscila entre 2 casos/100 000 habitantes/año a 10 casos/100 000 habitantes/año, y su prevalencia de 40 casos/100 000 habitantes/año a 70 casos/100 000 habitantes/año. Un predominio masculino en una relación 3:1.

Etiología

Se conocen distintos factores predisponentes para el desarrollo de pancreatitis crónica. Según la clasificación actual TIGAR-O, se puede resumir que los factores asociados a la pancreatitis son:

- Tóxico-metabólicos (T): incluye las que se relacionan con el consumo de alcohol, cigarro y a la hipercalcemia, hiperlipemia, en la evolución de la insuficiencia renal crónica.
- Idiopáticos (I): de inicio precoz, tardío o tropical.
- Genéticos (G): dominante y recesiva.
- Autoinmunes (A): aislada y síndrome autoinmune.
- Recurrentes (R): posnecrótica, vascular, radioterapia y pancreatitis aguda recurrente.
- Obstructivos (O): traumática, congénita, disfunción del esfínter de Oddi, tumores y quistes periampulares de la pared duodenal.

Tóxico-metabólicos

El alcohol es la causa del 70 % de los casos de pancreatitis crónica. Existe una clara evidencia sobre la capacidad del alcohol para inducir lesión pancreática directa. Los alcohólicos ingieren dietas deficientes en numerosos micronutrientes, especialmente selenio y cinc, lo que puede ser origen de mecanismos celulares de lesión pancreática inducidos por la acción de radicales libres de oxígeno. Además, el alcohol también provoca fenómenos de hipertensión intraductal, disminución del flujo sanguíneo pancreático, toxicidad directa sobre la célula acinar, cambios en la síntesis proteica, incremento de la respuesta inflamatoria y estimulación de la fibrogénesis pancreática.

La pancreatitis crónica asociada a hipercalcemia se ha descrito especialmente en el hiperparatiroidismo. La hipercalcemia es un poderoso estimulante de la secreción pancreática, tanto por acción directa sobre la célula acinar, como a través de mecanismos hormonales como la liberación de colecistoquinina. Además, en el hiperparatiroidismo existe un alto contenido de calcio en el jugo pancreático, con disminución simultánea de los contenidos en volumen y bicarbonato. La consecuencia de todo esto es la aparición de precipitados cálcicos capaces de iniciar un mecanismo fisiopatogénico semejante al discutido para la pancreatitis crónica alcohólica.

Idiopáticos

Del 10 % al 30 % de las pancreatitis reportadas tienen una fuerte asociación con los antígenos de histocompatibilidad HLA clase I (A24 y B8) y clase II (DR17) y son consideradas formalmente como idiopáticas, aunque suele denominarse a estos casos pancreatitis crónica no alcohólica. Este tipo de pancreatitis tiende a presentar las calcificaciones más tardíamente que en la forma alcohólica. Aparece en dos picos de edad, uno hacia los 18 años (inicio temprano asociadas a dolor intenso y cambios morfológicos y funcionales distantes) y otro hacia los 60 años (inicio tardío, indoloras cerca del 50 % con cambios morfológicos y funcionales rápidos).

Genéticos

Distintas mutaciones genéticas (PRSS1, SPINK1, CFTR) se han relacionado con la activación prematura intrapancreática de proteasas o con alteraciones de la función de la proteína CFTR, lo que contribuye por distintas vías al desarrollo de pancreatitis crónica. Se definen dos tipos de trasmisión genéticas, una posibilidad de trasmisión autosómica dominante relacionada con la alteración del tripsinógeno catiónico (codón 29 y 122) SPINK1 y CFTR y una trasmisión autosómica recesiva cuyos genes modificados presentan mutaciones en CFTR y SPINK1 y a nivel del tripsinógeno catiónico (codón 16, 22,23). También se invoca deficiencia de α-1-antitripsina, asociada a estos mecanismos genéticos y fenómenos autoinmunes.

Autoinmunes

Varias enfermedades relacionadas con alteraciones de la inmunidad pueden ir asociadas a pancreatitis crónica (síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y enfermedad inflamatoria intestinal). Las características principales son el aumento de las gammaglobulinas o IgG en suero, presencia de autoanticuerpos, y es de suma importancia la buena respuesta al tratamiento esteroideo.

Recurrentes

Los cambios de reparación provocados tras un episodio de pancreatitis aguda grave o tras episodios de pancreatitis aguda recidivante, pueden conducir a la aparición de fibrosis pancreática, fenómenos obstructivos y de atrofia glandular, con persistencia de fenómenos inflamatorios inducidos por macrófagos y células estrelladas activadas, factores que determinan la progresión hacia la pancreatitis crónica.

Obstructivos

La pancreatitis crónica obstructiva es consecuencia de obstrucciones del conducto pancreático principal, ya sea por tumores, estenosis benignas de la papila, lesiones cicatriciales por traumatismos o seudoquistes. Es rara y evoluciona con atrofia parenquimatosa y fibrosis en los segmentos proximales. Puede ser reversible si la obstrucción es retirada a tiempo. En este tipo de pancreatitis crónica los conductos biliares están intactos.

Anatomía patológica

La pancreatitis crónica se caracteriza por la aparición de un infiltrado inflamatorio crónico, junto con la pérdida del epitelio exocrino y la transdiferenciación de las células acinares en células ductales. Estos cambios regresivos celulares van asociados a la aparición de fibrosis y aumento de estructuras nerviosas. El estadio final se caracteriza por aparición de calcificaciones, tanto en el conducto principal como en las áreas de fibrosis, y atrofia glandular. Desde el punto de vista anatomopatológico se distinguen dos tipos principales de pancreatitis crónica: una que se puede denominar común, cuya causa primordial es la ingesta de alcohol, y otra de origen obstructivo, en la que no existen lesiones ductales iniciales.

Cuadro clínico

El dolor es el síntoma más frecuente y aparece luego de ingestión copiosa de alimentos ricos en grasas, puede ser intenso, y es referido en ocasiones como taladrante, profundo o penetrante, y a menudo asociado a náuseas y vómitos, por lo que algunos pacientes evitan comer, lo que explica la pérdida de peso, inicialmente puede localizarse en el epigastrio, hemiabdomen superior e irradiarse a la espalda, en cinturón, en otras oportunidades se irradia a hipocondrio y fosa lumbar izquierda obteniendo alivio con las posiciones de sentado inclinado hacia delante, genupectoral yaciendo sobre un lado o de cuclillas con las rodillas apretadas contra el tórax, adoptando la posición fetal y puede desaparecer en los alcohólicos, paradójicamente con la ingestión de alcohol para luego reaparecer con mayor intensidad entre 24 h a 48 h más tarde, el tiempo de duración es variable y a medida que se va deteriorando la glándula se vuelve menos fuerte y de más corta duración.

La evolución del dolor es caprichosa, por lo que se han diferenciado dos tipos: dolor tipo A con episodios de dolor agudo separados por periodos indoloros y dolor tipo B caracterizado por dolor persistente por periodos prolongados o dolor recurrente con periodos libres de dolor. En la mayoría de los casos este síntoma se agota con la evolución de la enfermedad, no obstante, en otros empeora o se estabiliza.

Otro de los elementos clásicos del cuadro clínico es la esteatorrea; caracterizada por heces amarillentas, espumosas, aspecto untoso (aceitoso), que flotan en el agua, aparecen cuando se ha afectado aproximadamente el 90 % del parénquima glandular, es una expresión del deterioro de la función exocrina. Cuando el detrimento es leve o moderado puede pasar clínicamente inadvertida mientras que en los casos graves la excreción de grasas en heces sobrepasa los 20 g en 24 h y aparecen, además de las diarreas, pérdida de peso y manifestaciones debidas a la falta de absorción de las vitaminas liposolubles que conlleva a trastornos de la coagulación manifestándose por equimosis y hemorragias ante traumatismos pequeños.

Entre el 28 % y 40 % de los pacientes con pancreatitis crónica, específicamente los que tienen más de cinco años de evolución, presentan un síndrome hiperglucémico, sin embargo, la presencia de complicaciones propias de diabetes no son observadas en estos, así la presencia de neuropatía, que es bastante usual, se atribuye al alcoholismo, no son observadas con frecuencia ni la cetoacidosis ni otras complicaciones comunes a la diabetes de otras causas como la retinopatía, nefropatía y vasculopatía periférica.

Puede evidenciarse ictericia y colestasis relacionadas a afectación de la porción distal del colédoco por inflamación, compresión por seudoquistes, presencia de exudados o por la pancreatitis crónica calcificante que afecta la cabeza del páncreas, con la consiguiente elevación de la fosfatasa alcalina por más de cuatro semanas, que puede deberse también a hepatitis alcohólica o esteatohepatitis concomitante. También son posibles otros hallazgos al examen físico como la presencia de una masa palpable en los casos que concomitan con seudoquistes pancreáticos y fiebre ligera en casos de agudización.

Formas clínicas de presentación

- Típica: dolor, esteatorrea, pérdida de peso y diabetes. No es la forma más habitual.
- Dolor abdominal crónico sin relación con la ingesta.
- Diarrea crónica o forma de maldigestión con esteatorrea o diabetes mellitus sin dolor. Es la forma más frecuente en la edad avanzada.
- Dispepsia con endoscopia normal que no cede con el tratamiento convencional.
- Hallazgo de un agrandamiento pancreático o masa pancreática en un estudio por imagen
- Debut con una complicación, como los seudoquistes, sangrado digestivo alto por hipertensión portal secundaria a trombosis mesentérica, esplénica o portal, colestasis, entre otras.

Exámenes complementarios

Pruebas de función pancreática

Directas

La prueba de estimulación de la secretina-pancreocimina/ceruleina es una de las pruebas de mayor uso para el estudio de las pancreatitis crónicas, debe llevarse a cabo una intubación duodenal con el objetivo de coleccionar el jugo pancreático basal y una vez administrada una dosis de secretina de 1 U/kg de peso, por vía intravenosa, se lleva a cabo una nueva medición de los volúmenes obtenidos, así como de la concentración de bicarbonato, sodio y enzimas en el mismo, un volumen inferior a 2 mL/kg de peso en 90 min con una concentración de bicarbonato menor de 90 mEq/L puede corresponder a una insuficiencia pancreática.

Indirectas

- Determinación de pancreatolauril en suero optimizado: se considera normal si el pico de concentración durante 4 h es mayor que 4,5 ng/mL; se considera anormal valores entre 2 ng/mL, 5 ng/mL y 4,5 ng/mL (disminución moderada de la función pancreática) y grave por debajo de 2,5 ng/mL.
- Cuantificación de elastasa: la determinación de esta enzima en heces es útil, puede aparecer alterada incluso en las etapas iniciales. Una cuantificación de elastasa fecal en concentraciones menor que 200 ng/g de heces, indicativa de pancreatitis crónica en pacientes con sospecha clínica de esta enfermedad.

- Grasa fecal en 24 h (Van de Kamer): observar más de 7 g de grasa en heces después de una comida rica en grasa, afirma la presencia de esteatorrea.
- Determinación de la concentración de tripsina sérica: es de valor cuando se presentan cifras inferiores a 20 mg/dL.
- Determinación de nitrógeno fecal: aumentada por déficit de enzimas proteolíticas.

Otras pruebas

En la sospecha del síndrome de malabsorción que acompaña esta enfermedad, es de gran ayuda la prueba del aliento que emplea triglicéridos marcados con carbono 13 (C 13) debido a su fácil realización, elevada eficiencia diagnóstica y gran aplicación práctica:

Glucemia

Puede elevarse por los ataques repetidos con lesión severa de los islotes, la hiperglucemia provocada puede mostrar una curva plana.

Amilasa sérica y en orina

Se pueden elevar en las crisis de agudización y luego volver a la normalidad, en algunos casos avanzados hay disminución de esta enzima.

Lipasa sérica

Se han detectado concentraciones bajas de esta enzima.

Calcio sérico

Se ha demostrado hipocalcemia en casos de crisis de agudización.

Estudios imagenológicos

Radiografía simple abdominal en tres proyecciones, anteroposterior, lateral y oblicua

En casos de pancreatitis crónica con calcificaciones evidentes, puede ofrecer el diagnóstico, si bien lo habitual es tener que acudir a otras exploraciones más sofisticadas.

Ecografía abdominal

Aporta el 70 % de positividad, pone de manifiesto la dilatación de los conductos biliares, colecciones líquidas, calcificaciones, esta técnica se ve limitada por la situación retroperitoneal de la glándula, depende de la llamada ventana acústica, puede ayudar a la toma de muestra de biopsia por aspiración. La endosonografía permite detectar lesiones incipientes.

Tomografía computarizada

Aporta datos similares a los estudios ecográficos, pero con los inconvenientes de un costo elevado, junto a la mayor tasa de radiaciones y la necesidad de administrar contraste, no obstante, respecto a esta ofrece algunas grandes ventajas como alta capacidad en el despistaje de lesiones pancreáticas y peripancreáticas, ausencia de exploraciones negativas técnicamente y alta sensibilidad para calcificaciones. Su utilidad es mayor en la detección de las complicaciones de la enfermedad.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Permite determinar los cambios en el calibre del conducto pancreático principal y de sus ramas, así como del conducto biliar, defectos intraductales debidos a cálculos y quistes o cúmulos de líquidos comunicados con los conductos. Su mayor problema es que se trata de una prueba invasiva, no exenta de riesgos, cuya mayor importancia es terapéutica ante diversas complicaciones de pancreatitis crónica.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética

Tiene una eficacia muy elevada para el estudio del sistema ductal pancreático, la que se incrementa al realizar un estudio pancreático basal y tras inyección intravenosa de secretina (S-colangiopancreatografía por resonancia magnética), la sensibilidad de la S-colangiopancreatografía por resonancia magnética para el diagnóstico de pancreatitis crónica es cercana al 90 %, lo que permite disponer de información indirecta de la capacidad funcional del páncreas exocrino mediante la evaluación del volumen de secreción. Es una técnica no invasiva que permite evaluar los segmentos proximales a una obstrucción total del conducto pancreático.

Resonancia magnética

Aporta datos similares a la tomografía, además, permite evaluar el grado de fibrosis parenquimatosa a través del estudio dinámico de la intensidad de la señal pancreática tras la inyección intravenosa de gadolinio, donde una intensidad de señal pancreática tras la administración de gadolinio superior a 1,7 en la fase arterial comparada con la basal, o un pico retrasado de realce tras la inyección de gadolinio, presenta una sensibilidad próxima al 80 % para el diagnóstico de pancreatitis crónica precoz.

Ultrasonografía endoscópica

Permite estudiar el parénquima pancreático, así como los conductos intrapancreáticos, con una sensibilidad alta para los cambios precoces de la pancreatitis crónica, además, de permitir realizar punción aspiración del parénquima pancreático para su estudio histológico, especialmente para el estudio de masas, así como de pancreatitis autoinmune. Es la técnica más rentable en el diagnóstico de las lesiones de pancreatitis crónica, más precoces.

Es importante tener en cuenta que la relación entre pruebas funcionales y morfológicas no es siempre directa. Por esto no deben considerarse métodos alternativos, sino complementarios.

Diagnóstico

El diagnóstico de pancreatitis crónica se basa en la presencia de elementos como la presencia de dolor abdominal recurrente en epigastrio irradiado a ambos hipocondrios (dolor en barra), náuseas, vómitos, presencia de grasas en las heces, antecedentes de alcoholismo, asociado a datos de laboratorio como cifras de glucemia elevada sin antecedentes familiares de diabetes, elevación de enzimas pancreáticas, lo que puede ser corroborado por exámenes imagenológicos, endoscópicos e histológicos.

Los métodos diagnósticos de la pancreatitis crónica evalúan, la capacidad funcional del páncreas debido a las alteraciones morfológicas e identifican las alteraciones morfológicas según las técnicas de imágenes.

Las alteraciones de la amilasa y la lipasa sérica tienen poco valor diagnóstico, debido a que al evolucionar de la enfermedad provoca la destrucción funcional de la glándula y los valores de éstas enzimas no aumentan.

Diagnóstico diferencial

Depende de la forma clínica de presentación de la enfermedad. Si la forma predominante es dolor, debe tenerse en cuenta algunos procesos que son capaces de provocar dolor agudo intenso como las propias inflamaciones agudas de la glándula, en este caso las *pancreatitis agudas*, evolucionan con dolor de intensidad mayor, acompañado de vómitos y estado de *shock*; *la úlcera péptica perforada* presenta un cuadro de aparición más brusca y aparatosa, con antecedentes o no de ulcera gastroduodenal e ingestión de irritantes de la mucosa gástrica, al examen físico puede demostrarse un abdomen contracturado, y en esta el rayos X de abdomen simple pone de manifiesto el

neumoperitoneo. Las enfermedades de las vías biliares como la *colelitiasis y colecistitis*, existe por lo general el antecedente de intolerancia a los colecistoquinéticos y el examen físico de estas ayudan a realizar la diferenciación. Otros cuadros dolorosos abdominales como los que evolucionan en las *duodenitis*, deben tenerse en cuenta ante la forma crónica de presentación del dolor pancreático.

En etapas avanzadas de la enfermedad debe hacerse el diagnóstico diferencial con el *cáncer de la cabeza del páncreas*, pero en estos la aparición del íctero progresivo que llega a volverse verdínico, la vesícula palpable, la toma del estado general ayuda a realizar el diagnóstico diferencial.

En caso de existir esteatorrea se debe diferenciar de la *enfermedad celiaca del adulto* que evoluciona con dolores abdominales, esteatorrea, flatulencia, anemia, edema, alteraciones óseas y atrofia muscular.

Por último hay que establecer la diferencia con trastornos dispépticos variados en relación con disquinesias biliares, y que por la clínica y exámenes complementarios son totalmente excluibles.

Pronóstico

La gravedad de la pancreatitis crónica se valora según diferentes criterios que miden el grado de afectación parenquimatoso y ductal, la dilatación marcada e irregularidad del conducto de Wirsung, seudoquistes, y la aparición de otras complicaciones definen a la pancreatitis crónica como grave. Desde el punto de vista funcional la malabsorción como signo de insuficiencia exocrina y la insuficiencia endocrina que se manifiesta por aparición de diabetes mellitus tipo 1 también la clasifican como grave.

El pronóstico de la pancreatitis crónica alcohólica es generalmente desfavorable, ya que aunque con el tiempo suele disminuir la sintomatología dolorosa, en muchos casos el dolor se mantiene con el paso de los años. El impacto de la abstinencia alcohólica es muy variable. Del mismo modo el tratamiento quirúrgico para el dolor no es tampoco definitivo y los criterios de calidad de vida son muy pobres. La pancreatitis crónica de origen alcohólico se asocia a un elevado índice de mortalidad no solo por la enfermedad, sino también por el propio alcoholismo, el tabaco y otras enfermedades relacionadas como la cirrosis hepática. La mortalidad relacionada directamente con la enfermedad se encuentra alrededor del 25 %, que incluye la mortalidad posquirúrgica, la relacionada con la diabetes mellitus secundaria o con el cáncer de páncreas.

La historia natural en pancreatitis crónica de otra causa diferente a la alcohólica, es más favorable, por ejemplo, en la idiopática o en la tropical, con una evolución más lenta hacia insuficiencia pancreática exocrina y endocrina y menor dolor, lo que se asocia a una mayor esperanza de vida. En general la mortalidad se asocia con el cáncer de páncreas y con las complicaciones derivadas como en el caso anterior de la diabetes.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes son el seudoquiste pancreático y la estenosis duodenal que pueden dar síntomas dolorosos muy molestos e intolerables. Los seudoquistes en la pancreatitis crónica son colecciones de líquido pancreático situado fuera de la normal localización de este líquido en los conductos, están rodeados de un tejido fibroso que los envuelve a modo de membrana. Los seudoquistes de la pancreatitis crónica tienen un tratamiento distinto del de los de la pancreatitis aguda. En ambos casos está indicado el tratamiento quirúrgico que consiste en el drenaje y abordaje por vía endoscópica transpapilar o transmural a través de la cavidad gástrica o duodenal guiada por ultrasonido endoscópico cuando no existe comunicación con el conducto pancreático.

Otras complicaciones son:

- Ictericia o colestasis secundaria a fibrosis pancreática: es una bien conocida complicación de la pancreatitis crónica. La evolución suele ser benigna y ocasionalmente puede ser reversible si la causa es el edema, pero es necesario indicar cirugía si la dilatación de la vía biliar persiste.
- Cáncer pancreático: la pancreatitis crónica es un factor significativo de riesgo de cáncer pancreático. Sin embargo, no existe método efectivo de vigilancia.
- Ascitis pancreática: se origina por liberación de contenido desde un seudoquiste o directamente desde el conducto pancreático. El líquido es rico en enzimas y proteínas (más de 3 g/dL). El tratamiento de la ascitis pancreática exige nutrición parenteral y preparación cuidadosa para cirugía de resección o drenaje.
- Complicaciones vasculares como las trombosis venosa: secundario a la implicación por contigüidad del eje espleno portal. Provoca hipertensión portal (várices) y su complicación (hemorragia) y los seudoaneurismas, por la digestión enzimática de los vasos arteriales próximos (esplénica, gastroduodenal, pancreato-duodenal y hepática). Evoluciona como hemorragia intestinal, hemobilia, hemorragia a un seudoquiste, a retroperitoneo o al eje esplenoportal (hipertensión portal).

Tratamiento

El tratamiento de la pancreatitis crónica va encaminado a:

- Modificar los hábitos higienodietéticos.
- Aliviar los síntomas.
- Evitar las recaídas.

Modificar los hábitos higienodietéticos

La deshabituación del alcohol es vital para lograr una modificación drástica en la evolución de la enfermedad, induciendo la secreción de lipasa gástrica, mejorando la absorción de las grasas y evitando el efecto secretagogo de este.

La administración de una dieta balanceada baja en grasas, logra disminuir el estímulo de la secreción pancreática en pacientes con dolor, mientras que en casos con predominio de esteatorrea, esta dieta debe tener un balance de nutrientes a expensas de un aporte moderado de grasas (30 %), aporte adecuado de proteínas (25 %) y bajos niveles de carbohidratos (40 %). Es necesario evitar la ingestión de triglicéridos de cadena larga sustituyéndolos por los de cadena mediana que son hidrolizados a nivel de la mucosa intestinal, sin la participación de la lipasa pancreática, ni de la formación de micelas de ácidos biliares. Las comidas en pequeñas cantidades y frecuentes son recomendadas, del mismo modo que se debe insistir en evitar alimentos de difícil digestión.

Aliviar los síntomas

El dolor es uno de los síntomas que debe ser tratado bloqueando los mecanismos de producción, puede ser secundario a hipertensión ductal y parenquimatosa, a afectación inflamatoria de las terminaciones intrapancreáticas y extrapancreática, la dieta, los analgésicos la inhibición de las secreciones pancreáticas, la administración oral de antioxidantes y el tratamiento medicamentoso

Las enzimas pancreáticas del tipo de extracto liofilizados a razón de tres a ocho tabletas al día causan alivio al restablecer la retroalimentación negativa de la secreción pancreática con disminución de la hiperalimentación de la glándula por colecistoquinina. Se utilizan dosis de 40 000 U de lipasa en el periodo posprandial (2 h a 3 h después de la comida) en tabletas recubierta por capa entérica para evitar la acción del jugo gástrico sobre estas. A los pacientes con pancreatitis crónica leve o moderada

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

se debe asociar un agente antisecretor del jugo gástrico como son los bloqueadores H_2 de la histamina: ranitidina (300 mg) al acostarse, cimetidina (400 mg) diarios o hidróxido de aluminio una cucharada 1 h después de cada comida, inhibidores de la bomba de protones: omeprazol o sus análogos en dosis de 20 mg/día a 40 mg/día por periodos de 14 a 28 días según la severidad del cuadro clínico.

Se debe garantizar el aporte de las vitaminas liposolubles (A, D y E) y si el tiempo de protrombina disminuye administrar vitamina K para evitar los sangramientos.

Se recomienda el uso de anticolinérgicos como el bromuro de propantelina, el sulfato de atropina que disminuyen la secreción de ácido y la estimulación de la secretina a dosis de 50 mg a 100 mg media hora antes de cada comida.

Los analgésicos no opiáceos deben ser utilizados como tratamiento de alivio del dolor al inicio como el ácido acetil salicílico (0,5 g a 1 g cada 6 h), el acetaminofén (0,5 g cada 8 h, metamizol 0,5 g a 1 g cada 6 h), N-butilescopolamina (5 mg a 10 mg por vía rectal) las dosis deben ser variables e individualizadas según la demanda de cada paciente, tratando de usar siempre la dosis mínima para controlar el dolor. Cuando existe dolor moderado, se utiliza la combinación de analgésicos periféricos como los descritos anteriormente con analgésicos de acción centrales de baja potencia como es el tramadol 400 mg por día vía oral o rectal.

En presencia de dolor intenso se deben usar combinaciones de analgésicos periféricos con analgésicos centrales de alta potencia como el ácido acetil salicílico, paracetamol, metamizol a las dosis antes referidas con la incorporación de buprenorfina 0,2 mg vía sublingual cada 6 h y asociar también un antidepresivo. En ocasiones, cuando no cede el dolor, en casos muy seleccionados, se utiliza el bloqueo del plexo celiaco con etanol en forma de inyección percutánea o sustancias esteroideas, también este se puede realizar con opiáceos y anestesia epidural.

La diabetes pancreática se controla con dietas e hipoglucemiantes orales, rara vez es necesario el uso de insulinoterapia, y cuando esta es llevada a cabo, se debes tener en cuenta que en estos pacientes se encuentra alterada la síntesis y liberación no solo de insulina, sino también del resto de hormonas de los islotes de Langerhans, como el glucagón, motivando que tengan una importante tendencia a la hipoglucemia, lo que dificulta el tratamiento insulínico, por lo que se debe ser menos exigentes en el control de las cifras de glucemia.

En la actualidad se utilizan además medicamentos análogos de la somatostatina, que reducen la secreción pancreática al interferir con el control de retroalimentación de esta como la colecistoquinina: el octeótrido 200 µg subcutáneos tres veces al día.

También se utiliza, como ensayo, el tratamiento con medicamentos antioxidantes para contrarrestar la teoría del estrés oxidativo, lo que ayuda a controlar el dolor y las exacerbaciones del cuadro clínico, consiste en la administración diaria en dosis de 600 mg de selenio orgánico, 549 mg de vitamina C, 9 000 U de betacarotenos, 270 U de vitamina E y 2 g de metionina.

La realización de la colangiopancreatografía endoscópica ha desplazado actualmente su función diagnóstica a la de un método terapéutico eficaz que permite la realización de esfinterotomia endoscópica, implantación de prótesis pancreáticas y la extracción de litiasis pancreática. La asociación de esta técnica a la litotricia extracorpórea en los casos con obstrucción al flujo de la secreción pancreática, es parte del arsenal terapéutico de estos casos. Ambos procedimientos deben llevarse a cabo en casos bien seleccionados, y son exentos de complicaciones siempre que se lleven a cabo por personal experto.

Con el objetivo de aliviar el dolor incapacitante, en pacientes que no responden al tratamiento médico, y tratando de conservar las funciones endocrinas y exocrinas del órgano, es posible recurrir a diferentes técnicas quirúrgicas entre las cuales la derivación pancreático-yeyunostomía latero lateral es la más empleada, seguida de la resección de la cabeza del páncreas preservando el duodeno. Otras indicaciones de la cirugía están determinadas por complicaciones como la estenosis biliar y duodenal, seudoquistes pancreáticos, hipertensión portal segmentaria o cuando el diagnóstico diferencial con la neoplasia de páncreas es difícil de establecer.

Evitar las recaídas de la enfermedad

Se debe insistir en la eliminación de los factores causales demostrables como es el alcoholismo, liberando la obstrucción de las vías biliares, manteniendo un régimen higienodietético y medicamentoso adecuado y cambiando estilos de vidas en los pacientes aquejados de esta dolencia.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

93

Cáncer del páncreas exocrino

El cáncer del páncreas reviste particular interés, ya que por la diversidad de sus manifestaciones clínicas y la localización retroperitonial de la glándula, en ocasiones resulta difícil establecer un diagnóstico temprano, aun cuando se empleen los métodos de diagnóstico de que se disponen en la actualidad.

Los tumores malignos del páncreas se originan de los tejidos exocrino, endocrino o intersticial. A nivel mundial, es la decimotercera neoplasia más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer. En el tubo digestivo, es la tercera causa de malignidad y la quinta en mortalidad por cáncer.

Concepto

El adenocarcinoma de páncreas es un tumor maligno que se desarrolla sobre el epitelio ductal pancreático. En la mayoría de los casos, el tumor se sitúa en la cabeza de páncreas, mientras que solamente en el 25 % afecta al cuerpo o cola. La supervivencia es muy limitada, situándose en una tasa inferior al 10 % a los cinco años, ya que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios muy avanzados para establecer un tratamiento curativo. Dado su mal pronóstico, la incidencia de este tumor es casi superponible a su tasa de mortalidad.

Epidemiología y factores de riesgo

Factores de riesgo demostrados

Edad

Es el factor de riesgo más importante, las tasas de incidencia aumentan paralelamente con esta. Su incidencia alcanza a un 80 % entre los 60 y 80 años y es muy raro antes de los 40 años.

Sexo

Afecta más a los hombres que a las mujeres en una proporción de 3:2. Quizás en relación con las diferencias en el hábito de fumar, lo que también explica que a partir de los 70 años, estas desigualdades disminuyen a expensas de una menor incidencia en hombres y el incremento de las mujeres.

Raza

Se ha estimado que la raza negra tiene el 50 % mayor de riesgo que la raza blanca de padecer cáncer de páncreas.

Procedencia

Existe una mayor incidencia en países desarrollados e industrializados y menor en países subdesarrollados. En la población urbana también es mayor la incidencia sobre la población rural. Estas diferencias se explican por la brecha existente en la calidad y accesibilidad a los medios diagnósticos entre los diferentes estratos sociales, así como a la exposición a la polución ambiental que ocurre en las grandes urbes.

Tabaquismo

Se estima que entre el 25 % y 30 % de casos son debidos a una acción directa del tabaco, la mayoría de los estudios demuestran que el hábito de fumar duplica el riesgo del padecimiento.

Pancreatitis crónica

Esta enfermedad puede incrementar hasta 15 veces la probabilidad del padecimiento. El tabaquismo y el alcoholismo en estos pacientes incrementan el riesgo.

Hormonas

Se han relacionado los estrógenos con un incremento del riesgo, lo que pudiera explicar que la proporción hombres/mujeres disminuya de 4:1, a la edad de 30 años, a 1:1 a partir de los 75 años, y que el riesgo en mujeres aumente con el número de embarazos.

Infecciones

Las infecciones producidas por *Salmonella* o *Helicobacter pylori* se han asociado a su aparición, especialmente las primeras, que ya son un factor de riesgo conocido en los tumores de vías biliares, sugiriéndose como mecanismo el reflujo biliopancreático. En la actualidad se ha relacionado la infección con *Helicobacter pylori* con un incremento del riesgo, especialmente las producidas por cepas CagA+.

Dietéticos

La ingesta calórica en general con carbohidratos y azucares refinos, la sal, la carne, el contenido en colesterol, las comidas deshidratadas, los alimentos fritos y las nitrosaminas, aumentan el riesgo, por el contrario, el riesgo parece disminuir al ingerir alimentos frescos, vegetales, frutas, fibra dietética y vitamina C.

Ambientales

La exposición a químicos industriales carcinogénicos (nitrosamina, azaserina y bencidina) aumenta la incidencia al igual que los pesticidas y organoclorados.

Hereditarios

Las alteraciones genéticas son consideradas en la actualidad de gran importancia en la carcinogénesis pancreática. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de múltiples cánceres, entre los que destaca el de páncreas, que llega a ser de hasta 100 veces. La anomalía genética más frecuente en el

adenocarcinoma de páncreas es la mutación en el codón 12 del gen K-ras (presente en más del 70 % de los pacientes). Esta alteración se encuentra también presente en zonas de hiperplasia del epitelio ductal de la pancreatitis crónica, que puede progresar posteriormente a adenocarcinoma, mientras que este no parece desarrollarse en pacientes sin esta mutación.

Se consideran otros factores de riesgo, pero con un valor relativo o discutible, la diabetes mellitus, cuya relación causal es discutida y se desconoce si es causa o consecuencia del cáncer; el alcoholismo; el consumo de café y la obesidad. Todos estos factores se han planteado, pero no confirmados en todos los estudios.

Anatomía patológica

El cáncer de páncreas es un tumor invasor por naturaleza, muy rico en drenaje linfático y venoso. Se han descrito unas 30 variedades diferentes de tumores que afectan el páncreas exocrino de las que más de 90 de cada 100 son ductales y en el 75 % de los casos, un adenocarcinoma ductal productor de mucina. Menos comunes resultan el carcinoma coloide, el escamoso y el carcinoide. Al momento del diagnóstico, por cada 100 casos en 90 existe invasión perineural, en 70 ganglionar y en 50 venosa. En la exploración macroscópica se aprecia un franco predominio hacia la cabeza, el cuello o el proceso uncinado (pequeño páncreas de Winslow) 65 % de las lesiones cancerosas, mientras el 15 % lo hace en el cuerpo y menos del 5 % en la cola del páncreas, el resto tiene una distribución difusa en el parénquima glandular.

La exploración permite observar la glándula aumentada de volumen, a veces de aspecto nodular. El tumor varía entre 1 cm y 15 cm de diámetro, habitualmente de un color grisáceo o blanco-amarillento, de consistencia dura por su alto contenido fibroso y con frecuencia involucra al conducto de Wirsung, cerca de la rodilla inferior del duodeno. Sus bordes suelen ser poco precisos y se hace difícil determinar sus límites macroscópicos debido a la habitual naturaleza infiltrativa del tumor. Acostumbra a propagarse por contigüidad al duodeno, colédoco, bazo, glándulas suprarrenales, colon transverso, estómago y vena esplénica, y puede diseminarse por vía hematógena e invadir, en orden de frecuencia, hígado, ganglios linfáticos regionales, peritoneo, pleura, pulmones y médula ósea.

El examen microscópico permite definir un proceso bien diferenciado que en el estudio de su citoarquitectura, muestra una disposición glandular de diferentes tamaños y morfologías, rodeadas en ocasiones por un denso tejido fibroso. Las células epiteliales suelen formar papilas y estructuras cribiformes, con frecuencia contienen mucina, poseen núcleos de marcado pleomorfismo, hipercromáticos, con pérdida de polaridad y con nucléolos prominentes. Es habitual que exista invasión a estructuras vasculares (linfática y sanguínea) y perineural. El carcinoma adenoescamoso es una variante histológica que suele asociarse a pacientes que ha recibido radioterapia y quimioterapia. Se presenta como una diferenciación glandular y escamosa y a pesar de tener características biológicas muy similares, su pronóstico es mucho peor.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos son totalmente inespecíficos, pueden ser observados en una amplia variedad de enfermedades, pancreáticas o no. La localización del tumor influye de manera especial en el cuadro clínico; según asiente en la cabeza, el cuerpo o la cola del órgano, se han descrito clásicamente tres síndromes, respectivamente:

- Síndrome pancreatobiliar de Chauffard: se observa en los tumores de la cabeza del páncreas y de la ampolla de Vater. La ictericia aparece en el 80 % y 90 % de los casos y es el síntoma dominante y de presentación. Es secundaria a la compresión del colédoco intrapancreático por el crecimiento tumoral a nivel de cabeza pancreática, y cuando se presenta en tumores del cuerpo o cola del páncreas, se debe a la presencia de metástasis hepáticas o la compresión biliar por adenopatías. Como elemento característico, es de tipo obstructivo y progresivo que puede a llegar a ser verdínica o melánica, con colostasis hepática, coluria y acolia y se acompaña de prurito intenso. A veces, el prurito precede a la ictericia y es conocido como pru*rito preictérico de Caroli*, que se evidencia al examen físico por lesiones de rascado, que puede adquirir importancia diagnóstica, al igual que la vesícula biliar palpable e indolora, conocida como *signo de Courvoisier-Terrier*, sin embargo, en otras ocasiones no se encuentran. La mayor parte de los pacientes, además de la ictericia, también tiene dolor, que suele aparecer incluso antes del establecimiento de esta.
- Síndrome pancreatosolar: se presenta cuando el tumor se localiza en el cuerpo del páncreas y se caracteriza por un cuadro doloroso abdominal. El dolor se recoge en el 90 % de los pacientes y en el 80 % de estos puede ser el síntoma de presentación. En su inicio, se caracteriza por simular cólicos abdominales, sordos, poco definidos e irregulares, que pueden aparecer después de las comidas, posteriormente y de manera rápida y progresiva, adquieren características de crisis dolorosas paroxismales. La intensidad puede ser alta, incluso terebrantes, de localización en barra en hemiabdomen superior que puede irradiarse en cinturón a la región dorsolumbar, o localizarse entre los omóplatos, se exacerba en horario nocturno y con el decúbito supino, sin relación con los movimientos del torso, pero mejora sensiblemente cuando el paciente se incorpora hacia adelante, en autoflexión, al adoptar una posición genupectoral. Las relaciones anatómicas del cuerpo pancreático explican el dolor, ya que el tumor puede comprimir por detrás al plexo solar, así como al mesentérico y el esplénico. La compresión de órganos adyacentes y la distensión del conducto de Wirsung contribuyen también a la producción del dolor. La presencia de dolor en los pacientes con cáncer de páncreas es un síntoma de mal pronóstico, asociados con menor probabilidad de resecabilidad y de supervivencia.
- Síndrome pancreatotumoral: es mucho menos común que los dos anteriores y se observa en los tumores que se localizan en la cola del páncreas, donde se originan con mayor frecuencia quistes y seudoquistes. Se caracteriza por una masa tumoral palpable en el hipocondrio izquierdo, que obliga a establecer el diagnóstico diferencial con los tumores del cuerpo del estómago, seudoquistes de la cola del páncreas y esplenomegalias de diversa índole. Puede acompañarse de hipersensibilidad en el hipocondrio izquierdo, y si el tumor comprime la arteria esplénica, se evidencia un soplo abdominal.

En la actualidad se ha incluido una cuarta forma clínica: el síndrome de malabsorción intestinal (pérdida de peso, esteatorrea y signos derivados de la carencia de vitaminas liposolubles), excluyente o no del síndrome pancreatotumoral

Otras manifestaciones clínicas

Además de los síndromes clásicos expresados anteriormente, conjuntamente o de manera independiente, aparecen otros síntomas que pueden ser incluso inesperados e inexplicables y merecen una especial atención.

Pérdida de peso

Es característica una pérdida temprana del apetito, sensación de plenitud gástrica, flatulencia, así como náuseas, vómitos y esteatorrea. La anorexia marcada, pertinaz, especialmente a los alimentos grasos y a las carnes, puede ser total, llegando a perderse hasta el 10 % o más del peso normal de la persona

por déficit calórico, que lo lleva a la caquexia y emaciación. Otra causa no menos importante de la pérdida de peso, es la malabsorción grasa y proteica existente, secundaria a la reducción de la secreción pancreática por obstrucción tumoral del ducto.

Diabetes mellitus

Hasta el 80 % de los pacientes diagnosticados es portador de diabetes mellitus o, al menos, intolerancia a la glucosa. Esta hiperglucemia es secundaria por lo general, a una marcada resistencia a la insulina, provocada por la liberación de un polipéptido amiloide (amilina) de los islotes, que disminuye drásticamente tras la resección tumoral. Esta hormona producida por las células β, es secretada en respuesta a diferentes sustancias de origen tumoral y es capaz de reducir la sensibilidad celular a la insulina, además, tiene una función potencial en la detección precoz de la enfermedad, por lo que está recibiendo una especial atención.

Dolor abdominal agudo

Acompañado de náuseas, vómitos y fiebre, puede confundirse con una pancreatitis o una colecistitis, especialmente en pacientes mayores de 40 años sin causa evidente.

Sangrado digestivo alto

En forma de hematemesis y melena ensombrecen el pronóstico a corto plazo del paciente y se deben, por lo general, a la extensión del tumor hacia el duodeno o el estómago, con la posterior ulceración de ambas vísceras huecas, o también de una compresión portal secundaria (hipertensión portal prehepática) con las várices esofagogástricas resultantes.

Los fenómenos flebotrombóticos y tromboembólicos periféricos, están presentes hasta en el 10 % de los pacientes, pueden incluso presentarse en una vena profunda como la porta y llegar hasta el tromboembolismo pulmonar. La tromboflebitis recidivante migratoria es frecuente. Estos trastornos son más frecuentes en casos de tumores del cuerpo y la cola del páncreas y se señalan como manifestaciones paraneoplásicas del tumor.

Poliartritis y nódulos cutáneos

Puede suceder que la presentación del cáncer de páncreas sea un síndrome doloroso poliarticular, con tumefacción y dolor, y la aparición de pequeños nódulos dolorosos subcutáneos. Se han descrito casos de paniculitis con artritis y eosinofilia, la que se plantea dependiente de la actividad lipasa del tumor, más frecuentes en cáncer de células acinares.

Manifestaciones del cáncer avanzado

Las náuseas y los vómitos incoercibles suelen ser reflejo de tumores en estadios avanzados, que comprimen y obstruyen el duodeno (tumores de la cabeza) o el ángulo duodenoyeyunal de Treitz (tumores de cuerpo y cola). La exploración física de estos pacientes suele revelar signos físicos que delatan estos estadios tumorales muy avanzados, como son la adenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow o signo de Troisier), metástasis subcutánea profundas y adenomegalias periumbilicales (nódulo de la Hermana María José) y la proyección hacia el recto de metástasis en el fondo de saco de Douglas (placa de Blumer).

Exámenes complementarios

Al analizar el perfil hepático, los datos de laboratorio reflejan la colostasis existente: elevación de la bilirrubina a expensas de la directa, de la gamma glutamil transpeptidasa y de la fosfatasa alcalina, con elevaciones muy moderadas de transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica e hipercolesterolemia. La coagulación suele verse afectada debido a que la ausencia prolongada de bilis en el tubo digestivo altera la absorción de vitamina K, imprescindible para la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Todos estos hallazgos son precoces y más pronunciados en la localización cefálica, pero pueden estar ausentes en la localización caudal.

Como reflejo de la naturaleza crónica del proceso y del impacto nutricional existente, pueden encontrarse anemia normocítica e hipoalbuminemia. La velocidad de sedimentación globular se acelera como en todo proceso neoplásico.

Amilasa y lipasa séricas

Suelen estar aumentadas cuando ocurre obstrucción del conducto pancreático, o disminuidas cuando hay destrucción neoplásica de la glándula; pero lo más frecuente es que sus valores no se modifiquen.

Glucemia

En ocasiones está aumentada. La prueba de tolerancia a la glucosa se altera con más frecuencia que las cifras de glucemia.

Prueba de absorción de las grasas

Hay esteatorrea en el 10 % de los pacientes (más de 7 g de grasa en las heces de 24 h).

Marcadores tumorales

El antígeno carcinoembrionario es positivo en el 90 % de los pacientes, pero no es patognomónico, ya que a veces lo es también en otras enfermedades, como la pancreatitis crónica y el cáncer del colon. En la actualidad, el más empleado es el antígeno carbohidrato 19-9, con una sensibilidad del 86 % y una especificidad del 87 %, sin embargo, en algunas enfermedades biliopancreática no malignas, fundamentalmente la colangitis aguda, ocurren importantes elevaciones. Su principal utilidad es como marcador pronóstico y para el seguimiento de pacientes en tratamiento.

Ultrasonido diagnóstico

Es un método no invasivo que mantiene su utilidad, con este se determina la forma, el tamaño, la estructura y la densidad del páncreas, la dilatación de las vías biliares o pancreáticas, aunque en ocasiones en pacientes obesos o en los que tienen interposición de gases, el sonografista no lo logra visualizar. Su sensibilidad es elevada para la detección de tumores de más de 3 cm, lo que va disminuyendo en tumores de menor tamaño.

Ultrasonido diagnóstico endoscópico

Permite acercar el transductor de alta frecuencia a las proximidades del páncreas mediante un endoscopio y así obtener imágenes de mayor calidad del páncreas y sus proximidades. Por ecoendoscopia, se puede identificar las imágenes del tumor como lesiones focales de aspecto sólido en el parénquima pancreático, hipoecogénicas, de bordes irregulares detectando masas menores de 1 cm, evaluar sus relaciones con los vasos más próximos a estómago y duodeno, y en caso de tumores avanzados, de ser posible, permite realizar biopsia por punción-aspiración con aguja fina con más baja probabilidad de diseminación tumoral que la realizada percutánea. Aún es una técnica poco disponible.

Ultrasonido diagnóstico contrastado

Es una técnica relativamente nueva y aún en evolución. Luego de la administración del contraste en bolo, la lesión pancreática puede ser estudiada en sus fases arterial, pancreática y venosa en tiempo real, y luego se puede estudiar también el hígado. Con el contraste ecográfico, el tumor presenta un pobre realce

en todas las fases por su marcada desmoplasia, sin embargo, los márgenes y el tamaño de la lesión son mejor visualizados que con la ecografía convencional sin contraste.

Tomografía computarizada

Demuestra las alteraciones de tamaño y forma de la glándula. La tomografía computarizada convencional se ha sustituido por la tomografía computarizada multicorte, con la que se alcanza tasas de detección de hasta el 98 % para lesiones incluso menores de 2 cm, en contraste con la tomografía computarizada convencional (70 % a 75 %).

Tomografía con emisión de positrones

Su utilidad es mayor en la búsqueda de posibles metástasis. Se preconiza la combinación de tomografía computarizada y la tomografía con emisión de positrones.

Resonancia magnética con colangiorresonancia

Permite visualizar el páncreas y los conductos pancreáticos, importante teniendo en cuenta que el 60 % de los adenocarcinomas menores de 1 cm muestran dilatación del conducto pancreático de Wirsung, aún sin lesiones visibles en ultrasonido diagnóstico o tomografía computarizada.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Es un método invasivo con una alta sensibilidad, que se debe realizar si existe dilatación de conductos, puede mostrar como signos sugestivos de neoplasia una estenosis irregular a nivel del colédoco intrapancreático, obstrucción o estenosis irregular del conducto pancreático principal o la afectación de ambos conductos, "signo del doble conducto", permite el estudio citológico e, incluso, la recogida de jugo pancreático para el estudio molecular. Tiene valor terapéutico ante la presencia de elevada hiperbilirrubinemia con deterioro de la función hepática, lo que permite la colocación en el ducto estenosado de una prótesis provisional, hasta la mejoría de la situación del paciente, con vistas a la intervención definitiva. No es una exploración rutinaria, pues se asocia a la aparición de complicaciones potencialmente graves, como colangitis o pancreatitis.

Biopsia por punción-aspiración con aguja fina

Permite clasificar el tipo de tumor, puede llevarse a cabo con el auxilio de ecoendoscopios lineales con pocas complicaciones.

Laparoscopia

Muestra la participación hepática de la enfermedad y las alteraciones que ocurren sobre las vías biliares y permite el estadiamiento preoperatorio.

Radiografía de estómago y duodeno (con o sin duodenografía hipotónica)

Es posible encontrar rigidez y ensanchamiento del marco duodenal, expresión de la invasión de este segmento por el tumor. Su uso es opcional, ya que en la actualidad se cuenta con estudios mucho más sensibles y específicos.

Angiografía pancreática

Se realiza selectivamente en el tronco celiaco y arteria mesentérica superior. Se emplea para detectar anomalías vasculares (arteria hepática derecha que proceda de la arteria mesentérica superior, entre otras). Además, permite definir si el tumor es operable o no. Es un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

La asociación de ictericia obstructiva que se intensifica de manera progresiva y vesícula palpable no dolorosa, establecen el diagnóstico clínico de cáncer de la cabeza del páncreas, que hay que confirmar con los estudios antes señalados.

El cáncer del cuerpo, mucho más difícil de diagnosticar, se plantea ante un cuadro de dolor rebelde en el epigastrio, acompañado de emaciación y a veces de diarreas. En este caso, como en el de la cola, las investigaciones complementarias son imprescindibles para establecer el diagnóstico.

Debe tomarse en cuenta que en ocasiones las expresiones clínicas iniciales de la enfermedad son confusas y los hallazgos de laboratorio, así como los estudios imagenológicos, no son concluyentes; se impone en estos casos la laparotomía como procedimiento diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

El cáncer de la cabeza del páncreas debe diferenciarse de la neoplasia del colédoco, del ampuloma de Vater y de la pancreatitis crónica, así como de aquellas hepatopatías que tengan un componente colostásico importante (ver "Capítulo 82. Colestasis"). Solo los estudios complementarios establecen la diferencia.

El cáncer del cuerpo pancreático se confunde con todas las causas de dolor persistente en el epigastrio, y en cuanto al de la cola, hay que distinguirlo de los tumores del cuerpo del estómago que crecen y se proyectan hacia el hipocondrio izquierdo, y de las esplenomegalias, aunque debe insistirse en que su diagnóstico resulta difícil.

Evolución, pronóstico y estadiaje

La evolución es por lo general rápida. Las causas principales de muerte son la diseminación progresiva, la obstrucción biliar y la insuficiencia hepática.

El pronóstico es sombrío, con una supervivencia que fluctúa entre seis meses y un año, lo que depende de la localización del tumor y estadio al diagnóstico. Se señala que el cistoadenocarcinoma es potencialmente curable con resección quirúrgica.

Se han propuesto diferentes sistemas de estadiaje, recomendamos el de la *Union Internationale Contre Le Cancer* (UICC), por su sencillez y fácil aplicación basado en el TNM (Tabla 93.1).

Tabla 93.1. Sistemas de estadiaje del cáncer de páncreas de la *Union Internacionale Contre le Cancer* (UICC) basado en el TNM

Estadio	T	N	M
I	T1 o T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1, T2 o T3	N1	M0
IV	T1, T2 o T3	N0 o N1	M1

Leyenda:
T: tumor: T1, limitado al páncreas; T2, con extensión directa a duodeno, vía biliar o tejidos peripancreáticos; T3, extensión directa a estómago, bazo, colon o vasos adyacentes.
N: ganglios linfáticos: N0, sin metástasis linfáticas; N1, con metástasis linfáticas.
M: Metástasis a distancia: M0, sin metástasis; M1, con metástasis.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer del páncreas resulta bastante desalentador. La evolución normal de la enfermedad resulta rápida y progresiva, independientemente de la existencia de metástasis o no.

El único tratamiento definitivo del carcinoma pancreático es la resección quirúrgica.

En cada caso particular, según la localización y extensión del tumor, el cirujano debe determinar el procedimiento quirúrgico que va a emplear. En el caso de las localizaciones cefálicas, la duodenopancreatectomía cefálica o intervención de Whipple es el tratamiento de elección cuando es resecable.

Los predictores de supervivencia más importantes son:

– El tamaño tumoral menor de 3 cm.
– La ausencia de metástasis ganglionares.
– Los márgenes de resección negativos.

Estos factores enfatizan el valor de la detección temprana y resección del llamado "cáncer de páncreas temprano", o sea, el tumor menor de 2 cm confinado al páncreas. La supervivencia media tras resección es solo de 18 meses a 20 meses, mientras que a los cinco años la supervivencia oscila solamente entre el 10 % al 25 %.

Para el caso de neoplasias cuerpocaudales, la pancreatectomía distal es la técnica de elección, pero el avanzado estadio en que se diagnostican estas disminuyen las tasas de resecabilidad.

La cirugía paliativa está diseñada para aliviar la obstrucción biliar y el dolor, prevenir o tratar la obstrucción duodenal, y mejorar la calidad de vida. Su indicación es válida en pacientes con tumor irresecable descubierto durante una laparotomía potencialmente curativa, y en los pacientes con buen estado general en los que se espera una supervivencia media mayor a los seis meses, cuando la paliación no quirúrgica supone una importante merma de su calidad de vida por las frecuentes complicaciones a medio y largo plazo.

La obstrucción biliar, dejada a su libre evolución, lleva al paciente a una progresiva disfunción hepática, fallo del órgano y muerte temprana, por lo que su paliación es obligatoria. El dolor abdominal puede ser tratado durante la cirugía mediante la esplanicectomía química, y en la actualidad se recomienda el empleo de esta técnica durante el acto quirúrgico teniendo en cuenta que alivia el dolor o previene su aparición, disminuye el posible empleo de narcóticos y mejora la calidad de vida de los pacientes.

La paliación no quirúrgica está indicada en pacientes en los que se demuestre de forma preoperatoria la presencia de metástasis a distancia, enfermedad local irresecable o diseminación intraabdominal, también en los pacientes con morbilidades asociadas que los hagan inoperables. De estas indicaciones se exceptúan los pacientes con obstrucción duodenal sintomática donde la paliación no quirúrgica no es posible.

La descompresión biliar se lleva a cabo mediante técnicas endoscópicas o percutáneas transhepáticas. La inserción de prótesis biliares vía endoscópica posee una tasa de éxito elevada y pocas complicaciones. En caso de obstrucción duodenal, especialmente en la localización cefálica, se ha desarrollado en los últimos años el abordaje endoluminal para la colocación de prótesis duodenales autoexpandibles, lo que evita la cirugía convencional.

La quimioterapia con 5-fluorouracilo y la radioterapia externa, deben seguir al tratamiento quirúrgico, dado que con su empleo, se logra mayor tasa de supervivencia. En la actualidad se han incorporado nuevos quimioterápicos como es el caso del gemcitabine, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica. Con su empleo se mejora la supervivencia media, la ganancia de peso, el control del dolor y la calidad de vida, además de ser radiosensibilizador, de interés por su uso conjunto con la radioterapia. El paclitaxel, otro potente radiosensibilizador, puede ser de particular beneficio en tumores pancreáticos que albergan la mutación del p53. No es alentador el empleo de la terapia antiestrogénica con tamoxifén en la mujer posmenopáusica.

Para el tratamiento del dolor, se debe realizar una adecuada valoración de la etiología, su intensidad y la repercusión funcional; debe recordarse que el mal control del dolor es generalmente secundario a una mala prescripción farmacéutica.

Según el esquema y en función de la intensidad del dolor, se emplearan analgésicos no opioides como los antinflamatorios no esteroideos (aspirina e ibuprofeno) u otros (paracetamol y dipirona) de primera instancia y de incrementarse el dolor agregarle o sustituirlos por opioides débiles (tramadol y codeina) hasta llegar a los opioides más potentes (morfina y fentanilo). Los medicamentos adyuvantes como los antidepresivos, antiepilépticos, relajantes musculares, entre otros, se autorizan en cualquier escalón del esquema. Se debe preferir la vía oral mientras sea posible y la administración debe hacerse con un horario claramente pautado, sin esperar a que desaparezcan los efectos de la dosis anterior. Las técnicas invasivas (analgesia radical) deben reservarse para casos de mal control o el dolor grave refractario.

Por último, no debe olvidarse el apoyo sicológico que debe brindar el médico al paciente y a sus familiares.

94

Síndrome de malabsorción intestinal

Para que ocurra la asimilación correcta de los alimentos, se necesita que los procesos de digestión y absorción de estos se lleven a cabo de forma normal en sus tres fases digestivas:

- Digestión intraluminal o fase luminal: el proceso de digestión comienza en la boca con la saliva y continúa en el estómago con la acción del ácido y la pepsina; prosigue en el intestino delgado con la acción emulsificante de la bilis y la ayuda del páncreas exocrino, que tiene una función fundamental en el desdoblamiento a sustratos más simples de las grasas (monoglicéridos y ácidos grasos), carbohidratos (monosacáridos y disacáridos) y proteínas (péptidos y aminoácidos) por su secreción de lipasa, amilasa y proteasa, respectivamente.
- Digestión terminal o fase mucosa: en esta se concluye la hidrólisis de los carbohidratos y de los péptidos, mediante la acción de las disacaridasas y peptidasas, respectivamente, en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado.
- Transporte transepitelial o fase absortiva: los nutrientes se absorben mediante el enterocito intestinal y aquí pasan por varios procesos: transporte activo, difusión pasiva, difusión facilitada y la endocitosis, hasta llegar a la circulación sistémica (linfática y venosa).

La absorción de los nutrientes se realiza a lo largo de todo el intestino delgado y algunos lo hacen más en una zona que en otra. Así se tiene que el hierro, el calcio y las grasas se absorben más en el intestino delgado proximal; los azúcares, el ácido fólico y las vitaminas hidrosolubles lo hacen mejor en el intestino delgado proximal y medio; los aminoácidos en la parte media del intestino delgado o yeyuno; en la parte del íleon (intestino delgado distal), principalmente las sales biliares y la vitamina B12, y la absorción del agua y los electrolitos se efectúa en el intestino delgado y en el colon, en especial en el ciego. Un fallo en las fases digestivas origina el síndrome de malabsorción intestinal.

Concepto

El síndrome de malabsorción intestinal es un cuadro clínico caracterizado por diarreas, esteatorrea, pérdida notable de peso, anemia y desnutrición, que ocurre como expresión del trastorno en la absorción de varios nutrientes como grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, al alterarse por múltiples causas las funciones normales digestivas del intestino delgado o al menos una de estas.

Etiología

Es fácil determinar, según la función digestiva que esté alterada, las distintas causas del síndrome de malabsorción intestinal y su etiología, aunque debe señalarse que no es raro que una misma enfermedad pueda producirlo por alteraciones en diferentes fases de la digestión, así como que en otros casos se desconozca su mecanismo de producción.

1. Alteración en la digestión intraluminal:
   a) Alteración en la hidrólisis de los nutrientes:
      - Provocan síndrome de malabsorción intestinal las enfermedades del páncreas (pancreatitis crónica, carcinoma del páncreas, fibrosis quística y pancreatectomías) que causan un déficit moderado o severo de las enzimas pancreáticas que afectan fundamentalmente la digestión de las grasas.
      - Modificación del medio donde actúan las enzimas por la existencia de un pH muy bajo, como sucede en el síndrome de Zollinger-Ellison, en el que se inactiva la lipasa, por lo que la mala digestión de las grasas contribuye a la diarrea que se ve en esta afección.
      - Un fallo de la mezcla normal de las enzimas con los nutrientes porque haya un tránsito rápido, como sucede en los pacientes gastrectomizados.

   b) Perturbación en la formación de las micelas: para que se realice la digestión de las grasas se necesita de las micelas, y las sales biliares son fundamentales para su producción; por lo que todas las situaciones que provoquen una disminución de las sales biliares en la luz intestinal, ocasionan un fallo en este proceso, como se observa en las afecciones hepáticas, en las colestasis intrahepáticas y extrahepáticas y en las enfermedades que interrumpen la circulación enterohepática de las sales biliares, como la resección del íleon o la ileítis regional (ver "Capítulo 96. Enfermedad inflamatoria intestinal").
   La actividad de las sales biliares suele disminuir al ocurrir su desconjugación en durante el tratamiento bacteriano excesivo en el intestino delgado, como se observa en varias enfermedades: fístulas, estenosis, estados de hipomotilidad en la evolución de la diabetes mellitus y la esclerodermia; también puede precipitarse cuando el pH es muy bajo, como ocurre en el síndrome de Zollinger-Ellison. Por otros mecanismos, varios fármacos como la neomicina y la colestiramina pueden alterar la concentración de las sales biliares.
2. Alteración en la digestión terminal: ocurre una dificultad en la hidrólisis de los carbohidratos en el borde en cepillo (microvellosidades) de las células epiteliales intestinales, en la evolución de la deficiencia de disacaridasa, y de la más común, la de lactasa, que puede ser primaria (genética o familiar) o secundaria (adquirida), lo que hace que la lactosa llegue al colon sin hidrolizarse, actúe sobre esta la flora

bacteriana y se forman ácidos grasos de cadena corta, que tienen gran capacidad osmótica; se produce así una gran cantidad de gases y una diarrea acuosa ácida.

3. Alteración de la fase de transporte transepitelial o fase absortiva:
   a) Fallo en el transporte transepitelial:
      – Puede haber trastornos en el transporte de glucosa y galactosa, como se observa en la malabsorción de monosacáridos; en esta situación los azúcares que se metabolizan a glucosa o a galactosa no se toleran.
      – Imposibilidad de transportar los lípidos por parte de las células epiteliales de la mucosa intestinal, por una deficiencia autosómica recesiva rara de lipoproteína beta (abetalipoproteinemia), lo que causa un defecto en la formación de quilomicrones, y no se absorben las grasas normalmente.
      – Es posible que existan variaciones en el transporte de aminoácidos bibásicos, como se observa en la cistinuria y en el de aminoácidos neutros, como en la enfermedad de Hartnup.
   b) Disturbio primario de la mucosa intestinal: tiene lugar una lesión difusa en la mucosa intestinal que provoca una disminución de la superficie funcional de absorción, que suele obedecer a múltiples causas: no infecciosa, como el esprue celiaco, que tiene una fuerte carga genética, y en el que la alteración básica es la sensibilidad al gluten; inflamatoria, como la enteritis por radiación, en la que intervienen, además, otros mecanismos que provocan la malabsorción como es la linfagiectasia por obstrucción linfática y el crecimiento bacteriano excesivo. Otras causas son las infecciones intestinales, como el esprue tropical y la enfermedad de Whipple, y la infiltración como la amiloidosis, la que también añade otros factores en la etiología del síndrome de malabsorción intestinal; tal es el crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado secundario a trastornos de la motilidad de la pared intestinal, extensa isquemia de la mucosa y fallo exocrino pancreático por infiltración amiloide del páncreas (ver "Capítulo 194. Discrasia de células plasmáticas").
   c) Disminución de la superficie de absorción: la malabsorción depende de la localización y extensión de la resección intestinal, así como del estado funcional del páncreas, hígado y del resto del intestino; la enfermedad más representativa es el síndrome del intestino corto.
4. Alteración en el transporte linfático: ocurre cuando hay una obstrucción linfática que provoca una dificultad en la absorción de los quilomicrones y de las lipoproteínas, lo que origina una esteatorrea y una enteropatía perdedora de proteínas, que da lugar a desnutrición y edemas por hipoproteinemia; esto se ve en el linfoma intestinal, en la linfagiectasia intestinal primaria, tuberculosis intestinal y en otros procesos ya mencionados.

Clasificación etiológica

1. Alteración en la digestión luminal:
   a) Trastorno en la hidrólisis de los nutrientes:
      – Insuficiencia pancreática exocrina.
         • Pancreatitis crónica.
         • Cáncer de páncreas.
         • Fibrosis quística.
         • Pancreatectomía.
      – Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma).*
      – Síndrome de posgastrectomía.*
   b) Disminución en la concentración de sales biliares en el intestino (con perturbaciones en la formación de micelas):
      – Enfermedades hepáticas:
         • Hepatopatías parenquimatosas.
         • Colestasis (intrahepáticas o extrahepáticas).
      – Crecimiento bacteriano:
         • Estenosis.
         • Fístulas.
         • Divertículos del intestino delgado.
         • Estados de hipomotilidad (diabetes mellitus y esclerodermia).
      – Interrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares:
         • Resección ileal.*
         • Ileítis regional (enfermedad de Crohn).
      – Fármacos:
         • Neomicina.
         • Carbonato cálcico.
         • Colestiramina.
2. Alteración en la digestión terminal: deficiencia de disacaridasa.
3. Alteración en la fase absortiva:
   a) Fallo en el transporte transepitelial:
      – Malabsorción de monosacáridos.
      – Abetalipoproteinemia.
   b) Trastorno primaria de la mucosa intestinal:
      – Esprue no tropical (enfermedad celiaca).
      – Enteritis por radiación.*
      – Infección intestinal.
      – Esprue tropical.
      – Enfermedad de Whipple.
      – Enteritis infecciosa aguda.
      – Infecciones parasitarias.
      – Amiloidosis.*
   c) Superficie de absorción inadecuada: síndrome de intestino corto.
4. Alteración en el transporte linfático:
   a) Obstrucción linfática:
      – Linfoma intestinal.*
      – Linfangiectasia intestinal.
      – Tuberculosis intestinal.

   * Malabsorción causada por varios factores.

Cuadro clínico y fisiopatología

Al principio hay ligeros cambios en el ritmo intestinal y en la consistencia y volumen de las heces, a lo que en ocasiones el paciente no da importancia; luego se presenta la diarrea abundante en cantidad, con un promedio de cinco o seis veces al día, por un aumento de la secreción y alteración de la absorción de agua, electrolitos y ácidos biliares, y la no absorción de ácidos grasos, que tienen un efecto irritante sobre el colon. Las heces son anormalmente voluminosas, sin forma, espumosas, de color amarillo o gris, grasosas, que flotan en el agua, con gotas de grasa en la superficie, de olor fétido, verdadera esteatorrea, por un aumento de la grasa en estas.

Hay una marcada pérdida de peso con desnutrición, como expresión de la deficiente absorción de las grasas, carbohidratos y proteínas, que provoca una pérdida de calorías y anorexia. El paciente se queja de dolor abdominal difuso, que traduce una inflamación o distensión del intestino o una afección pancreática. Puede tener flatulencia y borborigmos por la fermentación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos.

Otros síntomas presentes son parestesias, tetania, dolores óseos por malabsorción de calcio, magnesio, vitamina D y proteínas; manifestaciones hemorrágicas por déficit absortivo de la vitamina K; nicturia, por retraso en la absorción de agua; amenorrea, impotencia e infertilidad por la desnutrición generalizada; ceguera nocturna por el trastorno en la absorción de la vitamina A, que provoca un déficit de esta vitamina, así como manifestaciones

de neuropatía periférica, tales como hiporreflexia osteotendinosa y apalestesia por la falta de vitamina B12 y tiamina. En el examen físico se encuentra palidez cutaneomucosa (es frecuente un tinte melanodérmico) como expresión de la anemia con que evoluciona la enfermedad, la que se debe a la malabsorción de hierro, vitamina B12, ácido fólico y piridoxina; glositis, queilosis y estomatitis, por el déficit de hierro, vitamina B12, folato y otras vitaminas; hipotensión arterial por la pérdida de líquidos y electrolitos; dermatitis e hiperqueratosis por carencia de vitamina A, cinc y niacina; y edemas por deficiencia de proteínas.

Puede ocurrir litiasis renal oxálica, al unirse los ácidos grasos no absorbidos con el calcio, lo que impide que este se una al ácido oxálico, aumente su absorción y se concentre el oxalato en los riñones.

Exámenes complementarios

La mayoría de los exámenes complementarios para el diagnóstico del síndrome de malabsorción intestinal, detectan una alteración en la función absortiva o digestiva, y algunos orientan hacia un diagnóstico específico, por lo que hay que recurrir a varias pruebas para llegar al diagnóstico:

– Hemograma: existe anemia de morfología variable, leucopenia y trombocitopenia.
– Alteraciones humorales: son características de este síndrome:
  • Hipoalbuminemia e hipoglobulinemia: sugieren una enteropatía con pérdida de proteínas.
  • Calcio, sodio, potasio, magnesio y cinc séricos: están disminuidos.
  • Colesterol y lípidos: están bajos, principalmente en las alteraciones acompañadas de esteatorrea importante.
  • Tiempo de protrombina: se encuentra prolongado.
  • Carotenos séricos: están disminuidos, prueba muy adecuada para detectar síndrome de malabsorción intestinal, si se excluyó mala digestión.
  • Vitamina A sérica: está disminuida.
  • Heces fecales: se debe indicar un examen macroscópico y parasitológico.
– Radiología del intestino delgado: en muchos casos debe extenderse al esófago, estómago y colon, ya que estos pueden poner al descubierto afecciones como esclerodermia, síndrome de Zollinger-Ellison y fístulas intestinales, entre otras. El patrón radiológico de malabsorción está constituido por estas alteraciones:
  • Dilatación y segmentación de las asas intestinales.
  • Floculación del bario con asas rellenas de líquido que provocan fragmentación y segmentación de la columna de bario.
  • Retardo del tránsito intestinal, o más raramente, aceleración.
  • Signo del vaciado o *moulage* (da la impresión de un segmento de asa lleno de cera).
– Biopsia del intestino delgado: por vía oral, a través del endoscopio gastrointestinal alto en el duodeno distal, es de una utilidad incalculable para llegar al diagnóstico etiológico del síndrome de malabsorción intestinal secundario a una enfermedad del intestino delgado en sí.

Se señalan las afecciones que presentan alteraciones en la biopsia del intestino delgado, y como se observa, son pocas las enfermedades en que la biopsia siempre es patológica y diagnóstica:

– Afecciones en las que la biopsia está alterada y es diagnóstica:
  • Abetalipoproteinemia.
  • Enfermedad de Whipple.
– Afecciones en las que la biopsia es diagnóstica, pero la lesión es dispersa:
  • Amiloidosis.
  • Enfermedad de Crohn.
  • Enteritis eosinofílica.
  • Linfangiectasia.
  • Linfoma.
– Afecciones en las que la biopsia está alterada, pero no es diagnóstica:
  • Esprue celiaco.
  • Esprue tropical.
  • Enteritis por radiación.
  • Enteritis por fármacos.
  • Sídrome de Zollinger-Ellison.

Pruebas de absorción intestinal

Solamente se señalan las más importantes.

Determinación cuantitativa de la grasa en heces

Es una prueba para demostrar la esteatorrea, pero en la práctica es incómoda y muy difícil de poder realizar en algunos hospitales. Se da al paciente en los días previos una dieta rica en grasas (80 g/día a 100 g/día), luego se recogen las heces durante tres días y se hace, mediante el método químico, el análisis de lípidos fecales en una muestra de 24 h. Lo normal es que se eliminen menos de 6 g en 24 h, con un coeficiente de absorción de grasas mayor que 95 % con esta dieta; en los pacientes con síndrome de malabsorción intestinal con esteatorrea hay más de 6 g en 24 h.

Estudio cualitativo de la grasa en las heces

Es una prueba útil si se realiza de forma adecuada, y si se da al paciente una dieta rica en grasas, permite detectar fibras musculares no digeridas, grasas neutras y grasas divididas. Cuando el paciente tiene una esteatorrea ligera menor que 10 g/24 h, el 25 % de los resultados son falsos negativos, y el índice de falsos positivos es del 15 %.

Prueba de absorción de la D-xilosa

Es la prueba que más se utiliza para definir la capacidad de absorción de la mucosa del intestino delgado. La D-xilosa es una pentosa, que a diferencia de la glucosa, no se asimila por absorción activa sino pasiva. Se administran 25 g de D-xilosa por vía oral y es normal una excreción urinaria mayor o igual que 5 g en 5 h. En la lesión del intestino delgado proximal, como el esprue tropical y no tropical, y en el crecimiento bacteriano excesivo, la absorción y excreción de xilosa disminuyen. En la insuficiencia pancreática la absorción de xilosa es normal. En pacientes con ascitis se obtienen valores bajos. Invalida la prueba la presencia de insuficiencia renal y la obtención incompleta de orina.

Se debe medir el nivel sanguíneo de xilosa a las 2 h de su ingestión, y un valor de 2 mmo/L (30 mg/dL) o mayor, indican una absorción normal.

Prueba de Schilling de absorción de la vitamina B12

Se administra al paciente 1000 ug de vitamina B12 por vía intramuscular con la finalidad de llenar los depósitos, luego se le da 1 ug de cianocobalamina marcada con Co^{57} por vía oral y se recoge la orina durante las 24 h siguientes; si la excreción urinaria de la radiactividad es menor que 8 %, hay malabsorción de vitamina B12. Esta prueba es de utilidad para definir si esta malabsorción de cianocobalamina es por trastornos gástricos, intestinales, insuficiencia pancreática o por crecimiento bacteriano excesivo, por lo que este estudio tiene varias fases en las que se añaden distintas sustancias y se comprueba si se normalizan o no sus valores (Tabla 94.1); de esta forma se descartan cada una de las afecciones que modifican la llegada de la vitamina B12 a los receptores del íleon terminal.

Tabla 94.1. Interpretación de la prueba de Schilling

	Fase 1 Vitamina B12	Fase 2 Vitamina B12 + factor intrínseco	Fase 3 Vitamina B12 + extracto pancreático	Fase 4 Vitamina B12 + antibióticos (metronidazol)
Anemia perniciosa por gastrectomía	Disminuido	Normal	Disminuido	Disminuido
Insuficiencia pancreática	Disminuido	Disminuido	Normal	Disminuido
Lesión ileal	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Crecimiento bacteriano excesivo	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido

Si la malabsorción de vitamina B12 mejora cuando se le asocia factor intrínseco porcino, esto indica que es secundaria a una anemia perniciosa, y si la mejoría ocurre cuando junto a la vitamina B12 se le da extracto pancreático, es porque el paciente tiene una insuficiencia pancreática exocrina. Si persiste la malabsorción de la cobalamina, se repite el estudio luego de cuatro días de tratamiento antibiótico (metronidazol: 250 mg tres veces al día); si este tratamiento resuelve la malabsorción de vitamina B12 es porque hay un crecimiento bacteriano (anaerobio) excesivo. Si la malabsorción persiste se piensa que hay un daño en el receptor ileal (enfermedad de Crohn, resección ileal o linfoma); en este caso el paciente debe recibir mensualmente 100 ug de vitamina B12 intramuscular.

Estudio del aliento

Hay dos pruebas de alta confiabilidad, la prueba del aliento de lactosa (tras la administración de 50 g de lactosa), que está elevada en la deficiencia de lactasa, y la prueba del aliento de C^{14}-xilosa, que está elevada en el crecimiento bacteriano excesivo.

Lactosa H2

Está elevada en el crecimiento bacteriano excesivo, pero es una prueba que aunque tiene una excelente seguridad, su sensibilidad y especificidad no son adecuadas.

Cultivo del aspirado intestinal

Cuando es mayor que 10^3 microorganismos/mL (anaerobios) es sospechoso y mayor que 10^5 microorganismos/mL es diagnóstico de crecimiento bacteriano excesivo intestinal.

Otras pruebas

Las pruebas de función pancreática, como la de secretina y de la bentiromida, tienen resultados anormales en la insuficiencia pancreática.

Algoritmo para evaluar la malabsorción

Una vez que se ha definido por la anamnesis y el examen físico que el paciente tiene un síndrome de malabsorción intestinal, hay que orientar su estudio tratando de hacerlo de una forma lógica y eficaz (Fig. 94.1).

Se inicia el estudio con la indicación del caroteno sérico y la prueba cualitativa de grasa en heces, lo que diagnostica en su conjunto la esteatorrea en el 85 % de los casos, principalmente en los que eliminan más de 15 g de grasa al día. Después se define si es secundario a una enfermedad del intestino delgado o a una enfermedad pancreática, para lo que se indica la prueba de la D-xilosa urinaria, que permite diferenciarlas. Si la absorción de xilosa es normal, se realizan pruebas de función pancreática. Si en

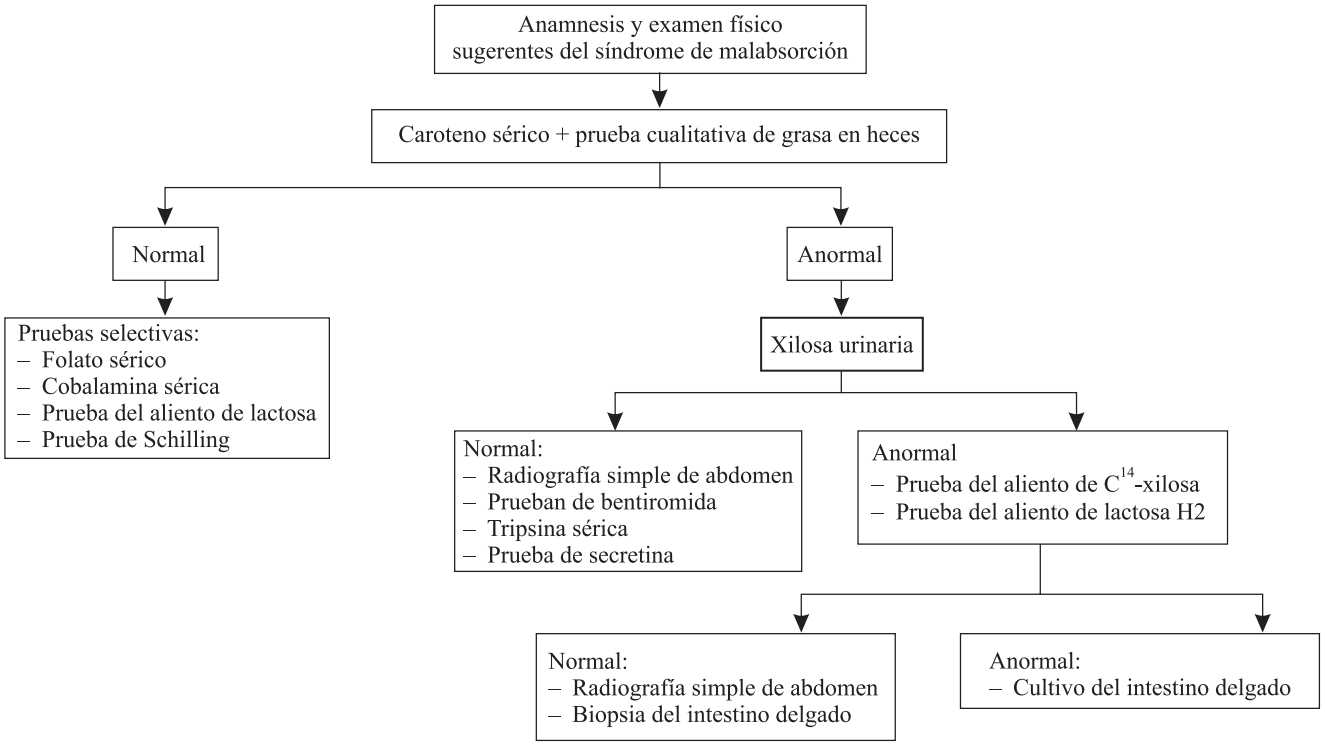


Fig. 94.1. Algoritmo para orientar el estudio del síndrome de malabsorción intestinal.

la radiografía simple del abdomen aparece calcificación difusa del páncreas, es muy probable que esté dañado el 80 % del páncreas exocrino. La prueba de la bentiromida está alterada en el 80 % a 90 % de los casos cuando la esteatorrea es pancreática; este examen se complementa con el valor de la tripsina sérica, ya que aumenta la especificidad. Si estas pruebas no son diagnósticas, hay que realizar la prueba de la secretina.

Si la prueba de xilosa es anormal, se indican los estudios del intestino delgado. Las pruebas del aliento (C^{14}-xilosa y lactosa H2) están alteradas en el crecimiento bacteriano excesivo. Si son normales, se ordenan radiografía y biopsia del intestino delgado.

Si el paciente no tiene esteatorrea, se realizan los estudios para diagnosticar una malabsorción selectiva de los nutrientes aislados (prueba del aliento de lactosa H2, prueba de Schilling, entre otras).

Tratamiento

Se expone el tratamiento inespecífico del síndrome de malabsorción intestinal, así como el específico según las enfermedades que lo provocan.

Medidas inespecíficas

1. Administración de sales minerales:
   a) Calcio: se administran 1 200 mg de calcio elemental diario, por vía oral en forma de:
      – Gluconato de calcio (93 mg Ca^{2+}/g), 5 g, tres veces al día.
      – Carbonato de calcio (200 mg Ca^{2+}/tableta 500 mg), 1 g/día a 2 g/día, divididos en varias dosis.
      – Carbonato de calcio, dos tabletas de caltrate o dos y media tabletas de Os-cal 500.
      – Gluconato de calcio (solución al 10 %, 9,3 mg Ca^{2+}/mL), 10 mL por vía intravenosa, administrados en 5 min, lentamente.
   b) Magnesio: viene como gluconato y sulfato:
      – Gluconato de magnesio (29 mg Mg^{2+}/tableta 500 mg), 1 g/día a 4 g/día, divididos en varias dosis.
      – Sulfato de magnesio (solución al 50 %, 1 mL contiene 500 mg de la sal) 2 mL, dos veces al día, por vía intravenosa.
   c) Hierro: puede darse por vía oral o parenteral:
      – Sulfato ferroso (60 mg hierro elemental/tableta 300 mg), una tableta tres veces al día.
      – Imferón, por vía intramuscular. La dosis debe calcularse según la gravedad de la anemia.
   d) Cinc: sulfato de cinc (89 mg de cinc elemental/cápsula de 220 mg), 1 cápsula tres veces al día.
2. Administración de vitaminas:
   a) Vitamina A (25 000 U de vitamina A por cápsula); en carencias graves, 100 000 U a 200 000 U diarias, luego 25 000 unidades diariamente como mantenimiento.
   b) Vitamina B12, 100 µg/día por dos semanas, luego 100 ug mensual, por vía intramuscular.
   c) Vitamina D (ergocalciferol, 50 000 U/cápsula), 50 000 U, tres veces por semana.
   d) Vitamina K (menadiona), tabletas de vitamina K, 5 mg/día a 10 mg/día. En caso de sangramiento agudo, pasar lentamente por vía intravenosa un ámpula de 50 mg en 10 min y repetir en 8 h a 12 h si el tiempo de protrombina no se ha normalizado.
   e) Ácido fólico: entre otros en el esprue celiaco. Tabletas de 1 mg y 5 mg. Se dan 5 mg/día por un mes, y después 1 mg/día como mantenimiento.
   f) Complejo de vitamina B: cualquier preparado multivitamínico, una tableta al día.
3. Suplementos calóricos: están indicados en el crecimiento bacteriano excesivo, en la enteritis por radiación, síndrome del intestino corto y en la abetalipoproteinemia:
   a) Triglicéridos de cadena media (aceite de 8 cal/mL). Administrar el 60 % de la ingestión de grasa como aceite de triglicéridos de cadena media, 60 mL/día = 480 cal/día.
4. Aporte de proteínas:
   a) Albúmina humana baja en sal (0,25 g/mL): se administran 50 g/día a 100 g/día, por tres a siete días, por vía intravenosa para aumentar un valor sérico de albúmina muy disminuido.
   b) Globulina sérica inmunitaria (0,165 g/mL): se dan 0,05 mL/kg, cada tres a cuatro semanas, por vía intramuscular, a pacientes con hipogammaglobulinemia e infección recurrente.
5. Antidiarreicos:
   a) Clorhidrato de difenoxilato (5 mg), dos tabletas al inicio y después de cada defecación, sin exceder de ocho tabletas al día.
   b) Clorhidrato de loperamida, cápsulas de 2 mg; se dan dos cápsulas al inicio y después de cada defecación, sin exceder de ocho cápsulas al día.

Medidas específicas

1. Suplementos pancreáticos en la insuficiencia pancreática y en las hepatopatías: pancreatina, seis a ocho tabletas o tres preparados de microesferas con cubierta entérica en cada comida.
2. Antagonistas del receptor H_2: cimetidina o ranitidina. Se usan en dosis elevadas en el gastrinoma y como tratamiento adyuvante en la insuficiencia pancreática exocrina (ver "Capítulo 92. Pancreatitis crónica"). Están indicados, además, en el síndrome del intestino corto.
3. Agentes que se combinan con las sales biliares y que están indicados en las resecciones ileales y en el síndrome del intestino corto. La colestiramina se administra por vía oral, 1 pk a 2 pk antes del desayuno y la comida.
4. Corticoides suprarrenales: se emplean en la enfermedad de Crohn, enteritis eosinofílica y esprue celiaco. La prednisona se comienza con 40 mg/día a 60 mg/día por dos semanas, después se disminuyen 5 mg cada semana hasta la dosis de mantenimiento, que es de 5 mg a 15 mg diarios.
5. Fármacos antiparasitarios:
   a) *Giardia lamblia*: metronidazol, tabletas de 250 mg, tres al día por una semana o clorhidrato de quinacrina, tabletas de 100 mg, tres al día por una semana.
   b) Estrongiloidiasis: tiabendazol, 25 mg/kg/día, por vía oral, por dos o tres días.
   c) *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*: tiabendazol, 25 mg/kg/día, dos veces al día durante dos días, por vía oral.
6. Antibióticos: están indicados en el crecimiento bacteriano excesivo, esprue tropical y en la enfermedad de Whipple:
   a) Crecimiento bacteriano excesivo:
      – Cefalosporina (keflex), 250 mg, cuatro veces al día y metronidazol, 250 mg tres veces al día, durante 10 días.
      – Derivado del ácido clavulánico, 250 mg, tres veces al día durante 10 días.
      – Tetraciclina, 250 mg, cuatro veces al día, durante 10 días, como alternativa.
   b) Esprue tropical: tetraciclina, 250 mg, cuatro veces al día, durante cuatro semanas; algunos necesitan hasta dos meses.
   c) Enfermedad de Whipple: sulfaprín, 500 mg, cuatro veces al día, por vía oral, durante un año.

PROHIBIDA SU VENTA

A continuación se exponen en forma muy breve algunas de las enfermedades que ejemplifican el síndrome de malabsorción intestinal, tales como el esprue celiaco, el esprue tropical y la enfermedad de Whipple, que son los prototipos de malabsorción por disminución del área de absorción en la superficie del intestino delgado el primero y de causa infecciosa los dos últimos.

Esprue celiaco

Fue descrito en 1888 por Gee en los niños y en 1932 en los adultos por Thaysen. Se le conoce por diversos nombres: esprue no tropical, enteropatía inducida por gluten, esteatorrea idiopática, enfermedad celíaca (en niños), enfermedad celiaca del adulto, entre otros.

Concepto

El esprue celiaco es una enfermedad sistémica autoinmune provocada por la intolerancia permanente a las proteínas del gluten en personas genéticamente predispuestas. Evoluciona con una atrofia severa de la mucosa del intestino delgado determinando una malabsorción de nutrientes. Esta lesión se revierte con la supresión del gluten de la dieta y reaparece con su reintroducción.

Epidemiología

Es la enfermedad crónica intestinal más frecuente. Su prevalencia varía desde 1/150 en el suroeste de Irlanda hasta 1/5 000 en Norteamérica, en Argentina se estima en el 1 % de la población; es frecuente en la raza blanca, particularmente los que tienen ascendencia europea y predomina en las mujeres con una relación 2:1. La enfermedad afecta el 10 % a 20 % de los familiares de primer grado. Suele aparecer durante la infancia, pero puede presentarse hasta en la octava década de la vida.

Etiología

Ya en 1950 Dicke comprobó que el gluten, proteína que contiene el trigo y los cereales relacionados con este (cebada, centeno y avena), era el causante de las alteraciones que se provocaban en el intestino delgado de los pacientes con esprue celiaco.

La parte tóxica del gluten es su fracción soluble en alcohol, los polipéptidos de gliadina que son ricos en glutamina, que mediante electroforesis se separan en los subgrupos gamma, beta, delta y alfa; sus péptidos son tóxicos y provocan lesión intestinal cuando se da al paciente celiaco en remisión.

La etiología del esprue es desconocida, aunque se ha tratado de explicar por varios mecanismos el hecho de que la dieta con gluten provoque destrucción del epitelio intestinal:

- Deficiencia enzimática y teoría tóxica: que el paciente con esprue celiaco carezca de una peptidasa específica en las mucosas, por lo que no se puede hidrolizar el gluten o sus péptidos con glutamina a péptidos más simples, estos péptidos tóxicos se acumulan en la mucosa y lesionan las superficies de absorción de las células, que se descaman en la luz intestinal.
- Teoría inmunológica: se ha planteado que el gluten o sus metabolitos puedan originar una reacción inmunitaria en la mucosa intestinal, a favor de lo que está la presencia de un infiltrado inflamatorio de células mononucleares en la lámina propia de la mucosa, la existencia de anticuerpos séricos IgA antigliadina y antiendomisio en los pacientes con esprue celiaco, disminución de IgM, la interacción de los péptidos de gliadina con células T específicas para gliadina, que a su vez actúen como mediadoras de la lesión tisular o provocan la liberación de una o más citosinas, que sean la responsable de la lesión del tejido, así como la buena respuesta a los corticosteroides.
- Factores genéticos: se ha encontrado una incidencia en hermanos mucho mayor que en la población general, por lo que se piensa que el esprue celiaco puede heredarse mediante un gen dominante de *penetrancia* incompleta. En estos pacientes se hallan con mayor frecuencia determinados antígenos de histocompatibilidad, HLA-DR_3 y HLA-DQW_2. En el 70 % a 90 % de los celiacos se ha encontrado el fenotipo HLA-DR_3, que en la población general es del 20 % a 25 %. Los antígenos de HLA pueden estar unidos a los genes de la respuesta inmunitaria, lo que predispone a la producción de anticuerpos patógenos antigluten, que provocan la unión del gluten a las células epiteliales y ocasionan la lesión hística.
- Factor ambiental: actualmente se plantea que el serotipo 12 de adenovirus (Ad_{12}) quizás desempeñe una función en la etiología del esprue celiaco; esto se sustenta por la misma secuencia de aminoácidos entre una parte de la gliadina A y la proteína E_{16} codificada por el virus y la incidencia elevada de anticuerpos frente a Ad_{12} en los no tratados.

En realidad, aunque no es posible integrar los factores genéticos, inmunitarios y dietéticos (gluten) en la etiología del esprue celiaco, tampoco pueden verse de forma aislada.

En el esprue celiaco, debido a la alteración de la mucosa intestinal, ocurre disminución de las disacaridasas, fundamentalmente la lactasa, así como la liberación de hormonas pancreatotrópicas (secretina y colecistocinina), lo que provoca una reducción secundaria de la función pancreática exocrina.

Cuadro clínico

El esprue celiaco se presenta a cualquier edad, una vez que se utilice el gluten en la dieta. Es en la infancia donde se observan los primeros síntomas, momento en que se debe hacer el diagnóstico e imponer el tratamiento específico; si no se realiza el diagnóstico, se señala que en algunos casos los síntomas llegan a desaparecer en la adolescencia para reaparecer entre la tercera y la sexta décadas de la vida. En el adulto tiene la característica de poseer un debut agudo, en ocasiones desencadenado por una infección intestinal, embarazo, entre otros.

Se debe señalar que a veces estos pacientes no tienen síntomas digestivos y solo está presente una anemia ferropénica sin pérdida de sangre o dolores óseos por osteomalacia.

El esprue celiaco es un síndrome de malabsorción intestinal típico, el paciente tiene diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y distensión abdominal, con todos los demás síntomas y signos ya descritos.

Se señala la asociación del esprue celiaco con la dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus, colangitis esclerosante primaria y colitis linfocítica.

Exámenes complementarios

Solamente se mencionan los estudios específicos, así como los hallazgos de la biopsia yeyunal, ya que los demás exámenes ya fueron señalados de forma general.

- Anticuerpos antigliadina IgG, IgA o ambos: están presentes en el 90 % de los pacientes y sus títulos descienden luego de la dieta sin gluten.
- Anticuerpos antiendomisio: se encuentran niveles elevados en más del 90 % de los casos, que después del tratamiento disminuyen.
- Anticuerpos antirreticulina: menos sensibles y más específicos que los antigliadina, pueden verse en otras enfermedades que dañan la mucosa del intestino delgado como la enfermedad de Crohn.

Realmente, la determinación de estos tres anticuerpos brinda máxima sensibilidad y especificidad para diagnosticar el esprue celiaco, así como para evaluar la respuesta al tratamiento y la adaptación del paciente a una dieta sin gluten. Son utilizados, además, para detectar la enfermedad en sus familiares.

– Biopsia yeyunal: en esta enfermedad solamente está afectada la mucosa intestinal y permanece indemne el resto de las capas de la pared. Las lesiones son más llamativas en el yeyuno que en íleon. La mucosa está lisa, aplanada, con ausencia de las vellosidades, y hay hiperplasia críptica, con infiltración de células inflamatorias en la lámina propia. El epitelio de la superficie está alterado y las células absortivas son cúbicas en lugar de cilíndricas, con un escaso borde en cepillo y un infiltrado inflamatorio a linfocitos en la capa del epitelio. Iguales lesiones suelen verse en el esprue tropical, el linfoma, entre otras. Reviste mal pronóstico encontrar depósitos densos de colágena, por lo además no es frecuente.

Complicaciones

– Linfoma intestinal.
– Yeyunitis crónica ulcerativa no granulomatosa.
– Dermatitis herpetiforme.
– Enfermedad celíaca colágena.
– Esprue resistente.

Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico del esprue celiaco, deben estar presentes estos elementos:

– Existencia de signos de malabsorción.
– Alteración de la biopsia del intestino delgado (yeyuno) que muestre lo ya descrito.
– Notable mejoría clínica, inmunológica e histológica luego de la dieta sin gluten.

Una de las características del esprue celiaco es que en el tiempo previsto después de suspender el gluten de la dieta, las células absortivas vuelven a su forma cilíndrica, reaparece el borde en cepillo, las vellocidades aumentan su longitud y disminuyen la altura de las criptas y la infiltración celular de la lámina propia.

Evolución

El 80 % de los pacientes se recuperan con la dieta sin gluten. La mejoría de los síntomas es cuestión de pocas semanas, no así las de las pruebas de función de absorción y de la histología del yeyuno, que demoran varios meses.

Si el paciente con esprue celiaco no mejora con la dieta sin gluten, hay que hacer algunas consideraciones al respecto:

– Que el diagnóstico no sea correcto y se trate de otra enfermedad: esprue tropical o giardiasis.
– Que el paciente no esté cumpliendo con la dieta indicada.
– Que el paciente presente, además, insuficiencia pancreática.
– Que el paciente tenga un déficit de lactasa, lo que provoca una intolerancia a la leche.
– Que esté presente alguna de las complicaciones ya mencionadas.

Se debe señalar que hay un grupo pequeño de pacientes con esprue celiaco que tienen una respuesta a la dieta sin gluten muy demorada, y solo mejoran al término de 24 a 36 meses.

Pronóstico

Es excelente en los pacientes que responden a la dieta sin gluten. Es fatal en el esprue celiaco grave si no se diagnostica y trata adecuadamente.

Los pacientes con esprue celiaco tienen riesgo de enfermedad maligna, con una tasa aumentada al doble de lo habitual.

Tratamiento

– Dieta sin gluten: evitar todos los productos que en su composición tengan trigo, centeno, cebada y avena, pastas alimenticias, la mayoría de las conservas, pasteles y cerveza, y eliminar todos los granos excepto el arroz y el maíz.
– Suprimir todos los disacáridos: leche y sus derivados por espacio de seis meses, que es el tiempo en que el borde en cepillo de los enterocitos se regenera.
– Vitaminas y minerales: para normalizar sus deficiencias.

Los corticosteroides se han utilizado en:

– Pacientes con esprue celiaco que mantienen una dieta con gluten, con buena respuesta.
– Casos de esprue rebelde que necesitan alimentación parenteral o tratamiento con inmunosupresores del tipo de la 6-mercaptopurina.

Esprue tropical

Concepto

Es una enfermedad causante de malabsorción, de etiología no bien definida, que se observa en las personas que viven o han visitado las regiones tropicales (India, Lejano Oriente y el Caribe). Se señala que el esprue tropical puede manifestarse meses o años después del regreso del paciente de los trópicos.

Etiología

Aún no se ha determinado el agente causal específico y se han planteado como posibilidades etiológicas:

– Infección bacteriana trasmisible.
– Déficit nutricional.
– Posibles toxinas que estén en la dieta o sean elaboradas por las bacterias.

El observar malabsorción unos días o semanas después de una infección diarreica aguda apoya la etiología infecciosa, a lo que se añade la rápida respuesta al tratamiento antibiótico de amplio espectro. En estos pacientes se han encontrado microorganismos coliformes en el yeyuno, que producen enterotoxina, la que origina secreción del líquido a ese nivel.

Cuadro clínico

Se describen dos fases: una inicial en que el paciente tiene astenia y diarrea de intensidad variable, por el aumento en la eliminación de grasa fecal. Pasada varias semanas, se observan las consecuencias de la malabsorción en varios nutrientes, en especial ácido fólico y vitamina B12, además de las grasas. Se añaden a los síntomas anteriores los ya descritos al principio de este capítulo. Son raras las manifestaciones de déficit de calcio y vitamina D.

Exámenes complementarios

En el esprue tropical están alteradas las pruebas de absorción de grasa, xilosa y vitamina B12 ya explicadas; la malabsorción de estas sustancias es imprescindible para hacer el diagnóstico de esta enfermedad.

Radiología intestinal

Se encuentra el patrón de malabsorción.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Biopsia intestinal

Se detecta un mínimo acortamiento de las vellosidades y aumento de la profundidad de las criptas y de las células mononucleares en la lámina propia y en el epitelio. A diferencia del esprue celiaco, las lesiones se encuentran en todo el intestino delgado. Las alteraciones antes descritas se han observado en personas asintomáticas que viven en las mismas regiones tropicales que los enfermos, lo que dificulta su interpretación.

Realmente los cambios que se observan son inespecíficos, y el médico está obligado, antes de mantener el diagnóstico de esta afección en un paciente que haya venido de una región tropical, a descartar otras causas de malabsorción, tales como infestación intestinal por parásitos, que provocan un cuadro de malabsorción con iguales cambios inespecíficos de la mucosa intestinal, como *Giardia lambia* en cualquier área geográfica y *Capillaria phillipinensis* en la zona del Pacífico.

Evolución

Hay pacientes cuya respuesta es rápida y la glositis, la diarrea y la anemia desaparecen en pocas semanas con mejoría del estado nutricional; en otros hay que mantener el tratamiento hasta seis meses para lograr resolver la enfermedad.

Tratamiento

La dieta debe ser rica en proteínas y pobre en grasas. Hay que controlar la diarrea con derivados opiáceos, corregir las deficiencias de vitaminas y minerales con vitamina B12, y ácido fólico, y administrar antibióticos de amplio espectro.

Enfermedad de Whipple

Concepto

Es una enfermedad sistémica rara, que compromete cualquier órgano del organismo humano, pero que afecta sobre todo al intestino, sistema nervioso central y articulaciones, y es provocada por la bacteria *Tropferyma Whipplei*.

Etiología

En 1992 se identificó un actinomyces grampositivo, al que se le llamó *Tropheryma whippelii*, como causante de la enfermedad.

Cuadro clínico

Esta enfermedad se caracteriza por diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, anorexia importante con disminución de peso, y los síntomas carenciales ya descritos en el síndrome de malabsorción intestinal. La pérdida intestinal de proteínas es mantenida principalmente en presencia de obstrucción linfática por adenopatías mesentéricas, por lo que se encuentra un edema hipoproteinémico. La mayoría de los pacientes presentan una artritis no deformante, migratoria, acompañada de signos inflamatorios; otros solo tienen artralgias. La fiebre no es constante, ni muy alta, intermitente, pero puede ser continua y elevarse a medida que la enfermedad progresa, y se señala que en ocasiones es el único síntoma durante algún tiempo. Se describe la presencia en algunos casos de poliserositis, que con la fiebre y las diarreas, el cuadro simula a veces un linfoma o una tuberculosis intestinal. Se detectan adenopatías periféricas como manifestaciones del sistema nervioso central aparece confusión, pérdida de memoria, nistagmo y oftalmplejía.

Exámenes complementarios

Relacionados con la malabsorción

Ponen en evidencia la esteatorrea, alteración de la D-xilosa, hipoalbuminemia y anemia.

Radiología intestinal

Hay un engrosamiento de los pliegues del intestino, principalmente del duodeno y yeyuno proximal.

Biopsia del intestino delgado

Las vellosidades aparecen engrosadas, con infiltración de la lámina propia por macrófagos cargados con gránulos ácido peryódico de Schiff-positivos. Estos macrófagos pueden encontrarse en el cerebro, sinovia de las articulaciones afectadas, ganglios linfáticos, bazo e hígado. Además, se hallan vasos linfáticos dilatados. Los macrófagos contienen bacilos en forma de bastoncillos, que se detectan al microscopio electrónico y que están identificados como el actinomiceto grampositivo; se les encuentra, además, en las células epiteliales y en los leucocitos polimorfonucleares. Luego del tratamiento antibiótico, disminuyen o desaparecen los cuerpos baciliformes, y así el número de macrófagos ácido peryódico de Schiff-positivos se reduce.

En pacientes con sida se ha encontrado ADN de *Tropheryma whippelii* en muestras de sangre.

Evolución

Con un tratamiento antibiótico prolongado se obtiene una remisión completa, aunque en algunos pacientes la respuesta es lenta. Marca el control de la enfermedad la ausencia de bacilos en los cortes de las biopsias del intestino delgado.

Tratamiento

Se usa el sulfaprín (trimetoprin-sulfametixazol) con dosis de 500 mg cada 6 h por vía oral durante un año.

No es eficaz el uso de la tetraciclina o penicilina solas. Los macrófagos ácido peryódico de Schiff-positivos pueden persistir después de que el tratamiento tenga éxito, y la presencia del bacilo fuera de los macrófagos indica persistencia de la infección o es un signo precoz de recaída.

PROHIBIDA SU VENTA

95

Síndrome del intestino irritable

Concepto

El síndrome de intestino irritable se define clínicamente como una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos y recurrentes, dentro de los que se incluyen dolor abdominal, variaciones del hábito intestinal y distensión del abdomen, que aparecen sin causas estructurales, metabólicas o infecciosas identificables, y que pueden depender de anomalías de la función digestiva, especialmente de la motilidad o de la sensibilidad.

También se conoce como colitis mucosa, colon espástico, neurosis motora del colon, afección espasmódica del colon y otras.

Epidemiología

El síndrome de intestino irritable es el trastorno funcional digestivo más frecuente en la consulta médica.

Las características epidemiológicas son difíciles de establecer, pues el estimado de prevalencia depende de la población estudiada. Entre el 8 % y 24% de las personas adultas refieren síntomas compatibles con el síndrome de intestino irritable y dentro de estas el sexo femenino tiene mayor prevalencia, con una relación de 2:1.

Etiología

Las causas de síndrome de intestino irritable no están bien definidas, como tampoco se dispone en la actualidad de una teoría patogénica única que lo explique. Existen diferentes mecanismos patogénicos que no son excluyentes entre sí y varios de estos actúan en un mismo paciente.

Las anomalías motoras intestinales constituyen una de las principales hipótesis; estas son desencadenadas por el aumento de péptidos neurotransmisores intestinales (gastrina, neurotensina, péptido C, entre otros) después de la ingestión de algunos alimentos, por ejemplo: ácidos grasos de cadena corta que desencadenan respuestas contráctiles exageradas en las ondas lentas del musculo liso intestinal.

Estas anomalías motoras provocan contracciones segmentarias que impiden el flujo anterógrado del contenido luminal en el intestino, lo que determina la aparición de la constipación o, por el contrario, afectan la musculatura circular intestinal, se altera el control secuencial y tiene lugar la diarrea.

La sensibilidad de los receptores intestinales se altera, además, ante la isquemia, los factores intraluminales tienen posiblemente una función destacada en la etiología del síndrome de intestino irritable, pues la intolerancia a algunos carbohidratos como la lactosa, la hipersensibilidad ileal a los ácidos biliares y las alteraciones motoras inducidas por los ácidos grasos, elevan la presión intraluminal a nivel del colon, lo que aumenta la distensión de la pared y provoca el dolor.

Los factores sicológicos, considerados como factores etiológicos, tienen importancia relevante, y aunque no son causa directa del síndrome de intestino irritable, sí tienen influencia en la respuesta sintomática de estos pacientes.

En los pacientes con síndrome de intestino irritable, hay un aumento de los linfocitos intraepiteliales y de los mastocitos en el colon, estos fenómenos de microinflamación pueden ser la génesis de la hipersensibilidad de las terminales nerviosas de la pared intestinal, que contribuye a inducir o mantener los síntomas asociados a la enfermedad. Algunos estudios recientes señalan la función de los neurotransmisores en la etiología del síndrome de intestino irritable a nivel funcional; entre estos se encuentran la serotonina, que se cataloga como un elemento clave en la fisiopatología de las manifestaciones clínicas, se menciona, además la importancia del péptido ligado a la calcitonina, la acetil colina, el óxido nítrico, el péptido intestinal vasoactivo y otros.

Es evidente que existe una relación entre todas las hipótesis planteadas y la existencia de una disregulación del sistema nervioso autónomo, por lo que las situaciones de estrés, emotividad desencadenen o perpetúen los síntomas del paciente con esta afección.

Cuadro clínico

La clínica del síndrome de intestino irritable es muy variada, los síntomas pueden ser continuos o más típicamente intermitentes, se caracteriza por presentar manifestaciones colónicas y extracolónicas.

Manifestaciones colónicas

El dolor abdominal, síntoma constante en esta dolencia, se caracteriza por ser de intensidad variable, localizado en hemiabdomen inferior y en el trayecto del colon; se describe de muy diversas formas (dolor cólico y compresivo); puede comenzar durante la comida o inmediatamente después de esta y alcanzar su mayor intensidad entre los 30 min y 90 min; es diurno, se acompaña de una sensación subjetiva de distensión abdominal y se alivia con la expulsión de gases o con la defecación.

Las variaciones del hábito intestinal siguen un patrón constante en cada paciente y se caracterizan por la alternancia de constipación y diarreas con predominio de una de estas.

La diarrea puede estar precedida de un episodio de crisis aguda de dolor; tiene la característica de ser pequeña, en forma de bolas o de escíbalos, con un alto contenido de moco y es indolora; posprandiales con urgencia evacuatoria y sensación de

evacuación incompleta, empeora por la mañana y mejora durante el resto del día. La constipación puede ser de días o meses y se asocia a distensión rectal y tiempo de evacuación prolongado.

La distensión abdominal es otro de los síntomas frecuentes en el síndrome de intestino irritable y en ocasiones el más molesto, se acompaña de constipación.

Manifestaciones extracolónicas

Disfunción sexual, polaquiuria, hipereactividad bronquial, fibromialgia reumática y tenesmo vesical.

Examen físico

Se constata el dolor abdominal difuso y a nivel de la zona del colon descendente masas cilíndricas estrechas y sensibles.

En el examen del tacto rectal se encuentra el esfínter espasmódico y ocurre dolor a la presión digital de la mucosa, la ampolla rectal se halla vacía. Se constata el dolor abdominal difuso y a nivel de la zona del colon descendente masas cilíndricas estrechas y sensibles.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios en el síndrome de intestino irritable se realizan para excluir otras afecciones, pues estos por lo general son normales:

- Hemograma: es normal.
- Eritrosedimentación: es normal.
- Heces fecales: son normales.
- Colon por enema: suele ser normal o se encuentra una progresión rápida del bario. Algunas áreas intestinales son más estrechas y hay separación o ausencia de las haustras en forma inconstante y variable en un mismo paciente.
- Tránsito intestinal: es normal o muestra un tránsito acelerado o lento.
- Colonoscopia: se realiza a pacientes con más de 40 años de edad y tres meses de sintomatología; en esta se encuentra espasmo del colon sigmoide y abundante moco, pero una mucosa normal.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad es difícil porque su sintomatología se confunde con múltiples enfermedades orgánicas y carece de marcadores específicos que permitan identificarla con exactitud, por esto el diagnóstico clínico del síndrome de intestino irritable se realiza por exclusión de las restantes enfermedades intestinales con las que suele confundirse.

El diagnóstico positivo se lleva acabo utilizando los criterios de Roma III que son menos restrictivos que los de Roma II, unidos a la exploración física y analítica con dolor o molestia abdominal recurrente al menos tres días por mes en los últimos tres meses con un mínimo de comienzo de los síntomas seis meses antes del diagnóstico asociados con dos o más de estos:

- Mejoría con la defecación.
- Comienzo coincide con un cambio de la frecuencia de las deposiciones.
- Comienzo coincide un cambio de la consistencia de las deposiciones.

Los cambios principales de los criterios de síndrome de intestino irritable de Roma III con respecto a los criterios previos de Roma II son:

- Se ha modificado el tiempo de evolución necesario para establecer el diagnóstico, ahora basta con que los síntomas hayan aparecido al menos seis meses antes y estén actualmente activos durante tres meses, lo que los hace menos restrictivos que los utilizados en Roma II (12 semanas de síntomas en los últimos 12 meses).
- Los subtipos del síndrome del intestino irritable se han revisado de tal forma que la diarrea, el estreñimiento y el tipo mixto se determinan fundamentalmente por la consistencia de las heces.
- El síndrome del dolor abdominal funcional se ha separado de los trastornos intestinales digestivos y ahora es una categoría independiente.

Diagnóstico diferencial

Se establece con estas enfermedades:

- Cáncer de colon: se presenta en la edad media de la vida, no está asociado a factores sicológicos y la sintomatología es progresiva, hay anemia, tumor palpable y demostración de este en los estudios realizados.
- Diverticulosis del colon: también se presenta en la edad media de la vida, con ausencia de alteraciones vasomotoras y vegetativas, puede evolucionar con sangramiento digestivo y periodos de diarrea y constipación alternante. Los estudios radiológicos específicos confirman el diagnóstico.
- Enteritis regional: es propia de adultos jóvenes y se caracteriza por un cuadro crónico de diarreas mucosanguinolentas, en el examen endoscópico se observan áreas con inflamación, erosiones y seudopólipos, que alternan con tejido normal.
- Enfermedades que se deben descartar: la colitis ulcerativa idiopática, el estreñimiento crónico, la alergia intestinal, enfermedades parasitarias, entre otras.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de intestino irritable está dirigido al alivio de los síntomas, así como tratar las posibles causas desencadenantes y evitar las recaídas.

Medidas generales

- Sicoterapia: es muy importante una adecuada relación médico-paciente, donde este debe ser orientado y educado en relación con su enfermedad y autocontrol. Si existiese alguna alteración grave de la personalidad, debe evaluarse por el sicólogo.
- Dieta: hay indicar una dieta pobre en grasa, el paciente no debe comer con demasiada rapidez ni tomar bebidas gaseosas. Asimismo, se suprime cualquier alimento que agrave la sintomatología de la enfermedad.

En caso de diarreas se prescribe una dieta blanda y sin residuos (granos). Es importante regular el café y el exceso de condimentos en la dieta.

Tratamiento de los síntomas

- Suplementos de fibra: se indican por sus efectos beneficiosos en la fisiología del colon:
  - Salvado de trigo: media taza, 10 g/día a 30 g/día.
  - Psilio: media a una cucharada sopera dos a cuatro veces al día.
- Espasmolíticos: están indicados en el síndrome de intestino irritable con predominio del dolor, los medicamentos anticolinérgicos pueden aliviar el dolor relacionado con los espasmos intestinales. Los anticolinérgicos inhiben el reflejo gastrocólico, para el dolor posprandial se indican los espasmolíticos 30 min antes de las comidas:
  - Bromuro de cimetropio: 50 mg tres veces al día.
  - Mevebirina: 135 mg antes de las comidas.
  - Hiosciamina: 0,125 mg 30 min a 60 min antes de las comidas.

- Trimebutina: 100 mg tres veces al día.
- Diciclomina: 10 mg a 20 mg tres o cuatro veces al día.

– Antidiarreicos:
  - Difenoxilato (lomotil): 2,5 mg a 5mg cada 4 h a 6 h.
  - Loperamida: 2 mg dos veces al día.
  - Colestiramina: un envase una o dos veces al día.
  - Tintura de guayaba: 20 gotas tres veces al día.
– Antidepresivos tricíclicos:
  - Imipramina: 30 mg a 50 mg al día.
  - Desipramina: 50 mg al acostarse.
– Sedantes:
  - Clorodiazepóxido: 5 mg a 10 mg tres veces al día, durante periodos breves.
– Nuevos moduladores serotonínicos intestinales:
  - Antagonistas de los receptores de serotonina: silansetron (un nuevo antagonista del receptor 5HT3).
  - Agonista de receptor 5HT4: tegaserod (actividad procinética al estimular el peristaltismo, indicado en síndrome de intestino irritable con predominio del estreñimiento) y prucaloprida.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

96

Enfermedad inflamatoria intestinal

Concepto

Se denomina enfermedad inflamatoria intestinal a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas recidivantes, de causa desconocida, que afectan al tubo digestivo y que comprenden la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Solamente cuando estas enfermedades se localizan en el colon tienen signos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos comunes, y aunque comparten importantes características fisiopatológicas, muestran suficientes diferencias, como forma de afectar al espesor de la pared intestinal y distintas complicaciones locales y respuestas a la cirugía, que justifican su consideración como dos enfermedades diferentes. Alrededor del 10 % de los casos no llegan a distinguirse unos de otros y se les designa entonces como *colitis indeterminada*.

Epidemiología

La enfermedad inflamatoria intestinal es muy frecuente en países desarrollados, demostrando que su ocurrencia es un proceso dinámico y cambiante con la zona geográfica.

Las altas cifras de incidencia se han demostrado en países del Norte y Oeste de Europa así como en Norteamérica, mientras las cifras más bajas se encuentran en África, Suramérica y Asia. El ambiente y estilo de vida occidental está relacionado a la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal, que se asocia con el tabaquismo, las dietas altas en grasa y carbohidratos, el estrés y elevado estado socioeconómico.

En Norteamérica, las tasa de incidencia para la colitis ulcerosa es de 2,2 casos por 100 000 personas/año a 14,3 casos por 100 000 personas/año y entre 3,1 casos 100 000 personas/año y 14,6 casos 100 000 personas/año para la enfermedad de Crohn. La prevalencia oscila entre 37 casos por 100 000 personas/año y 246 casos por 100 000 personas/año para la colitis ulcerosa y entre 26 casos por 100 000 personas/año y 199 casos por 100 000 personas/año para la enfermedad de Crohn. En Europa, la incidencia fluctúa entre 1,5 casos por 100 000 personas/año y 20,3 casos por 100 000 personas/año para la colitis ulcerosa y entre 0,7 casos por 100 000 personas/año y 9,8 casos por 100 000 personas/año para la enfermedad de Crohn; la prevalencia fluctúa entre 21,4 casos por 100 000 personas/año y 243 casos por 100 000 personas/año para la colitis ulcerosa y entre 8,3 casos por 100 000 personas/año y 214 casos por 100 000 personas/año para la enfermedad de Crohn.

La incidencia en los países de Latinoamérica es de 0,08 casos por 100 000 personas/año a 0,5 casos por 100 000 personas/año. Estudios europeos previos sugieren que la incidencia decrece de Norte a Sur, esto ha encontrado estabilidad en las áreas de alta incidencia y las más bajas han crecido. Asia ha sufrido un incremento de la enfermedad inflamatoria intestinal en las naciones industrializadas.

La incidencia y prevalencia están aumentando en el este de Europa, Hungría tiene datos de incremento de incidencia de colitis ulcerosa desde 1,6 casos por 100 000 personas/año hasta 11 casos por 100 000 personas/año y para enfermedad de Crohn de 0,4 casos por 100 000 personas/año hasta 4,7 casos por 100 000 personas/año.

Muchos estudios en China han demostrado que en el caso de la colitis ulcerosa es más frecuente en hombres que en mujeres, 1,34:1. En países desarrollados, esta enfermedad es más frecuente en persona jóvenes con doble pico: 15 a 30 años y 50 a 70 años, en China sobre los 40 años, sin segundo pico. En cuanto a la enfermedad de Crohn, la predominancia por el sexo femenino es mayor en países desarrollados, 1,67:1, no es en los orientales, en relación con la edad hay dos picos, a los 25 a 30 años y a los 60 a 65 años.

En Europa occidental, las cifras más altas se han descrito en Dinamarca, con un aumento de prevalencia e incidencia, sufriendo en el caso de la colitis ulcerosa un incremento de la incidencia en mujeres de 8,3 casos por 100 000 personas/año hasta 17casos por 100 000 personas/año, y en los hombres de 7,7 casos por 100 000 personas/año hasta 16,7 casos por 100 000 personas/año. Para enfermedad de Crohn, la incidencia en mujeres se incrementó de 4,1 casos por 100 000 personas/año a 10,7 casos por 100 000 personas/año y en los hombres de 3,2 casos por 100 000 personas/año a 8,5 casos por 100 000 personas/año.

Etiología

El intestino normal está en un estado estacionario de inflamación "fisiológica", dado por un equilibrio dinámico entre:

- Factores que activan el sistema inmunológico del huésped: como los gérmenes en la luz intestinal, antígenos dietarios (proteína de la leche de vaca) y estímulos inflamatorios endógenos.
- Defensas del huésped: que regulan la presencia de una muy discreta inflamación de bajo grado en la lámina propia de la pared intestinal y mantienen la integridad de la mucosa.

En la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, la búsqueda de la causa o causas de la pérdida de este equilibrio, aún no se comprende en su totalidad. Se han producido importantes avances en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal, en los últimos años En primer lugar, el descubrimiento de nuevos genes de susceptibilidad, que han permitido demostrar

la importancia de la función de barrera del epitelio intestinal, así como los mecanismos tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. La identificación, en segundo lugar, de factores ambientales que implican a las bacterias comensales o sus productos, como los inductores de la desregulación de la respuesta inmunológica. En tercer lugar, el estudio de modelos murinos de colitis ulcerosa, en los que la enfermedad se presenta solo en presencia de bacterias.

Existe una alteración de la respuesta inmunológica normal a las bacterias comensales debido a factores ambientales en una persona genéticamente susceptible. Por lo que la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal se debe a una combinación de factores genéticos, inmunológicos, bacterianos y ambientales.

Seguidamente se exponen los diferentes factores genéticos o familiares, infecciosos e inmunitarios, que tratan de explicar su origen.

Predisposición genética

Desde el punto de vista de la interacción entre la inmunología y la genética, se ha postulado que existe cierta predisposición genética de algunas personas a desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal, la que está relacionada con una inadecuada respuesta inmunológica frente a la microflora comensal.

Cada vez hay mayor evidencia de la predisposición genética en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que está avalado por la existencia de agrupaciones familiares, las diferencias de incidencia entre razas y etnias, la comprobación de síndromes genéticos con enfermedad inflamatoria intestinal y por la asociación con marcadores genéticos.

El índice de mayor riesgo es tener un familiar de primer grado con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, esto alcanza un factor de riesgo de 10. Aproximadamente el 15 % de estos casos tienen un consanguíneo de primer grado con enfermedad inflamatoria intestinal. Así, entre los familiares de pacientes con enfermedad de Crohn el peligro de padecer colitis ulcerosa es ocho a 10 veces mayor que en la población general, y el de sufrir enfermedad de Crohn es 13 veces superior. Se observa un alto grado de concordancia en los gemelos monocigotos, mayor en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, lo que le confiere una función más importante a la herencia en la primera.

La más alta incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal se observa en la raza caucásica, y dentro de esta, la etnia judía es la que alcanza mayor porcentaje y es menor en la raza negra e inferior en la asiática.

En los últimos años se ha confirmado la presencia de polimorfismos en varios genes que participan en la respuesta inmune innata en pacientes que desarrollan enfermedad inflamatoria intestinal. Uno de estos corresponde a las variantes alélicas del receptor NOD2/CARD15, que pertenece a una superfamilia de genes localizados en el cromosoma 16. Los polimorfismos de NOD2/CARD15 asociados con mayor frecuencia a enfermedad inflamatoria intestinal son el Arg702Trp, Gly908Arg y Leul007*f*-sinsC, relacionados tanto con el riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn como con el fenotipo de la enfermedad. Estas mutaciones prvocan defectos en la actividad bactericida de los macrófagos, lo que conduce a infecciones intracelulares persistentes con estimulaciones crónicas de células T en la función de barrera de las células epiteliales lo que incrementa la exposición a la microflora y en el condicionamiento de las células dendríticas y células epiteliales diferenciadas de tipo M, que lleva a una pérdida en el balance homeostático de células efectoras y reguladoras. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que presentan los polimorfismos antes mencionados, presentan una enfermedad más severa, de aparición más temprana, con compromiso predominantemente del íleon y un requerimiento de cirugía temprana.

El desarrollo de una respuesta inmune innata contra productos bacterianos es mediado a través de receptores de reconocimiento de patrones tales como los receptores *toll-like* y los receptores con dominios de oligomerización para unión a nucleótidos. Una asociación entre el polimorfismo TLR4 Asp299Gli y la enfermedad inflamatoria intestinal, se encontró en el 2004. Este polimorfismo se asocia con una señalización alterada tras exposición a lipopolisacáridos y un aumento en la susceptibilidad a infecciones por gram negativos.

La expresión aumentada en el epitelio intestinal de TLR4, y en especial del alelo 299Gly, se ha reportado en pacientes con enfermedad de Crohn.

En la actualidad predomina la teoría de que la enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno genéticamente heterogéneo con una gran variedad de presentaciones. También el sistema HLA tiene influencia sobre el fenotipo de la enfermedad. Los marcadores genéticos en el complejo mayor de histocompatibilidad, especialmente en el alelo de clase II HLA DRB1* 0103, se han asociado con colitis ulcerosa corticodependiente y refractaria, así como con colitis ulcerosa grave que requiere colectomía. Ciertos alelos se han asociado también con la presencia de manifestaciones extraintestinales.

Se han identificado un número de marcadores subclínicos en miembros familiares de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no afectados por la enfermedad, lo que puede indicar quién se encuentra en situación de riesgo de desarrollar la enfermedad o en quiénes ya está la enfermedad presente en una fase temprana. Entre los marcadores más estudiados están la permeabilidad intestinal y determinados marcadores serológicos: anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae*, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear, entre otros.

Causas infecciosas

La investigación actual sobre esta posible causa recae en el virus del sarampión, la *Lysteria monocytogenes* y la clamidia. Dada la gran semejanza de la enfermedad de Crohn con la enteritis granulomatosa de los rumiantes o enfermedad de Johne, cuyo agente etiológico es el *Mycobacterium tuberculosis,* se ha planteado la posibilidad de que la enfermedad de Crohn esté causada por una micobacteria. Sin embargo, determinaciones muy sensibles de biología molecular no han puesto en evidencia el genoma micobacteriano en los tejidos afectados por esta enfermedad. Aunque aún no existe la seguridad de que un agente infeccioso pueda ser la causa de la enfermedad inflamatoria intestinal, estos antígenos pueden provocar una respuesta anormal del huésped.

Modelos murinos han demostrados que se necesita la presencia de bacterias intestinales para que ocurra inflamación.

Inmunorreactividad anormal del huésped

Debido al gran número de bacterias presentes en el intestino, el sistema inmune debe ser capaz de diferenciar entre comensales y patógenos, y generar respuestas adecuadas de tolerancia o inflamación, respectivamente.

La respuesta inmune del intestino está mediada en parte por tres tipos de células: epiteliales especializadas o de Paneth, las epiteliales diferenciadas de tipo M, y las células dendríticas. Cada tipo celular ejerce una función específica en la defensa contra patógenos intestinales. Las células de Paneth secretan sustancias que protegen a las células troncales, ubicadas en las criptas, contra agentes patógenos. Las células M captan antígenos patógenos presentes en el lumen, lo procesan y pueden entregarlos a células dendríticas inmaduras. Las células dendríticas son capaces de procesar antígenos y presentarlos a linfocitos T en estado *naive o virgen*, ubicados en ganglios mesentéricos o placas de Peyer (tejido linfoide asociado a las mucosas), guiándolos hacia una respuesta Th1 (respuesta inmune celular) o Th2 (respuesta inmune humoral) en dependencia del tipo de patógeno y el ambiente de citoquinas circundante.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

La inflamación provocada en el intestino a causa de la enfermedad inflamatoria intestinal posee características predominantes para cada tipo de enfermedad. Clásicamente se ha descrito que la colitis ulcerosa presenta un infiltrado inflamatorio predominantemente de tipo Th2, con secreción de interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-13. Por otra parte, la enfermedad de Crohn se ha correlacionado con la presencia de infiltrado de tipo Th1, con presencia de interferón gamma, interleucina-12 y factor de necrosis tumoral. Sin embargo, este planteamiento se ha hecho progresivamente menos estricto, más aún con los recientes hallazgos referentes a la presencia de interleucina-17 en suero y mucosa intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente con enfermedad de Crohn. La interleucina-17 se ha descrito como parte de una vía proinflamatoria distinta, denominada ThIL-17 o Thl 7, donde la interleucina-23 tiene una función trascendental como inductor de la secreción de interleucina-17.

El resultado final es una respuesta inmunológica inapropiada, tanto innata como adquirida, a la presencia de bacterias comensales y otros antígenos luminales. La liberación de citoquinas proinflamatorias, a su vez, estimula a los macrófagos, que producen nuevas citoquinas y se activa una cascada inflamatoria que ocasiona un aumento de la permeabilidad epitelial y daño tisular.

En condiciones normales existe un equilibrio entre las células T reguladoras y las células T efectoras (Th1, Th2, Th17).

En resumen, en la enfermedad inflamatoria intestinal ocurre una alteración en diferentes puntos de la homeostasis intestinal, como consecuencia de una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, implicados en la alteración de la barrera intestinal, de los mecanismos de inmunidad innata y adquirida y en la composición y diversidad de gérmenes intestinales.

La inflamación es la vía final común de la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal y los cambios morfológicos son el resultado de la activación de las células inflamatorias, con una intensa infiltración de neutrófilos en la mucosa del intestino al principio de la enfermedad y células mononucleares al final.

La alteración de los neutrófilos en el intestino inflamado, provoca la aparición de gránulos de proteasas y un aumento en la producción de superóxido y otras sustancias liberadoras de radicales libres de oxígeno. Estos productos de los neutrófilos activados causan lesión hística inespecífica. La inflamación ocasiona:

– Daño a la barrera mucosa epitelial.
– Pérdida de la función absortiva de las células superficiales del epitelio.
– Activación de la secreción de las células epiteliales en las criptas.

La inflamación, con el tiempo, destruye la mucosa inmediata, con lo que se pierde la barrera que esta representa y la función de absorción. Todo esto da lugar a la diarrea sanguinolenta intermitente característica de estas enfermedades.

La mayor parte del tratamiento actúa a través de la regulación inespecífica de la baja del sistema inmunológico y dado los avances terapéuticos logrados, las enfermedad inflamatoria intestinal se han transformado en cuadros susceptibles de alcanzar remisiones clínicas completas y mantenidas, compatibles con una calidad de vida casi normal.

Colitis ulcerosa

Concepto

Es una inflamación de la mucosa del colon de causa desconocida, que puede afectar al recto y a la totalidad del colon. Se caracteriza, anatomopatológicamente, por alteraciones de todas las paredes del colon, bien en algunas de sus capas o de todas estas. Asimismo, es constante en la evolución crónica, la evolución por brotes y posibilidades de complicaciones leves y graves. Se manifiesta, desde el punto de vista clínico, por repetidos ataques de diarreas, retortijones, dolores abdominales, rectorragias, fiebre, malnutrición y alteraciones del estado general. Su extensión y su gravedad son variables en cada paciente a lo largo del tiempo.

Epidemiología

Esta enfermedad aparece principalmente en jóvenes y adultos jóvenes.

Se dice que la colitis ulcerosa presenta una incidencia anual de unos seis casos/100 000 habitantes, lo que varía según la raza y el área estudiada. La prevalencia es irregular y oscila entre 24 casos/100 000 habitantes y 122 casos/100 000 habitantes. Casi todos los estudios epidemiológicos coinciden en determinadas características socioeconómicas; de estas existe un mayor porcentaje en los judíos, raza blanca, en personas con mayor poder adquisitivo y en áreas urbanas.

Al revisar varios estudios realizados entre 1930 y 1990 se demuestra que la incidencia según el sexo ha variado en los últimos 50 años, lo que parece estar relacionado con los cambios asociados con el hábito de fumar. La distribución por sexo ha pasado a ser en la actualidad más frecuente en los varones que en las mujeres, las que predominaban anteriormente. Hay quienes sugieren una asociación negativa entre el fumar cigarrillos y la colitis ulcerosa. De hecho, las personas adultas que son fumadores activos presentan una menor probabilidad de desarrollar una colitis ulcerosa que las que no lo son. El riesgo disminuye con el aumento del consumo de cigarrillos consumidos. En resumen, fumar hace que sea una 10 veces menos probable padecer de colitis ulcerosa que el grupo de no fumadores. Sin embargo, esta asociación no es justificante para propiciar este hábito, que tantos efectos deletéreos provoca en la salud del hombre. La apendicectomía también reduce el riesgo de colitis ulcerosa.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

El aspecto macroscópico del colon afectado por colitis ulcerosa varía con la intensidad de la enfermedad. En los casos leves puede haber eritema y edema de la mucosa y, quizás, erosiones pequeñas. La inflamación empieza siempre distal en el recto y se propaga en sentido proximal a distancia variable. De ordinario, hay una demarcación clara entre el colon afectado y el colon más proximal no afectado. No son raros los pólipos y seudopólipos inflamados (Fig. 96.1).

El colon con afectación crónica pierde sus pliegues haustrales normales y toma un aspecto aplanado. Cuando el daño es intenso, se observan áreas grandes de ulceración y hemorragias.

Aspecto microscópico

La lesión típica es el absceso de las criptas, que en su forma completamente desarrollada se caracteriza por la presencia de neutrófilos dentro de las criptas, así como en la pared y en la lámina propia adyacente. La lámina propia tiene infiltrados con número creciente de mononucleares, lo que indica cronicidad. Luego estos neutrófilos son descargados hacia la luz del intestino o vuelven hacia la lámina propia por destrucción hística continua, la mucosa se erosiona y se llegan a formar verdaderas úlceras, lo que a su vez condiciona el inicio de un proceso regenerativo epitelial.

El proceso inflamatorio en la colitis ulcerosa no siempre rompe la *muscular mucosae* y solo en los casos más graves se extiende hasta la submucosa.

Prohibida su reproducción

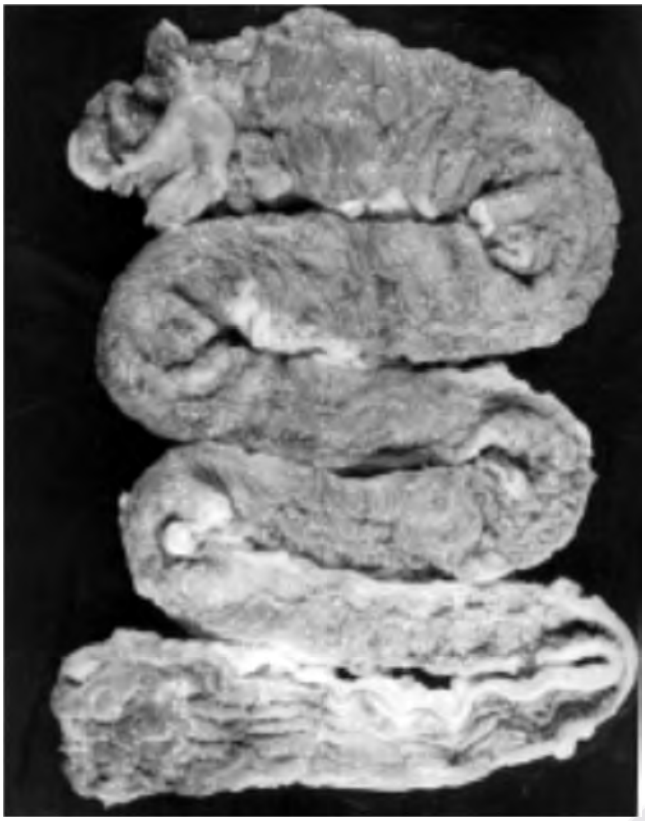


Fig. 96.1. Colitis ulcerosa idiopática que muestra marcada irregularidad de la mucosa, provocada por las ulceraciones y formaciones seudopolipoides.

Cuadro clínico

El espectro clínico de la colitis ulcerosa, muy amplio, es consecuencia de la diferente actividad inflamatoria y extensión del proceso con la que se puede presentar. Típicamente ocurre en pacientes entre 20 y 50 años de edad y debuta como un ataque agudo fulminante, o sigue una evolución indolente (asintomático) o crónico.

De modo general, las manifestaciones clínicas más frecuentes y clásicas son la diarrea con sangre, moco y pus en las heces fecales, aunque aparece también dolor abdominal, entre otros.

La rectorragia es el síntoma inicial más común, se observa mucha sangre en el papel higiénico o bien aparece moco sanguinolento que cubre las heces, lo que en ocasiones es atribuido a la presencia de hemorroides, principalmente si este se acompaña de estreñimiento (que se debe a un espasmo del rectosigmoide).

A medida que se incrementa la gravedad del cuadro, con afectación más amplia del colon, surge la diarrea, que se debe a la presencia de un componente secretor y exudativo que aumenta la disolución de las heces fecales y a una inadecuada reabsorción de sodio y agua por parte de la mucosa colónica.

La irritabilidad rectal causa evacuaciones intestinales frecuentes, con cantidades pequeñas de sangre y moco, lo que se denomina *seudodiarreas.*

La intensidad de la diarrea es muy variable, desde tres a cuatro deposiciones al día hasta una o dos por hora.

En los brotes leves las heces fecales son blandas, pastosas y formes, y aparecen líquidas y rojizas en los casos de mayor gravedad. La presencia de moco y pus es frecuente; el primero se atribuye a la estimulación colinérgica de la mucosa inflamada y el segundo a la apertura de abscesos criptales a la luz intestinal.

El dolor abdominal es frecuente en estos pacientes, principalmente si la afectación colónica es extensa. Suele ser de tipo cólico, de predominio en hemiabdomen izquierdo y en relación con las deposiciones. Conforme evoluciona la enfermedad en el tiempo y la fibrosis del colon aumenta progresivamente, estos dolores tienden a disminuir. Por otra parte, en los casos graves, la presencia de un dolor intenso y continuo acompañado de defensa abdominal a la exploración, debe obligar a descartar la existencia de una perforación colónica.

Muchas veces los pacientes con colitis ulcerosa refieren otros síntomas gastrointestinales como hiporexia, plenitud, epigastralgia, náuseas y vómitos. Estos síntomas son reflejos y su intensidad está en relación con la gravedad del brote. Aparecen también astenia y pérdida de peso.

La fiebre y la taquicardia indican, por lo general, la presencia de un cuadro de cierta gravedad.

Exploración física

Puede ser normal en los periodos de remisión e incluso en los brotes leves de la enfermedad. Sin embargo, en los casos de mayor afectación se puede constatar la repercusión general con signos de deshidratación, anemia y desnutrición en mayor o menor grado.

De forma ocasional, el hígado es palpable por infiltración grasa u otra anormalidad hepática concomitante.

La auscultación del abdomen puede revelar ruidos hidroaéreos aumentados y borborigmo audible.

El examen rectal es usualmente doloroso y el esfínter anal es con frecuencia espático. El examinador debe ser hábil para detectar grietas y cambios granulares en la mucosa rectal a la palpación digital. Los seudopólipos pueden ser palpados y la rigidez rectal, detectada.

Una buena exploración física también ayuda a encontrar datos que orienten hacia la existencia de complicaciones, tanto locales como sistémicas.

Criterios de gravedad: los definidos en la clasificación de Montreal

Gravedad

- Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.
- Colitis leve: el paciente tiene menos de cuatro diarreas en el día, con sangre escasa en las heces, ausencia de fiebre, anemia, taquicardia, pérdida de peso o hipoalbuminemia y eritrosedimentación normal.
- Colitis moderada: se presentan cuatro a seis diarreas en el día, con moderada cantidad de sangre en las heces, temperatura menor que 37,5 ºC, no hay taquicardia, anemia discreta y eritrosedimentación ligeramente acelerada. Evoluciona por brotes o periodos de actividad de duración limitada, que oscilan entre cuatro y seis semanas, y alternan con otros de latencia o inactividad, si bien a veces la enfermedad se mantiene activa durante periodos de tiempo superior a los seis meses, incluso años.
- Colitis grave: incluye seis o más diarreas en el día, sanguinolentas, fiebre mayor que 38 ºC, frecuencia cardiaca mayor que 90 latidos/min, anemia, eritrosedimentación mayor que 30 mm/h e hipoalbuminemia menor que 3 g/dL. Esta forma puede hacer su aparición ya en el primer brote o en el transcurso de cualquier recidiva.

Extensión

- Proctitis ulcerosa (o hemorrágica): la inflamación queda limitada a la mucosa rectal.
- Rectocolitis ulcerosa (o hemorrágica): la inflamación se extiende desde el recto hasta la porción izquierda del colon (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico).

– Pancolitis (colitis extensa): el proceso inflamatorio abarca todo el colon e incluso algunas veces existe toma ileal (ileítis por reflujo).

Exámenes complementarios

– Hemograma: anemia por déficit de hierro, y leucocitosis con desviación izquierda en los casos complicados.
– Eritrosedimentación: acelerada.
– Proteínas plasmáticas: hipoalbuminemia con inversión del índice serina-globulina (es un marcador de severidad).
– Electrólitos en sangre: hipocalcemia e hipomagnesemia.
– Fosfatasa alcalina: aumentada como manifestación de colangitis esclerosante.
– Heces fecales: el examen directo muestra abundantes hematíes, leucocitos, moco y piocitos.

Otros biomarcadores disponibles

– Proteína C reactiva: aumentada.
– Orosomucoide (α-1-glicoproteína ácida): aumentada
– Amiloide A sérico y α-1-antripsina: aumentadas.

Marcadores fecales

– Calprotectina y lactoferrina: elevados.
– Anticuerpo perinuclear antineutrófilo: es positivo en la mayoría de los pacientes, aparecen en el 60 % a 80% de los casos.
– Anticuerpos contra levaduras *Saccharomyces cerevisae*: son negativos en la mayoría de los casos, solo aparece positivo en el 2 % a 15% de los pacientes.
– La determinación combinada de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear y anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* es una estrategia útil para el diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Endoscopia

– Rectosigmoidoscopia: estudio de gran valor para hacer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, que según su grado de actividad, puede clasificarse en:
  • Quiescente: patrón vascular mucoso normal o distorsionado. Fina granularidad.
  • Leve o ligeramente activo: hiperemia o eritema focal o difuso. Friabilidad (sangramiento al contacto).
  • Moderado o moderadamente activo: exudado mucopurulento. Úlceras simples o múltiples, pequeñas (menor que 5 mm) y en número menor de 10 por segmento de 10 cm.
  • Severo: hemorragias espontáneas. Úlceras grandes (menor que 5 mm) y en número mayor que 10 por segmento de 10 cm.
– Colonoscopia: tiene estas indicaciones:
  • Diagnóstico diferencial entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.
  • Diagnóstico diferencial entre la enfermedad inflamatoria intestinal y otras formas de colitis.
  • Valoración de hallazgos radiológicos (estenosis y masas).
  • Valoración de la extensión de la enfermedad.
  • Seguimiento de la displasia epitelial o del cáncer colorrectal.
  • Seguimiento de la respuesta al tratamiento médico.

Imagenología

– Rayos X simple abdomen: debe hacerse siempre, particularmente en la colitis severa, donde el riesgo de megacolon tóxico existe. Puede demostrar acortamiento o pérdida de haustras y aire suficiente en un segmento del colon.
– Colon por enema: está indicado en todo paciente con colitis ulcerosa, pero solo en el momento apropiado, pues puede precipitar la aparición de megacolon tóxico. Las alteraciones radiológicas varían con la localización de las lesiones y el estado de la enfermedad. Los hallazgos principales suelen ser:
  • Ausencia de pliegues entre las haustras.
  • Irregularidades del contorno de la mucosa, que aparece con aspecto dentellado.
  • Pliegues polipoides (Fig. 96.2).
  • Ulceraciones.
  • Retracciones del órgano.
– Examen contrastado con aire y enema de bario: es útil para determinar la extensión y la actividad de la enfermedad, la presencia de cáncer o para diferenciarla de la enfermedad de Crohn.
– Tomografía axial computarizada: la colitis ulcerosa es una enfermedad que afecta fundamentalmente a la mucosa del colon, sin embargo, en determinadas circunstancias el proceso inflamatorio afecta a todo el grosor de la pared intestinal y puede ser evaluado mediante este estudio. Se ha mostrado útil en la detección de la extensión de la afectación perirrectal al señalar el engrosamiento de la pared intestinal, así como el ensanchamiento presacro como consecuencia de la retracción de las paredes del recto a este nivel.
– Biopsia: el estudio histológico de la mucosa del colon da el diagnóstico definitivo de la enfermedad y está indicada en todos los cuadros que hagan sospechar una colitis ulcerosa.



Fig. 96.2. Colitis ulcerosa idiopática. En el colon por enema se observan defectos de lleno correspondientes a las formaciones polipoides de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn

- Criterios macroscópicos:
  - Enfermedad segmentaria.
  - Preservación rectal.
  - Mucosa ulcerada o en empedrado.
  - Presencia de fisuras.
  - Vascularización discreta.
  - Extensión transversal.
  - Serositis.
  - Fístulas enterocutáneas o intestinales.
- Criterios radiológicos:
  - Afectación asimétrica y discontinua.
  - Afectación aislada del colon derecho.
  - Úlceras profundas longitudinales o transversales.
- Criterios endoscópicos:
  - Presencia de lesiones anales.
  - Recto preservado.
  - Dibujo vascular preservado.
  - Mucosa no friable.
  - Imágenes de "empedrado".
  - Úlceras serpiginosas o aftoides.
  - Mucosa lisa.
  - Lesiones discontinuas.

Colitis ulcerosa

- Criterios macroscópicos:
  - Enfermedad continua.
  - Afectación rectal.
  - Mucosa granular.
  - Ausencia de fisuras.
  - Hipervascularización.
  - Extensión hasta la submucosa.
  - Serosa normal.
  - Ausencia de fístulas.
- Criterios radiológicos:
  - Afectación continua desde el recto.
  - Afectación difusa del recto.
  - Mucosa granular.
- Criterios endoscópicos:
  - Ausencia de lesiones anales.
  - Recto afectado.
  - Hiperemia de la mucosa.
  - Mucosa friable.
  - Ausencia de "empedrado".
  - Úlceras superficiales.
  - Mucosa granular.
  - Lesiones continuas.

Evolución

La mejor forma de comprender la evolución de estos pacientes es a través del conocimiento de las formas clínicas de la enfermedad, según Bockles:

1. Forma recidivante:
   a) Variedad leve.
   b) Variedad grave:
      – Con remisión clínica y endoscópica.
      – Con remisión clínica persistiendo las lesiones endoscópicas.

   Ambas formas pueden transformarse crónica continua o bien presentar una recidiva tipo fulminante.
2. Forma crónica continua.
3. Forma fulminante.

La forma recidivante es la más frecuente y fundamentalmente su variedad leve, que por lo común evoluciona con escasa repercusión general, sin fiebre, duración aproximada de cuatro a 12 semanas y con afectación generalmente distal (recto o sigma). Está también la variedad grave, en la que es habitual encontrar un cuadro clínico más intenso con fiebre, toxemia e importantes pérdidas hemáticas. Dentro de esa variedad se encuentran dos subgrupos: 1 y 2.

En la forma crónica continua existe persistencia de la sintomatología durante seis meses o más, a pesar del tratamiento médico. Suele afectarse el recto sigmoide y de manera ocasional todo el colon. El cuadro clínico incluye todos los grados de gravedad, y por lo común la sintomatología es fluctuante. Con el tiempo aparece un deterioro progresivo del colon afectado, con fibrosis, acortamiento y rigidez, y hay una mayor incidencia de complicaciones. Su respuesta terapéutica es muy pobre y la mayoría requiere cirugía.

La forma fulminante es muy poco frecuente. Evoluciona con un cuadro clínico de instauración brusca (días) y está precedido por abundantes diarreas, hiperpirexia, toxemia y deficiencias nutritivas. El colon se encuentra afectado en su totalidad en la mayoría de los casos, está dilatado y con múltiples ulceraciones penetrantes que amenazan perforación inminente o megacolon tóxico. Necesita tratamiento médico intensivo precoz e indicar cirugía urgente si su efectividad no es rápida.

Complicaciones

Durante su evolución, la colitis ulcerosa se acompaña de varias complicaciones de distinta significación, tanto clínica como pronostica. En primer lugar cabe distinguir las que acontecen en el mismo colon o por extensión directa a partir de este, y las llamadas complicaciones sistémicas o extraintestinales:

1. Locales:
   a) Megacolon tóxico (Fig. 96.3).
   b) Abscesos perianales.
   c) Fístulas rectovaginales.
   d) Prolapso rectal.
   e) Hemorroides.
   f) Fisuras anales.
   g) Perforación del colon.
   h) Hemorragia masiva.
   i) Estenosis del colon.
   j) Cáncer del colon.
2. Extraintestinales:
   a) Dermatológicas:
      – Eritema nudoso.
      – Pioderma gangrenoso.
      – Eritema multiforme.
   b) Reumatológicas:
      – Artritis periférica.
      – Espondilitis anquilopoyética.
      – Sacroileítis.
   c) Hematológicas:
      – Anemia hemolítica autoinmune.
      – Anemia por déficit de hierro, vitamina B12 y ácido fólico.
   d) Oftalmológicas:
      – Artritis periférica.
      – Uveítis.
      – Iritis.
   e) Cardiovasculares:
      – Pericarditis.
      – Miocarditis.
   f) Hepatobiliares:
      – Colangitis esclerosante.
      – Carcinoma de vías biliares.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN



Fig. 96.3. Megacolon tóxico por administración de opiáceos a un paciente con colitis ulcerosa idiopática. Se nota, además de la gran dilatación, el aspecto afelpado y la rigidez de las paredes del colon, así como la ausencia de haustras.

Diagnóstico

Por ser el megacolon tóxico una de las complicaciones más temidas de la colitis ulcerosa, pues pone en peligro la vida del paciente, se relacionan a continuación los elementos necesarios para establecer su diagnóstico:

Signos de toxicidad

- Fiebre mayor que 38,6 ºC.
- Taquicardia mayor que 120 latidos /min.
- Leucocitosis mayor que 100 000/mm^3 (100 · 10^9/L).
- Anemia menor del 60 % de la cifra normal.
- Hipoalbuminemia menor que 30 g/L.

Se requieren tres de los anteriores indicadores para hacer el diagnóstico.

Signos asociados

- Deshidratación.
- Confusión mental.
- Hipotensión arterial.
- Disturbio electrolítico.

Se requiere uno de los anteriores indicadores para hacer el diagnóstico.

Signos de dilatación

Diámetro del colon mayor que 6 cm o distensión progresiva con patrón haustral anormal.

Tratamiento

El tratamiento de la colitis ulcerosa tiene varios pilares y depende del grado e intensidad de la enfermedad, así como de la forma de presentación de esta.

Hospitalización

La hospitalización está indicada en varias situaciones:

- Fracaso del tratamiento en la enfermedad ligera.
- La colitis ulcerosa severa.
- Desarrollo de complicaciones locales o sistémicas que incluyen hemorragias masivas, anemia persistente, hipoalbuminemia severa y cáncer.

Medidas generales

Debe asegurarse una dieta equilibrada con suplementos vitamínicos, y en caso de anemia añadir huevo, ácido fólico o ambos.

La alimentación parenteral se indica ocasionalmente en la colitis ulcerosa, en caso de malnutrición o de preparación para la cirugía, ya que no se ha demostrado que esta disminuye la actividad inflamatoria.

La pérdida crónica de potasio, sodio y agua deben reponerse con líquidos por vía oral o intravenosa, en dependencia de la gravedad de la enfermedad, ya que el déficit de líquidos y electrolitos puede estar implicado en el desarrollo de megacolon tóxico.

La pérdida de sangre debido a la enfermedad severa debe ser respuesta con transfusiones.

En la afección ligera está indicada la administración oral de hierro.

Tratamiento medicamentoso

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la colitis ulcerosa pertenecen a diferentes grupos farmacológicos:

1. Aminosalicilatos:
   a) Con azo de enlace:
      - Sulfasalazina 500 mg (azulfidina.)
      - Olsalazina 250 mg (dipentum).
      - Balsalazida 750 mg (colazal).
   b) De liberación retardada:
      - Mesalazina 400 mg y 800 mg (asacol).
      - Claversal/mesasal/salofalk 250 mg y 500 mg.
   c) De liberación persistente:
      - Pentasa 250 mg, 500 mg y 1 000 mg.
2. Corticosteroides:
   a) Hidrocortisona.
   b) Prednisona.
   c) Metilprednisolona.
   d) Budesonida.
3. Antibióticos:
   a) Ciprofloxacino.
4. Inmunomoduladores:
   a) Azatioprina.
   b) 6-mercaptopurina.
   c) Ciclosporina.
   d) Tracolimus.
5. Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral:
   a) Inflisimab.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina (azulfidina) fue el primer medicamento que resultó eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa, principalmente en las formas leves, moderadas y en la prevención de recidivas. Se utiliza en dosis de 0,5 g dos veces al día (1 g diario), por vía oral, que se aumenta gradualmente hasta 4 g/día o 6 g/día (agudo) y 2 g/día a 4 g/día (mantenimiento). Entre el 50 % y 75% de los pacientes de colitis ulcerosa leve y moderada mejoran cuando se tratan con 2 g/día de ácido 5-aminosalicílico; la respuesta a la dosis se mantiene hasta al menos los 4,8 g/día.

Está compuesta por sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico.

Es el ácido 5-aminosalicílico el que permanece en la luz del colon, donde ejerce su acción terapéutica local antes de

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

eliminarse por las heces. No se conoce exactamente su mecanismo de acción.

Por los efectos adversos que provocaba el compuesto sulfamídico fundamentalmente, se investigaron nuevos transportadores inertes del ácido 5-aminosalicílico, por lo que en la actualidad se utilizan resinas protectoras pH dependientes, como la mesalazina (asacol), la que se usa por vía oral o rectal, en dosis de 2,4 g/día a 4,8 g/día (agudo) y 1,6 g/día a 4,8 g/día (mantenimiento). Se utiliza para desencadenar y mantener la remisión en la colitis ulcerosa.

Los enemas tópicos de mesalazina son eficaces en la colitis ulcerosa izquierda y en la proctitis. El tratamiento combinado con mesalazina, tanto en forma oral como enema, es más eficaz que cualquiera de los dos tratamientos por separado, tanto en la colitis ulcerosa distal como en la difusa.

Corticosteroides

Son muy útiles en el tratamiento de la colitis ulcerosa en fase activa y actualmente el grupo medicamentoso más efectivo para disminuir la inflamación en la fase aguda. Su mecanismo de acción es complejo. Actúan en varios niveles de la respuesta inmunitaria inhibiendo la producción y acción de las citoquinas y de los mediadores de la inflamación. Disminuyen las diarreas por aumento en la absorción de agua y sodio y provocan la bien conocida sensación de bienestar.

Corticotropina e hidrocortisona

Se utilizaron en un principio, pero por retener sodio y líquido, provocar hipertensión arterial y alcalosis hipoclorémica, fueron casi totalmente sustituidos por los glucocorticoides sintéticos, como la prednisona y 6-metilprednisona.

Preparados rectales

- Cortenemas (hidrocortisona, 100 mg más suspensión acuosa, 60 mg).
- Cortifort (acetato de hidrocortisona, 80 mg más gel de propillenglycol).
- Cortimet (acetato de hidrocortisona, 10 mg más base oleosa, 40 mg).
- Entocort 0,02 mg/mL (budesonida enema).

Preparados sistémicos

Se utilizan en la enfermedad pancolónica de moderada a grave que no responde al tratamiento con ácido 5-aminosalicílico. Por vía parenteral se puede administrar hidrocortisona intravenosa en dosis de 300 mg/día o metilprednisolona (60 mg a 80 mg una vez al día) a través de goteo continuo o en dosis fraccionada para los casos graves; debe usarse la prednisona o prednisolona orales (40 mg/día a 60 mg/día) para los casos moderados. Hay que tener en cuenta los efectos colaterales de los corticoides, lo que está relacionado con la dosis y duración del tratamiento.

Los glucocorticoides de aplicación tópica son útiles también para la colitis distal y pueden servir como tratamiento coadyuvante en los pacientes con afección rectal además de enfermedad más proximal. Los enemas de hidrocortisona controlan la enfermedad activa, se administran 100 mg en 60 mL de solución isotónica una o dos veces por día. Se debe retener en el intestino todo el tiempo posible. El tratamiento si es eficaz se indica diariamente durante dos a cuatro semanas; luego en días alternos durante una o dos semanas; y posteriormente se suspende gradualmente durante una o más semanas. La budesonida se está utilizando en forma de enema en esta enfermedad.

Los glucocorticoides no son eficaces en el tratamiento de sostén de la colitis ulcerosa. Una vez que se ha inducido la remisión clínica se deben retirar de manera gradual según la actividad clínica, normalmente a 5 mg por semana, aunque a veces se necesitan varios meses para suspenderlos totalmente.

Antibióticos

Aunque no está demostrada su efectividad, estos también se utilizan en los casos graves con signos peritoneales. El ciprofloxacino se está empleando en casos de colitis ulcerosa refractaria, en la dosis de 20 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, repartidos cada 12 h.

Inmunomoduladores

La azatioprina y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina, se han confirmado como tratamiento a largo plazo de la enfermedad inflamatoria intestinal y como "ahorradores de corticosteroides". En los pacientes corticodependientes tienen como inconveniente que tardan unos cuatro a seis meses en provocar la respuesta terapéutica. Actúan inhibiendo la síntesis del ADN en los linfocitos y por lo tanto disminuyen la célula T con sus efectos citotóxicos. Suelen ser bien toleradas en las siguientes dosis:

- Azatioprina: 2,5 mg/kg/día a 3 mg/kg/día por vía oral.
- 6-mercaptopurina: 1 mg/kg/día a 1,5 mg/kg/día por vía oral.

Estos medicamentos provocan depresión medular, por lo tanto, se debe controlar mensualmente su utilización durante los primeros meses y luego cada tres meses.

En la corticodependencia la azatioprina es el fármaco esencial, y al igual que la 6-mercaptopurina es eficaz en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa.

La ciclosporina tiene una acción inmunosupresora más potente y más rápida, bloquea la activación de los linfocitos, y por vía intravenosa se ha mostrado efectiva en las formas graves y agudas de la colitis ulcerosa, como en el megacolon tóxico, a razón de 2 mg/kg/día a 4 mg/kg/día. No está comprobada su eficacia por vía oral para inducir o mantener la remisión de las formas crónicas, se requiere de dosis más altas (7,5 mg/kg/día).

Tacrolimus

Es un antibiótico macrólido con propiedades inmunomoduladoras similares a las de la ciclosporina. Es 100 veces más potente que esta última. Es eficaz en adultos con colitis ulcerosa dependientes o resistentes a esteroides.

La ciclosporina o el tacrolimus han probado ser muy útiles en la corticorresistencia.

Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral

El inflisimab es el anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral, que es eficaz en la inducción de la remisión del paciente con brotes moderados o graves de colitis ulcerosa, especialmente resistente a corticoides. Se administra como una sola infusión intravenosa de 5 mg/kg durante 2 h, algunos recomiendan otra dosis a los 14 días y una tercera dosis a los 42 días.

Granulocitoaféresis

Es una alternativa a considerar principalmente en pacientes esteroidedependientes, si han fracasado otros tratamientos.

Tratamiento de las formas específicas de colitis ulcerosa

Proctitis

La base fundamental del tratamiento es la medicación tópica con derivados ácido 5-aminosalicílico y corticosteroides en forma de enema, supositorio o espumas:

- Formas leves y moderadas: asacol, un supositorio de 500 mg cada 8 h o 12 h durante dos o tres semanas y se disminuye la dosis progresivamente. En caso de intolerancia a la vía rectal, se puede utilizar la vía oral con sulfasalazina o un compuesto de ácido 5-aminosalicílico, o un corticoide rectal, dos veces al día, combinado con tratamiento sistémico.
- Formas graves o refractarias: hay que añadir prednisona o similar por vía oral. En el primer episodio de proctitis con

rápida respuesta, no está indicado el tratamiento de mantenimiento, ya que los pacientes pasan mucho tiempo en remisión y en los casos de recidiva por lo común responden bien a la medicación.

Colitis izquierda o pancolitis

Si el paciente presenta síntomas rectales, se utilizan preferentemente los enemas de 1 g de mesalazina; también se usa la vía oral con sulfasalazina, olsalazina o mesalazina, en dosis creciente hasta alcanzar la máxima, que se mantiene uno o dos meses, para luego disminuirla de forma progresiva.

En caso de falta de respuesta o en las formas graves se utiliza la prednisona o equivalente, a la dosis ya señalada.

Colitis grave o fulminante

El paciente debe ser hospitalizado, vigilado clínicamente y controlado por el laboratorio para prevenir las complicaciones. Se indica hidratación parenteral, calculada según el estado del paciente.

Transfusión eventual para mantener el hematócrito por encima del 30 %.

Se suprimen los anticolinérgicos, antidiarreicos y narcóticos, pues cuando la mucosa del colon está severamente dañada, estos son por lo general inefectivos por haber pérdida de la capacidad de absorción; además, los anticolinérgicos pueden precipitar la aparición de megacolon tóxico, por lo que deben ser proscriptos.

Está indicada la metilprednisolona, 60 mg o 80 mg por vía intravenosa, o también hidrocortisona 300 mg/día intravenosa, ocasionalmente se puede utilizar corticotropina 40 U cada 12 h por vía intravenosa o prednisona en dosis de 1 mg/kg/día intravenosa. Estos se administran de preferencia en los pacientes que no recibieron corticosteroides en el mes previo, ya que en estos parece obtenerse mejor respuesta. Si a los tres a siete días no hay respuesta, está indicada la ciclosporina intravenosa.

En los casos con alto riesgo de perforación y especialmente en los casos de megacolon, se recomienda utilizar un tratamiento antibiótico dirigido a gérmenes gramnegativos y anaerobios: cetaxima más metronidazol, ciprofloxacina más metronidazol, imipenem, meropenem. Si a las 24 h a 48 h no hay mejoría, es necesario realizar una intervención quirúrgica urgente.

Colitis refractaria y colitis corticodependiente

Existe un grupo de pacientes corticorrefactarios, que a pesar del tratamiento correcto a dosis plena, continúan en actividad, valorada esta clínica, endoscópica y anatomopatológicamente, durante más de tres meses.

Se considera que existe corticodependencia cuando los pacientes necesitan dosis mayores de 15 mg/día de prednisona durante seis meses para mantener la remisión clínica y en los que al intentar retirarla, al menos en dos ocasiones, reaparecen los síntomas. En estos casos se valora la cirugía o se utiliza la medicación inmunomoduladora, como la azatioprina o la 6-mercaptopurina o la ciclosporina o el tacrolimus como una alternativa a la ciclosporina intravenosa. También tiene indicación el infliximab, en ocasiones como último recurso antes de indicar el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento de mantenimiento

Después del tratamiento eficaz de un episodio, se disminuye de forma gradual la dosis de corticoesteroides según la respuesta clínica hasta suspenderlos; como tratamiento de mantenimiento no son eficaces. Los pacientes deben continuar tomando ácido 5-aminosalicílico indefinidamente, orales, rectales, dependiendo de la localización del proceso, ya que la interrupción del tratamiento de mantenimiento provoca recaídas. Los intervalos posológicos de los preparados rectales se alargan de manera progresiva cada dos o tres días.

Los pacientes a los que no se puede suspender la administración de corticoesteorides deben recibir azatioprina o 6-mercaptopurina.

Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente entre el 20 % y 25 % de los pacientes con colitis ulcerosa requieren una colectomía durante la evolución de su enfermedad. Esta tiene estas indicaciones:

– Electivas:
  - Enfermedad crónica continua grave.
  - Afectación masiva del colon.
  - Sospecha o existencia de adenocarcinoma.
  - Complicaciones locales: estenosis y fístulas.
  - Complicaciones graves de la enfermedad.
  - Retraso en el desarrollo (niños).
– Urgentes:
  - Fallo en el tratamiento médico en los ataques agudos graves.
– De emergencia:
  - Empeoramiento muy rápido del estado general.
  - Megacolon tóxico, sobre todo cuando no mejora después de 72 h con tratamiento intensivo.
  - Sospecha o existencia de perforación.
  - Hemorragias masivas.

La proctocolectomía total con ileostomía permanente es el tipo de intervención habitual de casi todos los pacientes sometidos a colectomía. Se han utilizado abordajes alternativos, como la anastomosis ileorrectal y actualmente se realiza la anastomosis ileoanal.

Pronóstico

En la colitis ulcerosa aguda pueden ocurrir remisiones casi en el 90 % de los casos, como respuesta al tratamiento con corticoides y sulfasalazina. La mortalidad del brote agudo inicial es del 5 % y aumenta en presencia de factores de mal pronóstico.

El pronóstico a largo plazo en la colitis ulcerosa crónica es más difícil de valorar, dada la evolución variable e intermitente de la enfermedad y los avances actuales en su tratamiento.

Enfermedad de Crohn

Concepto

La enfermedad de Crohn, también llamada *enteritis regional*, es un proceso crónico, recidivante, de causa desconocida, que se caracteriza por una inflamación transmural de la pared de cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, con inclusión del mesenterio y de los ganglios linfáticos adyacentes. Por lo general, las lesiones son discontinuas, segmentarias, separadas por áreas interpuestas indemnes (“saltos”) y afectan fundamentalmente al íleon terminal, colon y ano, aislado o combinadamente. Esta enfermedad está caracterizada por una evolución variable, manifestaciones clínicas diversas, complicaciones sistémicas y perianales, y por una tendencia a recurrir después de la resección quirúrgica.

Historia

En 1761 Morgagni describió el primer caso compatible con el concepto actual de enfermedad de Crohn. Es en 1932 que Crohn, Ginzburg y Oppenheimer consideran a la enteritis regional como un cuadro crónico de fiebre, dolor abdominal y diarreas, unido al hallazgo anatomopatológico en el íleon terminal de estenosis, engrosamiento y formación de fístulas hacia otras vísceras abdominales.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Epidemiología

Se distribuye en todo el mundo, con una prevalencia de 10 casos por 100 000 habitantes a 70 casos por 100 000 habitantes, pero es más frecuente en Estados Unidos, Gran Bretaña y países escandinavos que en Europa central, y es rara en Asia, África y Sudámerica.

Durante los últimos 40 años, la incidencia y la prevalencia han aumentado hasta alcanzar una meseta seguida de un descenso en los últimos 10 años. En Estados Unidos su incidencia anual es de 1 caso por 100 000 habitantes a 3 casos por 100 000 habitantes, un poco menos frecuente que la colitis ulcerosa.

Se presenta en cualquier edad, desde niños de corta edad hasta personas de edad avanzada, con un predominio entre los 15 y 30 años, y es un poco menos frecuente en los decenios sexto y séptimo. Las mujeres se afectan más que los hombres.

Se ha comprobado que los fumadores tienen el doble de riesgo de padecer la enfermedad de Crohn. Las posibilidades de desarrollar complicaciones como abscesos y fístulas, en las mujeres fumadoras con enfermedad de Crohn, llega a ser cuatro veces mayor. Los fumadores de más de 10 cigarrillos por día tienen doble riesgo de necesitar cirugía a los 10 años y con mayores recurrencias que los no fumadores.

Anatomía patológica

El íleon terminal es la parte que más se afecta (50 % de los casos) en la enfermedad de Crohn y se extiende al colon proximal en el 25 % de los casos.

La localización cólica aislada se ve en el 20 % de los casos, y el resto, 5 %, en los sitios poco comunes: los segmentos proximales (boca, esófago, estómago y duodeno) y asas aisladas de yeyuno.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por:

- Afección transmural con proceso inflamatorio bien delimitado del intestino, con daño de la mucosa.
- Presencia de granulomas no caseosos entre el 50 % y 70 % de los casos.
- Fisuras con formación de fístulas.

La serosa presenta aspecto granular y color gris intenso en los segmentos enfermos. La pared intestinal es gruesa, por el edema, inflamación, fibrosis e hipertrofia de la muscular propia, por lo que la luz casi siempre se estrecha. Una característica fundamental de esta enfermedad es la notable delimitación de los segmentos intestinales enfermos, que intercalan con zonas de pared intestinal normal, lesiones discontinuas o lesiones a "saltos".

Al inicio hay en la mucosa intestinal úlceras focales iguales a las gangrenosas ("úlceras aftosas"), edema y pérdida de la textura normal.

Al avanzar la enfermedad, las ulceraciones evolucionan:

- Crecen en sentido lateral y coalescen con úlceras adyacentes, para formar úlceras lineales y largas.
- Crecen en profundidad y penetran en la pared intestinal, incluso hasta los tejidos vecinos, causan fisuras profundas (úlceras "fisurarias") y en algunos casos llegan a formar abscesos "fisurarios".

La presencia de zonas edematosas e inflamatorias delimitadas por úlceras lineales dan a la mucosa un aspecto macroscópico de "suelo empedrado". Estas fisuras pueden alcanzar la porción más externa de la pared, sobrepasarla y dar origen a las fístulas en órganos o tejidos vecinos. En ocasiones ocurren también perforaciones libres.

En el examen microscópico la mucosa presenta varias características:

- Inflamación con infiltración de neutrófilos en la capa epitelial; luego estos invaden las criptas hasta el epitelio y forman pequeños abscesos en su luz.
- Ulceración como expresión de la enfermedad activa.
- Daño crónico a la mucosa dado por deformación de la estructura, atrofia y metaplasia.

Los granulomas pueden presentarse en cualquier parte del tubo digestivo, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico de esta enfermedad.

La *muscularis mucosae* y la muscular propia de los segmentos afectados suelen estar engrosadas y la fibrosis afectar todas las capas de tejido.

En los pacientes con enfermedad crónica prolongada se observan, en las células epiteliales de la mucosa, cambios displásicos, focales o extendidos, que aumentan con el tiempo y se relacionan con un riesgo cinco o seis veces mayor de aparición de carcinoma, principalmente del colon.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son muy variables y la mayoría de las veces guardan relación con la localización del proceso.

La clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn:

- Edad al diagnóstico (A):
  - A1: 16 años o menos.
  - A2: 17 a 40 años.
  - A3: más de 40 años.
- Localización (L): Modificador
  Tracto gastrointestinal superior:
  - L1 íleon terminal — L1 más L4.
  - L2 colon — L2 más L4.
  - L3 íleon y colon — L3 más L4.
  - L4 Tracto gastrointestinal superior.
- Patrón de comportamiento (B): Modificador
  Enfermedad perianal (p):
  - B1 no estenosante, no fistulizante — B1p.
  - B2 estenosante — B2p.
  - B3 fistulizante o penetrante — B3p.

La edad al diagnóstico (A) en primer lugar, en segundo lugar la localización (L) y en tercer lugar el patrón evolutivo de comportamiento (B).

Cuando está afectado el íleon terminal (tercio distal del intestino delgado), domina el cuadro el dolor en la fosa ilíaca derecha o en el hipogastrio, de tipo cólico, irradiado al mesogastrio, acompañado de diarreas pastosas o semilíquidas en número de dos a seis al día, sin sangre macroscópica, a menos que exista afectación colónica concomitante.

Las heces pueden ser esteatorreicas en los casos crónicos con importante afectación del intestino delgado. En más del 50 % de los casos hay fiebre, que persiste días o semanas, y no sobrepasa los 38 ºC, excepto que haya complicaciones locales sépticas. A veces es el único signo de la enfermedad. En la fase avanzada, la pérdida de peso es notable.

Estos síntomas con frecuencia comienzan de forma insidiosa, pero en algunos casos, principalmente en los jóvenes, el inicio del dolor es tan brusco e intenso y la diarrea tan leve, que simula una apendicitis aguda. En los casos de afectación colónica (cualquier segmento entre recto y colon ascendente) las diarreas, en número de tres o cuatro o más por día, son blandas o líquidas, con moco o pus; aparecen rectorragia y síntomas anales causados por fisuras tórpidas, fístulas y abscesos perianales, que en ocasiones anteceden a los síntomas abdominales. Estos consisten en dolor de carácter cólico generalizado o de localización periumbilical, o en el hipogastrio o en ambas fosas ilíacas; hay pérdida de peso en relación con la duración y la extensión de la enfermedad.

El signo clínico más característico es la palpación en la fosa ilíaca derecha de una masa alargada, consistente y dolorosa, que corresponde al íleon terminal engrosado por la inflamación transmural. Es frecuente detectar las fisuras, abscesos o fístulas

perianales, lo que depende de la localización, intensidad de la inflamación y evolución de la afección.

En los casos de enfermedad crónica recidivante, predomina el dolor abdominal posprandial de tipo cólico, náuseas, vómitos y estreñimiento, lo que sugiere un cuadro de obstrucción intestinal, reversible cuando lo provoca la inflamación e irreversible cuando la fibrosis y la estenosis están presentes.

La malnutrición y la malabsorción con su consecuente pérdida de peso, es habitual en todas las formas de enfermedad de Crohn. Varios son los factores responsables de esto, no obstante, la disminución voluntaria de la ingesta de alimentos por miedo a la exacerbación de los síntomas abdominales es la primera causa de pérdida de peso.

Existen varios mecanismos responsables de la malabsorción y malnutrición en la enfermedad de Crohn:

- Inadecuada ingestión de alimentos.
- Anorexia.
- Restricción específica de alimentos para evitar las diarreas y el dolor abdominal.
- Inflamación del intestino delgado:
  - Disminución de la absorción de nutrientes.
  - Deficiencia adquirida de disacaridasa.
  - Enteropatía perdedora de proteínas.
  - Deficiencia de hierro debida a pérdida crónica de sangre.
- Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado debido a estenosis y fístulas:
  - Malabsorción de cobalamina.
  - Metabolismo de las sales biliares alterado y malabsorción de las grasas.
- Cirugía intestinal:
  - Pérdida de área de superficie absortiva debido a resección.
  - Resección ileal que causa malabsorción de cobalamina, deficiencia de sales biliares y esteatorrea.
- Diarrea:
  - Pérdida de líquidos y electrolitos.
  - Combinación de los factores anteriores.

Exámenes complementarios

- Hemograma: existe anemia, que puede ser microcítica hipocrómica si solamente hay déficit de hierro o macrocítica megaloblástica por déficit de folatos y de vitamina B12; hay leucocitosis cuando el proceso inflamatorio está en actividad.
- Eritrosedimentación: está acelerada.
- Electrólitos en sangre: se detectan hipocaliemia hipomagnesemia.
- Calcio sérico: está disminuido.
- Proteínas plasmáticas: hay hipoalbuminemia.
- Fosfatasa alcalina: está aumentada como reflejo del desarrollo de una esteatosis hepática en los pacientes malnutridos o de una colangitis esclerosante inicial.
- Coprocultivos y determinación de toxina de *Clostridium difficile*: las infecciones por patógenos intestinales pueden actuar de factores precipitantes del desarrollo de enfermedad de Crohn.
- Anticuerpos contra levaduras *Saccharomyces cerevisae*: son positivos en la mayoría de los pacientes, aparecen en el 40 % a 80 % de los casos.
- Anticuerpo perinuclear antineutrófilo: es negativoen la mayoría de los casos, solo aparece positivo en el 2 % a 25 % de los pacientes.
- Anticuerpo-*Escherichia coli outer membrane porine* C: son IgA frente a una proteína de transporte de *Escherichia coli*. Se ha observado un posible valor diagnóstico en pacientes con enfermedad de Crohn anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* negatico, del 5 % al 15 % de estos son *outer membrane porine* C positivo.
- Endoscopia: debe realizarse primero que el examen radiológico, con tubos flexibles para poder observar directamente la mucosa y descubrir sus cambios morfológicos y obtener muestras para examen histológico. Dado que entre las características de la enfermedad de Crohn está la presencia de áreas respetadas y de un recto normal, la colonoscopia puede ser mejor que la sigmoidoscopia para su estudio, permite examinar el íleon terminal y tomar material para biopsias de este. Las estenosis del íleon o del colon se pueden dilatar con balón a través del colonoscopio. Está contraindicada en el megacolon tóxico y la perforación y desaconsejada en los brotes graves.

El examen con cápsula endoscópica permite visualizar de forma directa toda la mucosa del intestino delgado, este procedimiento no puede utilizarse en el caso de una estenosis en el intestino delgado.

Se pueden presentar lesiones endoscópicas en la enfermedad de Crohn:

- Afectación perianal.
- Presencia frecuente de fístulas.
- Recto indemne en la mayoría de los casos.
- Ulceraciones aftoides o profundas, longitudinales en el colon, de forma segmentaria.
- Mucosa normal entre lesiones ulceradas.
- Aspecto en "empedrado" de la mucosa.
- Seudopólipos.
- Afectación del íleon terminal.

Imagenología

Colon por edema

Al principio de la enfermedad suele ser normal. Los hallazgos principales son:

- Indemnidad del recto en la mayoría de los casos.
- Edema de la mucosa.
- Pequeñas ulceraciones en pequeños nódulos irregulares.
- Mucosa intestinal preservada.
- Úlceras longitudinales y fisuras transversales (fístulas limitadas).
- Aparición de fístulas.
- Presencia de estenosis.
- El 10 % a 15 % con afectación de todo el colon.

Examen contrastado de aire y enema de bario

En un colon bien preparado puede mostrar las primeras alteraciones de la mucosa.

Tránsito intestinal o el reflujo de bario hacia el íleon durante un colon por enema

Expone las alteraciones ileales características de la enfermedad de Crohn del intestino delgado:

- Pérdida de los detalles de la mucosa.
- Rigidez de los segmentos afectados por el edema submucoso o por la estenosis.
- Separación entre las asas intestinales.
- Ulceraciones de la mucosa.
- Patrón en "empedrado" de la mucosa por la inflamación de la submucosa.
- Distribución discontinua y asimétrica de las lesiones, excepto en el íleon terminal, donde la afectación es de forma simétrica y continúa dando origen al *signo de la cuerda*.
- Fístulas, principalmente en la región ileocecal.

Radiografía de esófago, estómago y duodeno

Muestra estas alteraciones:

- Úlceras y estenosis en el esófago.

– Rigidez e infiltración de la mucosa del estómago y duodeno, lo que simula un tumor infiltrante.

Tomografía axial computarizada

Es la técnica más utilizada para el estudio de las complicaciones dentro de la cavidad peritoneal, tales como los abscesos y las fístulas. Mediante esta se puede valorar el engrosamiento y la separación de las asas engrosadas adheridas (flemón) de un absceso intrabdominal.

Enterografía con tomografía axial computarizada

Muestra la inflamación del intestino delgado por la enfermedad de Crohn dado por hiperintensificación mural, estratificación y engrosamiento; ingurgitación de los vasos rectos y cambios inflamatorios perientéricos. Este estudio en la actualidad es la primera opción para determinar el diagnóstico de enfermedad de Crohn y sus complicaciones.

Resonancia magnética nuclear y más recientemente la ecoendoscopia

Tienen gran valor para el diagnóstico de las complicaciones perianales.

Gammagrafía con granulocitos marcados con isotópos (Tc99, indio [In.III])

Técnica altamente especializada que se utiliza para determinar la extensión de las zonas afectadas y el grado de actividad inflamatoria.

Biopsia

El estudio histológico de la mucosa de las áreas afectadas del intestino, da el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

Diagnóstico humoral y endoscópico de la actividad de la enfermedad de Crohn

Se han valorado diversas pruebas de laboratorio, principalmente los reactantes de fase aguda, para cuantificar la actividad inflamatoria. La eritrosedimentación, las plaquetas, la proteína C reactiva y el orosomucoide, principalmente este último, tienen una buena correlación con la actividad de la enfermedad de Crohn.

Otro índice indirecto de actividad de la enfermedad de Crohn se basa en la valoración de la exudación proteica por la pared intestinal afectada, mediante la determinación fecal de la α-1-antitripsina y su aclaramiento plasmático. También se puede cuantificar el grado de exudación midiendo en las heces la radiactividad de los leucocitos marcados con In ^{III}-oxina.

Con la endoscopia se determina, además, el grado de actividad de la enfermedad de Crohn (Tabla 96.1).

Tabla 96.1. Valoración endoscópica de la actividad de la enfermedad de Crohn

Actividad	Aspecto
Quiescente	Patrón mucoso vascular normal o distorsionado Granularidad
Leve	Eritema focal o difuso
Moderada	Aftas o pequeñas ulceraciones de menos de 5 mm y en número mayor que cinco por cada segmento de 10 cm
Severa	Grandes y múltiples ulceraciones de más de 5 mm y en un número mayor que cinco por cada segmento de 10 cm

La endoscopia superior es útil para diagnosticar afección gastroduodenal en los pacientes con síntomas de la porción superior.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

El diagnóstico de enfermedad de Crohn debe sospecharse en todos los pacientes con diarrea con sangre o sin esta, sepsis perianal persistente y dolor abdominal. La colonoscopia y la radiología confirman la sospecha clínica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con distintas enfermedades en dependencia de la zona afectada.

Colitis aguda infecciosa

Hay diarrea sanguinolenta, con dilatación del colon. La biopsia rectal muestra infiltración por polimorfonucleares con edema marcado y conservación de las criptas. Debe tenerse en cuenta que una exacerbación de la enfermedad de Crohn puede deberse a una colitis infecciosa superpuesta

Colitis seudomembranosa (colitis asociada a los antibióticos)

La provoca una toxina necrolítica elaborada por *Clostridium difficile.* La diarrea es profusa y acuosa y en el 5 % de los casos va acompañada de sangre. En la sigmoidoscopía se observan placas múltiples amarillentas que en la biopsia muestran una inflamación aguda y ulceración, con una seudomembrana de fibrina y material necrótico.

Colitis isquémica

Existe dolor abdominal asociado a hemorragia rectal, principalmente en personas de edad avanzada, con alteraciones radiológicas características y edema o hemorragia submucosa (huellas dactilares), que se resuelven en varias semanas.

Síndrome del intestino irritable

La sigmoidoscopia, la biopsia rectal y el enema opaco son normales. El diagnóstico histológico es definitivo.

Para diferenciar la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa ver en este capítulo el acápite dedicado a la colitis ulcerosa.

En caso de afectación del intestino delgado (enteritis regional), el diagnóstico diferencial debe hacerse con las enfermedades que se acompañan de fístulas, obstrucción intestinal y malabsorción.

Linfoma abdominal

Presenta características clínicas y radiológicas que pueden ser difíciles de distinguir de la enteritis regional. Ayuda cuando aparecen la hepatoesplenomegalia y las adenopatías periféricas. Suele ser necesaria una laparotomía para llegar a un diagnóstico histológico definitivo.

Infección fúngica crónica del intestino (aspergilosis y blastomicosis)

Se observan en pacientes con deterioro de sus defensas. Las pruebas cutáneas fúngicas y el material de biopsia de los granulomas característicos y hongos sirve de ayuda para llegar al diagnóstico.

Tuberculosis intestinal

Provoca lesiones estenóticas situadas en el íleon terminal, con frecuente afectación del ciego y el colon ascendente. Son raras las áreas indemnes. En el estudio histológico la inflamación granulomatosa de la tuberculosis es distinguible de la que se observa en la enteritis regional; deben hacerse tinciones y cultivos para bacilos ácido-alcohol resistentes.

MEDICINA

Complicaciones

Las complicaciones de la enfermedad de Crohn pueden ser:

1. Locales:
   a) Anorrectales o enfermedad perianal:
      – Fisura anal.
      – Fístulas del ano.
      – Úlcera anal.
      – Absceso perianal.
   b) Megacolon tóxico.
   c) Perforación aguda.
   d) Estenosis intestinal.
   e) Obstrucción del intestino delgado.
   f) Fístulas y abscesos.
   g) Cáncer de colon.
2. Extraintestinales:
   a) Articulares:
      – Artralgia periférica y migratoria.
      – Espondilitis anquilosante seronegativa.
   b) Cutáneas:
      – Eritema nudoso.
      – Pioderma gangrenoso.
      – Ulceraciones aftosas bucales.
   c) Oculares:
      – Conjuntivitis.
      – Iritis, uveitis y episcleritis.
   d) Enfermedades hepatobiliares:
      – Colelitiasis.
      – Hepatitis crónica activa.
   e) Renales:
      – Nefrolitiasis.
   f) Trombosis venosas y tromboembolia (hipercoagulabilidad, deshidratación y estasis).
   g) Otras:
      – Amiloidosis.

Tratamiento

Los objetivos primordiales del tratamiento de la enfermedad de Crohn son obtener la remisión de los brotes lo antes posible y evitar las recidivas.

Medidas generales

– Informarle al paciente la naturaleza de su enfermedad y la necesidad de permanecer bajo control médico periódico de por vida.
– Ofrecerle apoyo sicológico

Medidas dietéticas

La alimentación debe ser adecuada, para mantener un buen estado nutritivo. Los pacientes en fase de quiescencia no deben ser sometidos a restricción alimentaria alguna; en cambio, en la fase de actividad moderada es recomendable una dieta hipercalórica e hiperproteica evitando los alimentos ricos en fibras o estimulantes de la motilidad intestinal. En los pacientes en fase de actividad severa hay que suspender toda ingesta oral e indicarle alguna de las modalidades de nutrición artificial, para así mantenerle en reposo el tubo digestivo.

Los avances en la técnica de alimentación parenteral han permitido proporcionar a los pacientes un aporte calórico diario total intravenoso durante semanas e incluso meses. En los casos de amplia afectación del intestino delgado o en pacientes con intestino corto por resecciones extensas, se le indica un suplemento de electrolitos, minerales y vitaminas. En presencia de diarreas provocadas por alteraciones de la absorción de las sales biliares, se administra colestiramina, así como una dieta con bajo contenido en grasa (40 g/día o 50 g/día) y triglicéridos de cadena media para reducir la malabsorción de las grasas. Si existe un déficit de lactasa asociado, se le indica una dieta sin lactasa.

Los cólicos y las diarreas se pueden aliviar con loperamida 2 mg a 4 mg vía oral, cuatro veces al día.

Tratamiento medicamentoso

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn son:

– Aminosalicilatos: actualmente se utilizan más los preparados de ácido 5-aminosalicílico como la mesalazina.
– Corticosteroides: se utilizan como tratamiento de elección en los brotes moderados y severos de enfermedad de Crohn.
– Budesónido de liberación ileal controlada: se utiliza durante dos a tres meses en dosis de 9 mg/día que se disminuye lentamente, tiene menores efectos corticoideos adversos.
– Inmunomoduladores: la azatioprina y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina, son los inmunosupresores más empleados en la enfermedad de Crohn. Se indican en la localización colónica de la enfermedad, en la enfermedad de Crohn corticodependiente, en la refractaria al tratamiento esteroideo, en la enfermedad fistulosa y para mantener la remisión clínica lograda con los esteroides.
  Tanto los corticoides como estos inmunosupresores tienen un efecto tardío (tres meses los primeros y seis meses los segundos), por lo que no debe darse por fracasada la terapéutica con su empleo antes de ese tiempo.
– Ciclosporina: es un fármaco inmunosupresor que interfiere con la proliferación de los linfocitos T cooperadores, linfocitos B y la liberación de citoquinas de manera reversible y dosis dependiente. Puede ser efectiva en la enfermedad de Crohn severa y refractaria al tratamiento anterior expuesto, así como en el pioderma gangrenoso. Su acción es rápida y se obtiene respuesta en una o dos semanas. El gran inconveniente de este medicamento es su incapacidad para mantener la remisión a largo plazo, aun con dosis plenas, aunque la induzca de manera rápida y potente. El metotrexate es un antimetabolito antagonista del ácido fólico con propiedades antiinflamatorias y ha estado reservada en esta enfermedad para ensayos terapéuticos.
– Tacromilus: eficaz en la enfermedad de Crohn dependientes o resistentes a esteroides y en las fistulizante resistente al tratamiento.
– Antibióticos: el metronidazol es el antibiótico más utilizado en la enfermedad de Crohn. Su acción no solo es antibacteriana, sino también inmunosupresora a través de la inhibición de la inmunidad celular, la formación de granulomas y la quimiotaxis de los neutrófilos. Es eficaz en los pacientes con la enfermedad de Crohn localizada en el colon y en la forma perianal. Puede provocar una neuropatía periférica sensitiva que obliga a suspender el medicamento.
  Estos fármacos han demostrado su eficacia para reducir la inflamación, pero no para curar la enfermedad.
– Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral: el infliximab es eficaz en los pacientes con enfermedad de Crohn que tienen fistulas perianales y enterocutáneas de tratamiento difícil, así como en la enfermedad de Crohn activa resistente a glucocoticoides, 6-mercaptopurina o ácido 5-aminosalicílico. La dosis recomendada es de 5 mg/kg por vía intravenosa, por venoclisis, que se repite cada ocho semanas de acuerdo a la respuesta. Existe una mayor posibilidad de aparezca anticuerpos contra infliximab, en los pacientes que reciben la venoclisis según las necesidades o en forma episódica, en vez de periódicamente (cada ocho semanas). Cuando se utiliza infliximab en forma episódica para las exacerbaciones, los pacientes deben utilizar inmunosupresión concomitante con

PROHIBIDA SU VENTA

azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato. Asimismo, la profilaxis con hodrocortisona antes de cada infusión de infliximab ayuda a disminuir la formación de estos anticuerpos.

Nuevos agentes inmunosupresores

- Talidomida: es eficaz en la enfermedad de Crohn rebelde a los glucocorticoides y la fistulosa, pero se requieren estudios comparativos aleatorizados.
- Adalimumab: es un anticuerpo IgG1 monoclonal humano recombinante que contiene solo secuencias de péptido humano y se inyecta por vía subcutánea, tiene u mecanismo de acción similar al del infliximab, pero es menor su inmunogenicidad. Es útil en pacientes alérgicos al infliximab.
- Certolizumab pegol: es una forma pegilada de anticuerpo antifactor de necrosis tumoral que se administra por vía subcutánea una vez al mes, eficaz en la enfermedad de Crohn con inflamación activa.

Tratamiento según la intensidad del ataque de la enfermedad de Crohn en algunas de sus localizaciones

Ataque leve de enfermedad de Crohn

- Enfermedad ileocecal:
  - Mesalazina (asacol) en dosis alta de 4 g/día.
  - Budesonida (9 mg/día) este es el de elección en la enfermedad ileocecal aislada.
- Enfermedad cólica:
  - Sulfasalazina: 4 g/24 h, por vía oral, en tres o cuatro tomas.
  - Ácido 5-aminosalicílico en dosis de 1,5 g/24 h a 3 g/24 h, por vía oral, en tres tomas.

Con estos medicamentos se logra la remisión clínica hasta en el 40 % de los pacientes tratados durante 12 a 16 semanas.

Los pacientes que responden bien se pasan a un tratamiento de mantenimiento.

Ataque moderado de enfermedad de Crohn

- Localización ileal o colon derecho:
  - Budesonida (9 mg/día).
  - Prednisona oral 1 mg/kg/día, que se reduce gradualmente de acuerdo con el estado y respuesta del paciente, generalmente en ocho semanas.
- Enfermedad cólica:
  - Corticoides sistémicos.
  - Prednisona o derivados: 40 mg/24 h a 60 mg/24 h, vía oral o dosis equivalente.
- Enfermedad de intestino delgado difusa:
  - Corticoides sistémicos.
  - Inmunomoduladores: azatioprina o 6-mercaptopurina de forma precoz.
  - Infliximab si la enfermedad es corticorrefractaria.
  - Soporte nutricional como terapia adyuvante

Ataque severo de enfermedad de Crohn

- Localización ileal o colon derecho: los pacientes con actividad moderada que no han respondido al tratamiento antes descrito o los pacientes que presentan brote grave de la enfermedad:
  - Se hospitalizan.
  - Corticoides por vía intravenosa (60 mg/día).

  Si a las cuatro semanas no se obtiene mejoría clínica o presentan un deterioro clínico se utilizad infliximab más un inmunomodulador (azatioprina o 6-mercaptopurina).

  Alternativamente se puede considerar el inicio del tratamiento con infliximab e inmunomoduladores como de primera elección, especialmente en los casos con antecedentes de reacciones adversas a esteroides significativas.

  En pacientes que presentan un brote grave estando ya bajo tratamiento inmunomodulador se debe considerar el tratamiento antifactor de necrosis tumoral como de primera elección para inducir la remisión. Los antibióticos se reservan para los pacientes que presenten una complicación séptica. La cirugía se considera para los pacientes en los que ha fallado la terapia médica.
- Enfermedad cólica:
  - Hospitalización del paciente.
  - Corticoides vía intravenosa.
  - Infliximab en la enfermedad corticorrefractaria y en el que no ha respondido al tratamiento inmunosupresor.
  - Al igual que de la enfermedad ileocecal, se puede considerar el tratamiento con infliximab e inmunomoduladores como alternativa a los esteroides en pacientes con enfermedad grave, en especial en los casos con antecedentes de reacciones adversas a esteroides significativas.
- Enfermedad de intestino delgado difusa:
  - Corticoides sistémicos.
  - Inmunomoduladores: azatioprina o 6-mercaptopurina de forma precoz.
  - Infliximab si la enfermedad es corticorrefractaria.
  - Soporte nutricional como terapia adyuvante.
- Fístulas: si el riesgo de la cirugía es alta, se inicia el tratamiento médico de las fístulas entero-entéricas con metrodinazol, 20 mg/kg/día. Si en dos meses no hay respuesta o empeora, administrar azatioprina o 6-mercaptopurina o infliximab, o talidomida o adalimumab. Una alternativa es ciclosporina, pero las fístulas suelen recidivar después del tratamiento. Las fistulas perianales muy resistentes al tratamiento requieren una colostomía de derivación temporal.
- Enfermedad perianal: se utiliza el metrodinazol en dosis de 20 mg/kg/día, en varias tomas. No se debe prolongar este tratamiento más de cuatro meses. Como alternativa se puede utilizar el ciprofloxacino en la dosis de 500 mg/12 h. En la enfermedad perianal grave y resistente se pueden ensayar los inmunosupresores.
- Enfermedad corticodependiente/corticorresistente: está indicado el tratamiento con inmunomoduladores: la aztioprina (2,5 mg/kg/día) o la 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg/día) son los medicamentos de primera elección para la enfermedad corticodependiente. El inicio de la respuesta a estos fármacos se demora entre dos y tres meses, por lo que en la corticodependencia se deben mantener los esteroides durante los primeros meses. El infliximab se reservaba hasta estos momentos, a los pacientes con enfermedad moderada o grave, refractarios o intolerantes al tratamiento con esteroides, azatioprina/6-mercaptopurina o metotrexato, pero existen evidencias que indican que en la enfermedad corticodependiente la asociación de infliximab en el momento del inicio del tratamiento inmunosupresor aumenta de forma considerable la proporción de pacientes que alcanzan respuesta y remisión clínica.

Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes que solo requieren ácido 5-aminosalicílico para que remita el proceso se pueden mantener con este fármaco. Los pacientes que necesitan un tratamiento agudo con costicosteroides o infliximab suelen requerir azatioprina, 6-mercaptopurina o metrotexato como mantenimiento. Los pacientes que responden a infliximab para los casos agudos y no toleran los antimetabolitos, pueden mantener la remisión con dosis repetidas de infliximab, 5 mg/kg a 10 mg/kg a intervalos de ocho semanas.

Tratamiento quirúrgico

Alrededor del 70 % de los pacientes con enfermedad de Crohn requieren cirugía. La extirpación quirúrgica del intestino delgado o del grueso va seguida de un elevado porcentaje de recidivas; estas ocurren siempre en sentido proximal a la anastomosis.

El porcentaje de recidivas es menor cuando se hace una colectomía total con ileostomía por enfermedad de Crohn del colon, sin afectación importante del intestino delgado, y oscila entre el 10 % y 30 %.

Se han logrado buenos resultados con el metrodinazol a la dosis de 20 mg/kg/día durante tres meses, en la prevención de las recurrencias posoperatorias después de la resección ileal, pero aunque las recurrencias se reducen durante un año, este beneficio no se mantiene a los dos y tres años.

También se han comunicado efectos similares con la mesalamina a la dosis de 2 g/día a 4 g/día.

Indicaciones quirúrgicas de la enfermedad de Crohn según su localización

- Ileocólica:
  - Obstrucción intestinal.
  - Fistulizacióny abscesos o ambos.
  - Enfermedad perianal muy grave.
- Intestino delgado:
  - Obstrucción intestinal.
  - Fistulización y abscesos o ambos.
- Cólica:
  - Megacolon tóxico.
  - Fistulización.
  - Estenosis con obstrucción.
  - Enfermedad perianal muy grave.
- Otras:
  - Hemorragia grave.
  - Retraso del crecimiento.
  - Malnutrición grave.
  - No respuesta al tratamiento médico.

Pronóstico

No es tan favorable como en la colitis ulcerosa. Una excepción es la enteritis regional aguda, descubierta en una laparotomía por posible apendicitis, en este caso el pronóstico es excelente.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn, la evolución es crónica e intermitente, independiente de su localización. En el 85 % de los pacientes a los 10 años de evolución, la calidad de vida laboral y social es buena. Los factores que influyen de forma negativa en la calidad de vida son la presencia de recidivas y la necesidad de cirugía.

La recurrencia de la enfermedad es muy frecuente tras una primera intervención quirúrgica, de modo que a los 10 años la enfermedad de Crohn recurre en la mitad de los casos, y a los 15 años, en el 90 %. La afección reaparece alrededor de la zona de la anastomosis. La mortalidad debida a la enfermedad es de alrededor del 10 % a los 10 años de evolución.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

97

Cáncer de colon y recto

Concepto

El cáncer del colon es el tumor que se desarrolla por degeneración maligna de las células del intestino grueso, desde la válvula ileocecal hasta la flexura rectosigmoidea; desde esta última hasta el ano se denomina cáncer del recto.

Frecuencia

El cáncer colorrectal es considerado el tumor más común del tubo digestivo en los países industrializados y muestra una curva de frecuencia ascendente. En relación con su localización dentro del propio órgano, su incidencia es mayor en el recto que en el colon, y en este se presenta más en el lado izquierdo que en el derecho. El cáncer de colon y recto surge habitualmente a partir de la edad media de la vida. La máxima incidencia se observa en el grupo de edad de 60 a 70 años; menos del 20 % ocurre antes de los 50 años. Predomina en el hombre si se localiza en el lado izquierdo del colon, mientras que cuando aparece en el lado derecho, la incidencia es igual para ambos sexos; en general, el cáncer colorrectal afecta a los hombres con una frecuencia del 20 % más que a las mujeres.

Ocupa, en relación con todos los tumores malignos, el tercer lugar en frecuencia para el sexo masculino y el segundo para el femenino; en cuanto a la mortalidad, el tercer lugar para ambos sexos.

Un paciente portador de un cáncer colorrectal parece estar predispuesto a presentar un segundo o un tercer carcinoma sincrónico, es decir, que coinciden en el tiempo; esto se observa en el 1 % a 4 % de los pacientes, situación parecida a la que ocurre con los metacrónicos, o sea, los que aparecen después de una lesión primaria curada.

Epidemiología

El carcinoma colorrectal se distribuye de manera amplia en todo el mundo; las tasas más elevadas de incidencia se observan en Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Dinamarca, Suecia y otros países desarrollados. Su frecuencia es sustancialmente baja, hasta 30 veces menos, en India, Sudamérica y África. La incidencia en Japón, antes muy baja, se ha elevado ahora hasta los niveles intermedios que se observan en el Reino Unido.

Según datos del Anuario Estadístico de Salud de Cuba de 2013, el cáncer de colon en el 2010 ocupó el quinto lugar en incidencia entre todos los tumores malignos para ambos sexos, con un total de 2 386 pacientes, 1 327 mujeres y 959 varones para una tasa bruta por sexos de 31,2 por 100 000 habitantes y 22,9 por 100 000 habitantes, respectivamente. Mientras que el de recto tiene el décimo lugar entre las mujeres y el decimocuarto entre los hombres, en el total de fallecidos por cáncer de ambos sexos, estos tumores ocupan el segundo lugar.

Etiología

Aunque es imposible establecer una relación absoluta entre el cáncer colorrectal y los factores etiológicos que más frecuentemente se señalan, ciertas alteraciones patológicas relacionadas con la herencia y deficiencias inmunitarias predisponen a su aparición, así como algunos agentes físicos, alteraciones funcionales y los hábitos alimentarios relacionados con el marco geográfico.

En los tumores del colon la herencia parece desempeñar una función más importante que en otras localizaciones. La predisposición genética a padecerlo se observa en pacientes con poliposis familiar, y en algunas familias aparecen varios miembros afectados; se acepta que esto ocurre con una frecuencia doble que la normal, pero también pueden intervenir factores ambientales y no genéticos.

Los estados de deficiencia inmunitaria, que influyen sobre todos los órganos, parecen ser más importantes en el colon. La colitis ulcerosa y granulomatosa predisponen evidentemente al cáncer. Otras enfermedades benignas como los pólipos y el adenoma velloso, son elementos de estímulo neoplásico más que factores predisponentes.

Cuando se encuentra un cáncer colorrectal en una persona joven, debe sospecharse colitis ulcerativa preexistente o algún síndrome de poliposis. La lesión precursora es un adenoma; todavía no se conoce con precisión si este cáncer pueda originarse a partir de mucosa plana.

La flora intestinal es esencial para el proceso de carcinogénesis. Se ha demostrado que los pacientes con carcinoma del intestino grueso tienen elevadas concentraciones de sales biliares fecales, de manera específica, ácido desoxicólico, por interferencia en su mecanismo de reabsorción.

La alimentación es un factor que se debe tener en cuenta en la presentación de esta enfermedad. Las personas de alimentación escasa en residuos, es decir, preferentemente proteica, grasa e hidrocarbonada, con poca proporción de celulosa (fibra vegetal) y de micronutrientes protectores (vitaminas A, C y E), como ocurre en las poblaciones de los países occidentales, tienen mayor proporción de carcinoma colorrectal. Esta alimentación lleva a una menor masa fecal y a una mayor lentitud en el tránsito intestinal, es decir, que hay más concentración y mayor tiempo de acción de cualquier carcinógeno derivado de este tipo de dieta. Actualmente esta teoría es la más aceptada.

En resumen, si los factores genéticos e inmunológicos desempeñan una función importante en la etiología del cáncer de colon

y recto, parece existir un proceso multifactorial que condiciona los cambios degenerativos malignos inducidos por carcinógenos exógenos o endógenos. Común a todos los factores mencionados es el tiempo prolongado de exposición del carcinógeno a la mucosa intestinal.

Patogenia

En la mayoría de las neoplasias malignas del colon no se ha demostrado un origen genético, por lo que se denominan *cánceres esporádicos*. Sin embargo, está bien demostrado que existen factores genéticos en la etiología del cáncer colorrectal, tales como los que aparecen en la poliposis familiar hereditaria, los síndromes de Lynch I y II y en el cáncer hereditario del colon no polipoideo. Estas afecciones con alteraciones genéticas se diferencian en estos aspectos: en la poliposis familiar hereditaria se presentan más de 100 adenomas distribuidos en colon y recto debidos a una posible alteración del cromosoma 5Q21 APC. Asimismo, en los síndromes descritos por Lynch pueden aparecer adenomas, pero siempre menos de 100. En el de Lynch I, el cáncer se localiza en el colon derecho y es autosómico dominante. En el de Lynch II el tumor aparece en cualquier parte del colon y se acompaña de cáncer en otras localizaciones, es también autosómico dominante y se debe posiblemente a una alteración del cromosoma 18. Por el contrario, el carcinoma hereditario del colon no polipoideo nunca es precedido por adenomas.

En el origen del cáncer colorrectal se han vinculado varios genes que se asocian sin un orden fijo ya que la acumulación de los cambios es lo primordial. Estos genes pueden clasificarse en cuatro categorías:

- Protooncogenes: k-ras, src y c-myc.
- Genes de supresión tumoral: APC (poliposis adenomatosa del colon), DCC (supresor del cáncer del colon), p53, MCC (mutado en el cáncer de colon) y DPC4.
- Genes de mal emparejamiento: hMSH2.
- Genes modificadores del riesgo: fosfolipasa A, COX2 (ciclo-oxigenasa 2) y CD44v.

Los factores genéticos son también responsables de la mayor incidencia de cáncer colorrectal en los pacientes que tienen una historia familiar de este tipo de tumor o de adenomas o una historia personal de cáncer localizados en ovario, endometrio, mamas, y de adenomas o cáncer del colon y recto.

Se presenta una de las múltiples hipótesis que explican la génesis del cáncer colorrectal a partir de la poliposis del colon (Fig. 97.1).

Anatomía patológica

Alrededor del 25 % de los carcinomas se localizan en el ciego o en el colon ascendente y una proporción similar en el recto y el sigmoide distal. Otro 25 % se sitúa en el colon descendente y sigmoide proximal y el resto se encuentra disperso en otras partes. Es evidente que su localización más frecuente es en el sigmoide y recto, donde alcanza las dos terceras partes del total.

Macroscópicamente adopta la forma vegetante o polipoidea (en general en el colon derecho) y anular o escirroso (en el colon izquierdo).

El cáncer comienza a extenderse en el propio intestino en forma circunferencial y tarda aproximadamente seis meses en invadir cada cuarto de circunferencia, de tal modo, que al año ya ha tomado la mitad. Esto es mucho más evidente en el colon izquierdo, dado su menor diámetro. Avanza en sentido proximal y distal por la submucosa y la red linfática parietal, pero rara vez se extiende más de 5 cm proximal y distal al tumor. Una vez tomada la submucosa, la muscular y luego la serosa, la propagación se hace hacia las estructuras vecinas. Así, puede tomar la vejiga, los anejos, el hígado, el estómago, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, el mesenterio, el riñón, los uréteres, entre otros.

Microscópicamente el 95 % de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas mucosecretores. De forma poco frecuente se encuentran en el colon metástasis de otras neoplasias, principalmente de mama, pulmón o de un hipernefroma.

Según el grado de diferenciación tumoral, que tiene gran importancia desde el punto de vista terapéutico y pronóstico, los adenocarcinomas se clasifican en:

- Bien diferenciado: si sus características histológicas son parecidas a las del epitelio normal.
- Moderadamente diferenciado: intermedio entre el bien y el poco diferenciado.
- Poco diferenciado o indiferenciado: constituido por células pequeñas de escaso citoplasma y sus características histológicas apenas se parecen a las del epitelio normal del colon.

Los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados, como conservan una parte de la histología normal de la mucosa del colon son productores de mucus, originan dos subtipos: el

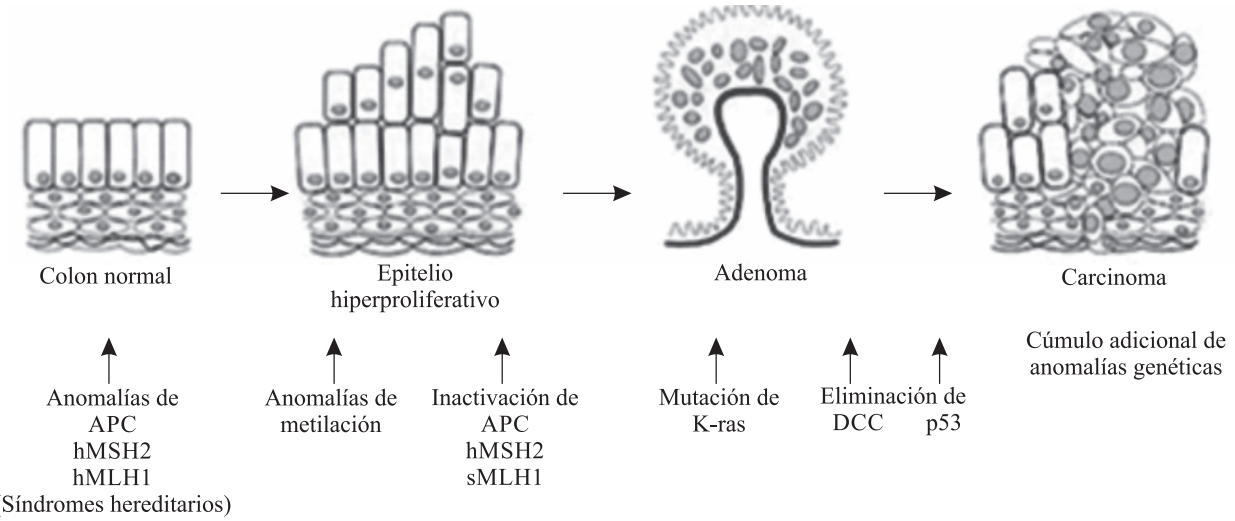


Fig. 97.1. Progresión de las alteraciones genéticas moleculares en el cáncer de colon (puede variar en el tipo esporádico).

coloide, productor de gran cantidad de mucina y el de células de anillo de sello, cuando estas presentan una burbuja mucinosa en su interior. El adenocarcinoma escirroso se caracteriza por tener escasas glándulas y estar constituido predominantemente por tejido fibroso desmoide. Alrededor del 85 % de los adenocarcinomas son moderadamente diferenciados. Los indiferenciados son los de peor pronóstico, por su mayor tendencia a hacer metástasis ganglionares y a distancia.

El carcinoma epidermoide es raro y se localiza generalmente en la unión anorrectal por lo que se denomina cloacogénico. En este se observan puentes intercelulares y queratina. Cuando además presentan glándulas, corresponden a la variedad adenoescamosa. Los linfomas, en cualquiera de sus variedades, se presentan muy raramente.

Entre los tumores mesenquimatosos se puede presentar raramente cualquier variedad, pero el más frecuente es el leiomiosarcoma.

Vías de diseminación

Las vías de diseminación más frecuentes son la linfática (alrededor del 50 % de los casos presentan afectación ganglionar en el momento del diagnóstico); la hematógena (por lo general con metástasis hepáticas y más raramente pulmonares, cerebrales y óseas) y la propagación por contigüidad a órganos vecinos, que origina una carcinosis peritoneal.

La diseminación linfática es la más común, por lo que es importante conocer la rica red linfática del colon. Los plexos submucosos y subserosos drenan hacia los ganglios linfáticos epicólicos, situados por detrás del peritoneo y a lo largo de todo el trayecto colónico; estos ganglios desaguan en los intermedios, localizados en el trayecto de las arterias nutricias del colon; la linfa se dirige entonces hacia los ganglios principales junto a las arterias mesentéricas, desde donde, por intermedio de las cadenas ileolumbares, llega al conducto torácico. Sin embargo, esta diseminación no es forzosamente escalonada, sino que suelen haber grupos ganglionares saltados, sin colonización neoplásica.

La diseminación por vía sanguínea ocurre en el 20 % de los casos a través de las venas cólicas, y por vía portal ocurren las metástasis hepáticas.

La diseminación peritoneal, por simple desprendimiento celular o por siembra dentro de la cavidad, lleva a la carcinomatosis generalizada. En estos casos, las células anidan muchas veces en la pelvis y en el fondo de saco de Douglas, y entonces pueden detectarse masas tumorales por tacto rectal o ginecológico, elemento diagnóstico fundamental y sencillo de practicar.

La diseminación intraluminal, es decir, el implante de células distalmente al tumor, ocurre, aunque es raro. Por esto es necesario, durante una operación de exéresis, hacer ligaduras previas intestinales, tanto distales como proximales.

Fisiopatología y cuadro clínico

Desde el punto de vista anatómico, el intestino grueso se divide en colon y recto. El colon se extiende desde la válvula ileocecal hasta la unión rectosigmoidea. El colon derecho comprende el ciego, colon ascendente, ángulo derecho o hepático y la mitad derecha del transverso. Embriológicamente se deriva del intestino medio, recibe su irrigación de la arteria mesentérica superior y drena su sangre a través de la vena mesaraica mayor; su diámetro es más grande que el del colon izquierdo y sus paredes más delgadas, su función es absorbente y el contenido intestinal es líquido a ese nivel. El colon izquierdo comprende la mitad izquierda del transverso, ángulo izquierdo o esplénico, colon descendente y el sigmoide. Desde el punto de vista embriológico deriva del intestino posterior, recibe su irrigación de la arteria mesentérica inferior y drena su sangre a través de la vena mesaraica menor; su diámetro es menor que el del colon derecho y sus paredes musculares más gruesas, sus funciones son de almacenamiento y excreción de las materias fecales sólidas.

Las manifestaciones clínicas del cáncer del colon dependen de su localización en el lado derecho o izquierdo (Fig. 97.2), no solo por las diferencias anatómicas y fisiológicas referidas, sino porque el tumor adopta características diferentes.

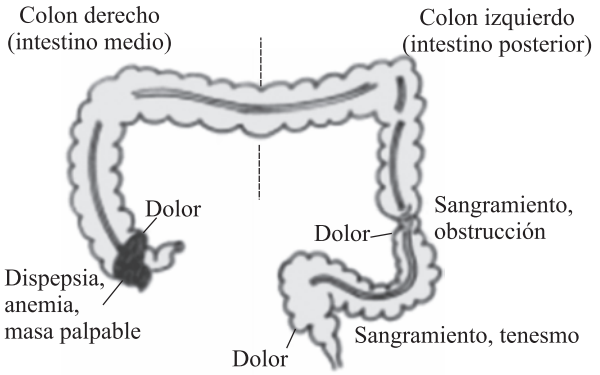


Fig. 97.2. Sintomatología del colon derecho y del izquierdo.

Cuando está localizado en el colon derecho, a veces transcurre largo tiempo sin dar manifestaciones clínicas o el paciente presenta una anemia inexplicable o bien se palpa una tumoración en el lado derecho del abdomen. Los tumores de esa localización son masas vegetantes o polipoideas, blandas y friables, que sangran de manera lenta y progresiva y se ulceran con facilidad, lo que propicia infección local y pericolitis, que evoluciona como un proceso inflamatorio que en algunos casos llega a la abscedación y más raramente se perfora y determina un cuadro de abdomen agudo peritonítico. Este mismo proceso de ulceración crea las condiciones para la infección exógena, cambios de la flora intestinal y manifestaciones dispépticas, como son las diarreas.

El cáncer del colon izquierdo es morfológicamente anular, escirroso, de tipo estenosante, lo que unido a las características anatómicas y fisiológicas referidas, provoca que las manifestaciones de oclusión intestinal sean las predominantes en estos pacientes, la que suele evolucionar como obstrucción incompleta o completa, esta última origina un cuadro clínico de abdomen agudo. El tumor localizado en este sitio puede sangrar y ocasionar una verdadera enterorragia, por estar más próximo al ano, o ulcerarse y originar un cuadro toxinfeccioso inflamatorio, o crecer lo suficiente para manifestarse como una masa palpable de tamaño variable, cuya movilidad depende de su localización en el hemiabdomen izquierdo.

En resumen, el cáncer del colon derecho adopta estas formas clínicas: tumoral, inflamatoria, anémica y dispéptica, y el del colon izquierdo: obstructiva, hemorrágica, inflamatoria y tumoral. En los periodos finales de la enfermedad se añaden deposiciones mucosanguinolentas, astenia, anorexia y pérdida de peso, que con frecuencia llevan al paciente a la caquexia.

El médico debe pensar en cáncer de colon y recto ante estos hechos:

- Cambios en el hábito intestinal: periodos de diarreas que alternan con constipación y heces acintadas.
- Dolor al defecar, trastornos abdominales vagos y exageración de la peristalsis.
- Sangre en el recto y deposiciones mucosanguinolentas o enterorragia.
- Anemia y pérdida de peso progresiva sin causa aparente.
- Tumoración en el hemiabdomen derecho o izquierdo.
- Trastornos dispépticos.
- Protrusión de un tumor a través del ano.

– Tumor descubierto al tacto rectal.
– Oclusión intestinal sin otra causa que lo justifique.

Detección precoz

El pronóstico de esta neoplasia depende fundamentalmente del grado de progresión del tumor en la pared intestinal y estructuras vecinas. Es por esto que en los últimos años se ha preconizado la realización de campañas de detección precoz de esta neoplasia en los grupos de riesgo que a continuación se relacionan:

1. Edad mayor de 40 años.
2. Enfermedades asociadas:
   a) Adenomas colorrectales.
   b) Enfermedades crónicas del intestino:
      – Colitis ulcerosa.
      – Enfermedad de Crohn.
   c) Síndromes de poliposis difusa:
      – Síndrome de poliposis familiar.
      – Síndrome de Gardner (quistes y tumores de la piel y huesos).
      – Síndrome de Turcot (manifestaciones neurológicas compatibles con tumores del sistema nervioso central).
      – Síndrome de Peutz-Jeghers (manchas melánicas en la mucosa de los labios, boca y dedos).
      – Síndrome de Cronkhite-Canada (alopecia, pigmentación de la piel y atrofia de las uñas).
3. Historia familiar de cáncer digestivo y poliposis del colon.
4. Antecedentes de cáncer o adenoma colorrectal previos.
5. Antecedentes de cáncer de la mama.
6. Antecedentes de litiasis vesicular.
7. Tratamiento previo con radiaciones ionizantes por cáncer ginecológico.
8. Enfermedades que evolucionan con inmunodeficiencia.

Para esto se utiliza la prueba de sangre oculta en las heces fecales, practicada de forma rutinaria una vez al año. Las exploraciones diagnósticas en personas en las que esta prueba sea repetidamente positiva (después de descartar la posibilidad de un resultado falso positivo), permiten diagnosticar carcinomas asintomáticos en estadios iniciales de la enfermedad.

Exámenes complementarios

– Hemograma: casi siempre se encuentra anemia microcítica e hipocrómica, por pérdida de sangre, trastornos de la eritropoyesis, destrucción de eritrocitos por el tumor y disminución de la supervivencia de los hematíes. Puede haber leucocitosis como expresión de necrosis e infección tumoral, metástasis hepáticas y complicaciones sépticas en general.
– Eritrosedimentación: está acelerada.
– Heces fecales: la detección de sangre oculta en heces fecales es útil como elemento de despistaje y para la orientación de investigaciones que lleven a la confirmación del diagnóstico (Fig. 97.3). Existen otros exámenes en heces fecales que permiten conocer la existencia de un cáncer colorrectal como la determinación de anormalidades del ácido desoxiribonucleico (DNA-BAT 26) y la detección de la proteína MCM2.
– Pruebas funcionales hepáticas: cuando hay metástasis hepáticas, la fosfatasa alcalina se eleva en ausencia de hiperbilirrubinemia; puede haber aumento de las transaminasas y retención de la bromosulftaleína. Pueden encontrarse también alteraciones del coagulograma, por daño hepático secundario a metástasis.
– Marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario CA 19-9, CA 50, CA 195): el antígeno carcinoembrionario, descubierto en 1965 por Golg y Freedman fue el primero que apareció. Este marcador tumoral es una glicoproteína que durante la corrida electroforética se ubica en el sector de las betaglobulinas, por lo que también se le conoce como betafetoproteína. Con su estudio por radioinmunoensayo, los valores normales son hasta 2,5 ng/mL, y resultan francamente patológicas cifras de más de 20 ng/mL. El 80 % de los pacientes con cáncer colorrectal tienen niveles de este antígeno tumoral elevados en el suero. Otros cánceres digestivos también lo elevan, así como enfermedades distintas del cáncer (cirrosis, pancreatitis, entre otras). Los marcadores tumorales en general no tienen suficiente especificidad para detectar la enfermedad primaria y se utilizan principalmente como factores de pronóstico y para el diagnóstico de enfermedad recurrente y residual, durante el seguimiento posoperatorio.



Fig. 97.3. Hemoccult. Utilizado para despistaje masivo ambulatorio de sangre oculta en heces fecales.

Imagenología

Radiografía de tórax

Se indica para la detección de posibles metástasis pulmonares.

Radiografía simple de abdomen con vistas de pie, lateral y acostado

Tiene valor en los cuadros oclusivos, donde muestra el patrón de una oclusión del intestino grueso; pueden apreciarse, además, calcificaciones o delimitación del defecto de lleno por el gas del colon.

Colon por enema

Realizado bajo pantalla fluoroscópica, deja ver la reducción de la luz del colon (Fig. 97.4), ausencia de la motilidad, pérdida de los pliegues normales, defectos de lleno, irregularidad de los bordes de una zona y detención brusca de la columna de bario en la región afectada, con caracteres de infiltración, así como trayectos fistulosos (Fig. 97.5). En la porción cecal, el diagnóstico no resulta fácil, y esto se debe al relleno incompleto, a mala eliminación del residuo cecal, a defectos de lleno por una válvula ileocecal prominente o a la presencia de granulomatosis.

Método de Fisher (aire y bario) y técnica de Weber

Son métodos de doble contraste para precisar con más detalles las lesiones sospechosas en el colon por enema (Fig. 97.6).

Colon por ingestión

El tránsito de la sustancia de contraste permite observar compresión o infiltración gástrica, distorsión de los pliegues de la tercera porción del duodeno por ganglios metastásicos, defectos de lleno del borde de la columna de bario o manchas suspendidas y distorsión de la mucosa del colon. Generalmente se indica cuando el paciente no retiene el enema de bario, como sucede en los ancianos.



Fig. 97.4. Estrechamiento del colon descendente por una neoplasia.

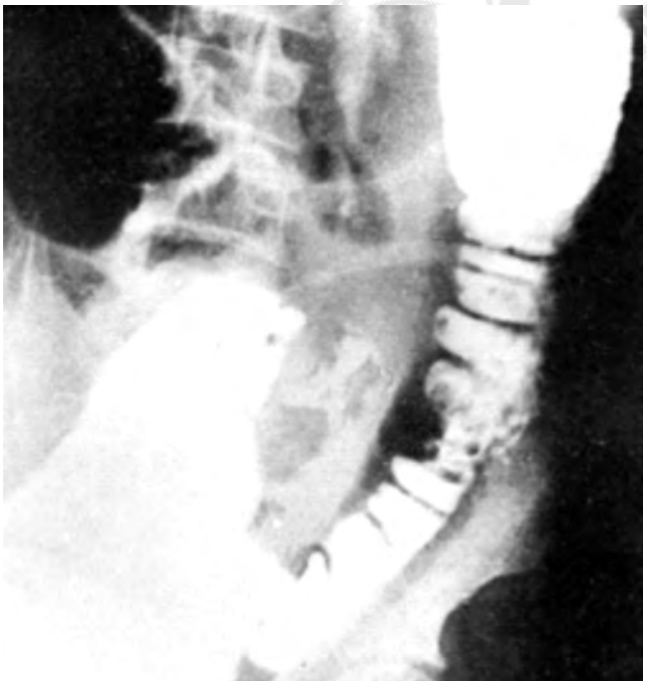


Fig. 97.5. Neoplasia perforada en el colon sigmoideo. Se nota el bario fuera de la luz intestinal.



Fig. 97.6. Imagen de un pólipo en un neumocolon (método de Fisher).

Enemas con espuma de silicón

Con este método de diagnóstico se obtiene un moldeado tridimensional del colon, donde queda impresa cualquier masa tumoral en el molde.

Debe tenerse cuidado al establecer el diagnóstico radiológico de un proceso tumoral del colon, pues algunas imágenes de estrechamiento pueden ser provocadas por el espasmo de los esfínteres fisiológicos del órgano.

Urograma descendente y cistografía

Para descartar la repercusión sobre el tracto urinario de un cáncer que invada estas estructuras.

Arteriografía mesentérica

Puede mostrar alteraciones de los vasos relacionadas con el tumor (desplazamiento u obstrucción de las arterias, aumento de la neoformación vascular o acúmulo del material de contraste en el tumor), o dependiendo de otras afecciones que hay que descartar en el diagnóstico diferencial (angiomas, telangiectasias, entre otras).

Ecografía abdominal

Descubre la masa tumoral colorrectal como imagen hipoecogénica o compleja, y también la presencia de metástasis ganglionares y hepáticas, así como imágenes ecolúcidas (líquido libre) por ascitis, que pueden ser indicio de carcinosis peritoneal.

Hidrocolon

Consiste en la observación ecográfica del colon, previamente preparado para eliminar los residuos de su interior y al que se realiza un enema a retener de agua o solución salina normal. De esta forma se puede observar nítidamente la luz y las paredes del colon y detectar defectos de lleno producidos por el tumor.

Ecografía endoscópica

Se indica en los casos de cáncer del colon y recto, para diagnosticar una infiltración extraluminal y determinar el grado de penetración en la pared del órgano o fuera de esta.

Ecografía transrectal

El desarrollo del transductor intrarrectal ha permitido un gran avance en la precisión del diagnóstico del cáncer de recto, por cuanto puede determinar la profundidad de la lesión y la aparición de adenopatías e infiltración de los órganos vecinos.

Tomografía computarizada (axial o helicoidal)

Se utiliza especialmente para determinar la invasión de las estructuras vecinas por el cáncer colorrectal y para la detección de metástasis en el hígado, mesenterio, glándulas suprarrenales, pelvis y en otros órganos.

Colonoscopia virtual

La tomografía computarizada helicoidal se ha usado en unión de la técnica digital de la realidad virtual, para realizar la colonoscopia virtual, procedimiento que ofrece grandes posibilidades para el diagnóstico de estas lesiones, y es, además, bien aceptado por los pacientes al no necesitar la penetración instrumental.

Tomografía computarizada del recto

Está indicada para determinar si existe infiltración tumoral alrededor de este órgano, en caso de cáncer rectal.

Tomografía con emisión de positrones

Es otro medio que brinda la tecnología moderna que aún no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica en el cáncer colorrectal, excepto su elevado costo con relación a la tomografía computarizada.

Resonancia magnética nuclear

La información que brinda para el diagnóstico del cáncer colorrectal es muy similar a la obtenida con la tomografía computarizada, excepto con dos ventajas: no somete al paciente a los efectos de las radiaciones y puede diferenciar las imágenes del cáncer pelviano recurrente después de la cirugía de las de la fibrosis o de un proceso inflamatorio en esa región.

Gammagrafía

Es útil para la detección de metástasis hepáticas, óseas y cerebrales. El estudio gammagráfico de estos órganos con tecnetio 99 permite observar la captación de este isótopo en las lesiones metastásicas con fines de tratamiento paliativo.

Cápsula endoscópica

Es un dispositivo desechable del tamaño y la forma de una píldora, de peso inferior a 4 g, hecha de material biocompatible resistente a los fluidos digestivos del tracto gastrointestinal que contiene una microcámara a color y un trasmisor de radiofrecuencia. Gracias a sus reducidas dimensiones permite, mediante su ingestión oral, la obtención de imágenes del tubo digestivo durante su recorrido fisiológico a través de este. Mientras se desplaza, la microcámara capta imágenes constantemente, el trasmisor de radiofrecuencia las envía a unos sensores y luego a un receptor externo, adheridos al cuerpo del paciente, en este último se registra toda la información. La cápsula se excreta de forma natural unas 24 h después de la prueba. Las imágenes se trasladan a un ordenador para su estudio, establecer un diagnóstico y facilitar una posible intervención quirúrgica en las enfermedades que lo requieran. Se ha utilizado para el diagnóstico de tumores en el tubo digestivo en general y de colon y recto en particular.

Estudios endoscópicos

Rectosigmoidoscopia rígida

Este método conserva aún la ventaja de poder acceder a la zona donde se localiza la mayoría de estos tumores y de ser útil para los procedimientos operatorios de esa región, aunque para los fines simplemente diagnósticos se ha desplazado por los equipos flexibles de fibra óptica (rectosigmoidoscopio y colonoscopio).

Colonoscopia y rectosigmoidoscopia flexibles

Son los métodos ideales para el diagnóstico de las lesiones colorrectales en general, ya que permiten no solamente su visualización en cualquier parte de estos órganos, determinar su número, tamaño aproximado, distancia del borde anal, aspecto macroscópico, sino realizar la exéresis de tejidos y tumores pequeños y la toma de muestras mediante punción con aspiración y abrasión con cepillos escarificadores, para realizar estudios citológicos e histológicos, respectivamente, que llevan al diagnóstico con la mayor precisión y también para la colocación de prótesis autoexpandibles en el tratamiento de las estenosis y de las fístulas.

Estos exámenes se recomiendan para el pesquisaje en personas asintomáticas y se emplean para el seguimiento de los operados. En general son imprescindibles para confirmar el diagnóstico de los tumores colorrectales cuando se sospecha su existencia por otros métodos y para la detección precoz en las lesiones precancerosas, tales como la colitis ulcerativa idiopática o granulomatosa y la adenomatosis de colon y recto. Asimismo, la colonoscopia preoperatoria en todo paciente con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal permite descartar la posibilidad de lesiones malignas o adenomas sincrónicos.

Laparoscopia

Deja ver el tumor y sus características macroscópicas externas, así como determinar la presencia de metástasis peritoneales y viscerales, principalmente a nivel hepático, además de ser útil para la toma de biopsia de estas mediante punción o ponchamiento.

Cistoscopia

Es útil en el cáncer del recto para detectar infiltración tumoral de la vejiga principalmente en el hombre, ya que su relación con el recto-sigmoides es más directa que en la mujer, donde se interponen los genitales internos entre ambas estructuras y permite, además, la toma de biopsia.

Biopsia y citología

Estos exámenes son indispensables para proporcionar el diagnóstico definitivo de la existencia del cáncer, de su variedad histológica y de su grado de diferenciación celular, lo que tiene gran importancia para presumir el pronóstico y establecer el tratamiento más adecuado.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

El diagnóstico positivo de los tumores malignos de colon y recto se basa en:

– Antecedentes del paciente: tienen gran valor los factores de riesgo señalados.
– Síntomas y signos clínicos: cambios en el hábito intestinal, trastornos dispépticos, astenia, anorexia, pérdida de peso, adinamia, cuadros oclusivos completos o incompletos, mucorrea, heces acintadas y anemia de origen oscuro. En el examen físico, el hallazgo de un tumor abdominal o en el tacto rectal. Deben evaluarse las condiciones generales del paciente para lo que son muy útiles las escalas de Orr y Aisne, para

pacientes oncológicos (ver "Capítulo 80. Cáncer gástrico") y el índice de Karnofski (ver "Capítulo 34. Cáncer del pulmón"). Ambas escalas se basan en los síntomas y signos, los que dependen en muchas ocasiones de la invasión local, regional o a distancia.
- Exámenes complementarios: son de mayor importancia diagnóstica los exámenes imagenológicos, endoscópicos y la biopsia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza fundamentalmente con diversas afecciones, según asiente el tumor en el lado derecho o en el izquierdo, y la forma clínica que adopte (Tabla 97.1).

Estadificación

Es fundamental para establecer el pronóstico, para la selección del tratamiento, y como herramienta para el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, es imposible hacerlo con exactitud antes de la operación, debiendo ser un procedimiento dinámico, tomando en cuenta los hallazgos obtenidos en cada momento de la evolución de la enfermedad y luego del tratamiento quirúrgico.

La clasificación original de Dukes para el cáncer del recto, establecida en 1932, que constaba de tres estadios, solamente tomaba en cuenta el grado de penetración del tumor en la pared, de esta forma:
- A: cuando el cáncer infiltra solamente la mucosa y la submucosa.
- B: si el tumor invade todas las capas del recto, pero sin interesar los tejidos vecinos.
- C: si otros tejidos vecinos están tomados.

Esta clasificación sufrió diversas modificaciones, fue aumentada a cuatro estadios y se aplicó a los tumores de colon. Dukes posteriormente le agregó la invasión de los ganglios al estadio C. Más tarde, Kirklin y sus colaboradores dividieron el estadio B en dos subgrupos: B1, cuando el tumor toma parcialmente la muscular propia y B2, cuando toma completamente esta capa. Después, Astler y Coller dividieron el estadio C en dos subgrupos: C1, para los tumores que tienen tomados los ganglios, pero penetran parcialmente la pared del recto y C2, para los que tienen ganglios positivos y toman toda la pared rectal. Por último, Turnbull y colaboradores le agregaron el estadio D cuando existe metástasis a distancia.

Actualmente la clasificación de Dukes modificada por Kirklin, Astler y Coller y Turnbull se utiliza con fines prácticos por su sencillez, pero siempre debe correlacionarse con el sistema TNM, que es el aprobado por la *American Joint Committee on Cancer* por su mayor exactitud y aceptación universal para establecer el pronóstico y para la comparación de los resultados obtenidos por diferentes grupos de trabajo. El sistema TNM: tumor, nódulo (ganglio), metástasis, de estadificación identifica separadamente la profundidad de la invasión del tumor en la pared del colon, el estado de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia, en esta forma:
- Categoría T: tumor primario:
  - Tx: no puede evaluarse el tumor primario.
  - T0: no hay evidencia de tumor primario.
  - Tis: carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
  - T1: tumor que invade la submucosa.
  - T2: tumor que invade la muscularis propia.
  - T3: tumor que invade subserosa o tejido perirrectal o pericólico no peritonizado.
  - T4a: tumor que penetra el peritoneo visceral.
  - T4b: tumor que invade órganos o estructuras vecinas o perforación del peritoneo visceral.
- Categoría N: ganglios linfáticos regionales:
  - Nx: no pueden evaluarse los ganglios regionales.
  - N0: no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
  - N1: metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales.
  - N1a: metástasis en un ganglio linfático regional.
  - N1b: metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales.
  - N1c: depósito tumoral en subserosa, mesenterio o tejido pericólico o perirrectal no peritonizado sin ganglios metastásicos regionales.
  - N2: metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.
  - N2a: metástasis en cuatro a seis ganglios linfáticos regionales.
  - N2b: metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales.
- Categoría M: metástasis a distancia:
  - Mx: no puede evaluarse la presencia de metástasis distancia.
  - M0: no hay metástasis a distancia.
  - M1: metástasis a distancia.
  - M1a: metástasis en un órgano/sitio (por ejemplo: hígado, pulmón, ovario, no ganglio regional).
  - M1b: metástasis en más de un órgano/sitio o el peritoneo.

Tabla 97.1. Diagnóstico diferencial del cáncer del colon según su localización y formas clínicas

Lado	Localización y formas clínicas	Diagnóstico
DERECHO	Forma dispéptica	Litiasis vesicular, úlcera gastroduodenal y pancreatopatías
	Forma tumoral	Plastrón apendicular, plastrón vesicular tiflites, tuberculosis cecal de forma tumoral, tumoraciones del riñón y enteritis regional de forma tumoral
	Forma anemizante	Neoplasia gástrica y anemias de causa desconocida
	Forma inflamatoria	Absceso apendicular, diverticulitis y procesos ginecológicos
IZQUIERDO	Forma hemórragica	Poliposis, diverticulosis y hemorroides
	Forma tumoral	Plastrón diverticular, esplenomegalias, tumoraciones del riñón y retroperitoneales
	Forma obstructiva	Bridas posoperatorias y congénitas, hernias internas, vólvulo, cuerpos extraños e invaginación
	Forma inflamatoria	Diverticulitis y procesos ginecológicos

ACCESO RESTRINGIDO PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Luego de todos los exámenes anteriores, se procede a estadificar el paciente según la clasificación TNM y el agrupamiento por estadios de la *American Joint Committee on Cancer*. Con fines prácticos (decisión terapéutica) se puede utilizar la clasificación de Dukes o su modificación por Astler-Coller, pero siempre debe establecerse su correlación con la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer*. Se muestra la correlación entre la clasificación TNM y la de Dukes modificada (Tabla 97.2), en la que, además, se expresa el pronóstico de sobreviva a los cinco años de acuerdo con el estadio.

Complicaciones

Sangrado

Casi siempre es ligero o moderado, que se controla con reposición de volumen y transfusiones y, en raras ocasiones, masivo que requiere un tratamiento quirúrgico urgente. En este caso lo más importante es determinar la localización del punto sangrante mediante la colonoscopia, para que el cirujano vaya directamente a la resección de esa zona.

Obstrucción

Aproximadamente la tercera parte o la mitad de las obstrucciones agudas del colon son producidas por neoplasias; pueden deberse también a vólvulos o a una invaginación por un carcinoma localizado en un colon sigmoideo redundante.

Infección secundaria

Ocurre con gran frecuencia por la riqueza bacteriana del colon y está favorecida por la necrosis del tumor. Es fuente de perforaciones, con formación de pericolitis y abscesos.

Desequilibrio hidromineral, acidobásico y shock

Es consecuencia de la obstrucción y la perforación.

Fístulas

Se deben a la perforación del colon en vísceras vecinas.

Complicaciones urinarias por infiltración

Entre estas la hematuria, polaquiuria, hidronefrosis y pielonefritis, debido a las estrechas relaciones del colon sigmoideo y del recto con la vejiga y la parte distal de los uréteres, especialmente en el hombre y por la misma razón con los órganos genitales internos en la mujer.

Colitis necrotizante

Complicación rara que afecta el colon proximal por la obstrucción.

Frecuencia de las complicaciones

La obstrucción se presenta aproximadamente en el 74 % de los pacientes que no son tratados precozmente y esta puede ser debido, en primer lugar, al crecimiento del propio tumor y a una invaginación o vólvulo provocados por el cáncer. La perforación ocurre en el propio tumor (10 %) o proximalmente (15 %). La peritonitis puede ser generalizada o localizada: pericolitis, plastrón, abscesos o fístulas es mucho menos frecuente, así como la hemorragia masiva, que es excepcional.

Tratamiento

Para el tratamiento del cáncer de colon y recto existen principios generales como:

- No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación histológica y se haya completado la estadificación de la enfermedad.
- El tratamiento se realiza en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento.
- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las tres semanas.
- La calidad del tratamiento se incrementa, al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario.

La exéresis quirúrgica es el único medio terapéutico que tiene posibilidad de curar el cáncer de colon y recto en sus comienzos, antes del establecimiento de metástasis. Cuando estas han ocurrido a distancia, puede aún emplearse este procedimiento

Tabla 97.2. Agrupamiento por estadios de la *American Joint Committee on Cancer* correlacionada con la clasificación de Dukes y sus modificaciones

Grupo	T	N	M	Dukes	Modificada por Astler-Coller	Supervivencia a los cinco años
0	Tis	N0	M0	-	-	
I	T1	N0	M0	A	A	90-100 %
	T2	N0	M0	A	B1	75-85 %
IIA	T3	N0	M0	B	B2	
IIB	T4a	N0	M0	B	B2	
IIC	T4b	N0	M0	B	B3	
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1	30-40 %
	T1	N2a	M0	C	C1	
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2	
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2	
	T1-T2	N2b	M0	C	C1	
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2	
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2	
	T4b	N1-N2	M0	C	C3	
IVA	Cualq. T	Cualq. N	M1a	D	D	< 5 %
IVB	Cualq. T	Cualq. N	M1b	D	D	

como recurso paliativo si el tumor es resecable; esta conducta es preferible a una colostomía definitiva. Con la exéresis, aunque no sea curativa, se evitan al paciente las molestias inherentes al ano abdominal, al mismo tiempo que se libra de las complicaciones que fatalmente han de presentársele (hemorragias, infección, perforación, fístulas, obstrucción, entre otras) y que hacen insoportables sus últimos días.

La preparación de la intervención quirúrgica incluye limpieza mecánica del intestino grueso, excepto en casos de oclusión, utilización de heparinas de bajo peso molecular como prevención de la trombosis venosa profunda como mínimo siete días, profilaxis antibiótica con cefalosporinas de primera o segunda generación en dosis única previo al inicio de la intervención y puede ser prolongada a juicio del cirujano debido a la contaminación de la intervención por 24 h a 72 h.

El procedimiento quirúrgico depende del estado del paciente, de la ubicación y extensión local del proceso y de la presencia o no de metástasis.

La existencia de un síndrome oclusivo impone previamente el establecimiento de una colostomía derivativa, que excluye del tránsito intestinal al segmento afectado, lo que actúa de manera favorable al disminuir la infección y el estado inflamatorio de la lesión. Con su implantación, el cuadro local mejora de forma apreciable, y esto permite realizar la operación proyectada con mayores garantías.

Las neoplasias colorrectales deben ser intervenidas por cirujanos con suficiente entrenamiento y experiencia, el tumor debe ser extraído íntegro, con un mínimo de 2 cm de márgenes macroscópicos proximales y distales, debe realizarse una adecuada linfadenectomía regional y si infiltra órganos vecinos, estos deben ser extraídos en bloque junto al tumor primario.

La cirugía laparoscópica en cáncer de colon debe ser practicada por cirujanos con experiencia en esta técnica, no se recomienda realizarla si existe afección de recto o colon transverso, presencia de adherencias abdominales, enfermedad localmente avanzada metastásica, obstrucción o perforación y durante esta es indispensable la exploración de toda la cavidad abdominal.

El tipo de exéresis que se debe realizar varía según la localización del tumor.

En el informe de biopsia deben reportarse estos aspectos: tipo histológico y variantes histológicas; grado de diferenciación y tamaño tumoral; nivel de infiltración de la pared y serosa; si hay compromiso de estructuras vecinas, confirmar microscópicamente; distancia del margen de resección proximal y distal; número de ganglios estudiados (mínimo de 13) y número de ganglios metastásicos, así como permeación peritumoral vascular, linfocitaria o ambas. En el recto, especificar grasa perivisceral en tumores del tercio medio inferior, margen de resección radial, así como integridad de la fascia mesorrectal.

La quimioterapia con 5-fluorouracilo se indica como complemento del tratamiento quirúrgico en casos seleccionados y como tratamiento único en los tumores no resecables o con metástasis a distancia, que no presenten obstrucción. Se comienza su administración consecutiva a la cirugía al mes de la operación, previo chequeo clínico-humoral, en la dosis de 15 mg/kg diarios, sin pasar de 1 g, diluidos en 500 mL de dextrosa al 5 % en agua, durante cuatro días; si no se presentan signos de intolerancia, se continua con la mitad de la dosis en días alternos cuatro veces más. Se repetirá el ciclo cada seis semanas hasta completar 12 ciclos. Se puede asociar este citostático al levamisol como inmunomodulador.

En las neoplasias de colon la quimioterapia debe ser iniciada entre las seis a ocho semanas luego de la intervención quirúrgica en todos los pacientes con estadio III. El régimen estándar consiste en la combinación de 5-fluorouracilo y ácido folínico. El fluorouracilo puede ser administrado en forma de bolo o infusional. En pacientes con estadio II no está recomendado el uso rutinario de la quimioterapia, excepto el probable beneficio que pudieran recibir un subgrupo de pacientes con estas características: inadecuado número de ganglios estudiados, obstrucción intestinal a la presentación, perforación del colon en el sitio tumoral, compromiso linfovascular peritumoral y tumores poco diferenciados. La radioterapia no está indicada en este tipo de tumores.

La radioterapia está indicada en el carcinoma de la ampolla rectal preoperatoriamente, para reducir el tamaño del tumor y facilitar el tratamiento quirúrgico posterior. También se debe usar en los linfomas malignos acompañada de citostáticos, en el carcinoma epidermoide del ano, así como en los pacientes que rehusan la operación.

En las neoplasias de recto resecables la cirugía sola no es recomendada, a menos que el tumor tenga muy bajo riesgo de recurrencia local. La quimioterapia de ser concomitante a la radioterapia y consiste en dos ciclos. Se continúa después de la cirugía, con quimioterapia adyuvante con régimen similar al neoadyuvante (preoperatoria) por dos a cuatro ciclos. Esta debe comenzarse entre la sexta y octava semana posterior a la cirugía. El régimen estándar es una combinación de 5-fluorouracilo y ácido folínico. El fluorouracilo puede ser administrado en bolo o régimen infusional. La radioterapia preoperatoria, por ejemplo 25 Gy, 5 Gy/fracción, debe ser seguida por cirugía inmediata (cuatro a ocho semanas) la que reduce la recurrencia local.

En caso de no haber recibido quimio-radioterapia preoperatoria, la quimioterapia debe ser iniciada entre las seis a ocho semanas luego de la intervención quirúrgica y está indicada en todos los pacientes con T3 y T4, así como con compromiso ganglionar N1 y N2 junto a la radioterapia; por seis ciclos de la combinación 5-fluorouracilo y ácido folínico. La radioterapia posoperatoria sola reduce riesgo de recurrencia local, pero no influye en la supervivencia.

En las neoplasias de recto no resecables, en pacientes con tumores fijos o con recurrencia local (si la radioterapia no fue realizada en su situación primaria) deben recibir radioterapia preoperatoria con o sin quimioterapia concomitante. La cirugía radical debe realizarse en las cuatro a ocho semanas siguientes.

El tratamiento de la enfermedad avanzada tiene como objetivos la curación (posible en un número limitado de casos), prolongación de la supervivencia, paliación de los síntomas, mejoramiento de la calidad de vida, incrementar el intervalo libre de progresión de la enfermedad y valorar la respuesta objetiva al tratamiento.

La administración de quimioterapia en la fase asintomática es superior en término de supervivencia y de calidad de vida, respecto a la fase sintomática. Debe ser considerada para todos los pacientes con enfermedad avanzada y estado general aceptable. El 5-fluorouracilo en régimen infusional es superior en términos de respuesta tumoral y de supervivencia con una menor incidencia de toxicidad hematológica.

La asociación de 5-fluorouracilo y ácido folínico con oxaliplatino o irinotecan deben ser empleadas en todos los pacientes con condiciones de ser tratados con poliquimioterapia. Las fluoropirimidinas orales deben indicarse a los pacientes difíciles de instaurar una infusión continua o poliquimioterapia. En los pacientes con buenas condiciones generales y en progresión de la enfermedad, luego de un tratamiento previo deben ser considerados para un tratamiento de segunda línea. En algunos casos seleccionados puede ser propuesto una tercera línea de tratamiento. El tipo de esquema de quimioterapia y la secuencia óptima están por definir, por esta razón, todos los pacientes en estas condiciones deben ser considerados para ensayos clínicos.

El *goal standard* para el tratamiento de las metástasis hepáticas es la cirugía, preferiblemente con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, aunque se invocan también la quimioembolización, la ablación térmica con radiofrecuencia o criocirugía. Existen ensayos clínicos con el empleo de esquemas de quimioterapia

FOLFOX (combinación quimioterápica de ácido folínico o leucovorina, fluorouracilo y oxaliplatino) o FOLFIRI (combinación quimioterápica de ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán y otros esquemas en segunda línea como XELIRI (combinación quimioterápica de capecitabine con irinotecán), XELOX (combinación quimioterápica de capecitabine con oxaliplatino) y la combinación con monoclonales antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico como el cetuximab y antifactor de crecimiento del endotelio vascular como el bevacizumab.

La radioterapia puede ser utilizada con intención citoreductora o paliativa en recidivas pélvicas o en pacientes inoperables, así como en lesiones metastásicas óseas.

Después de la resección quirúrgica, las cifras del marcador tumoral utilizado se suelen normalizar y la persistencia de valores elevados es muy sugerente de resección no radical. Luego en el control evolutivo, la elevación del marcador tumoral es el primer signo de recidiva en el 60 % de los pacientes.

Programa de seguimiento posoperatorio del cáncer colorrectal durante cinco años:

– Cada tres meses: determinación sérica de antígeno carcinoembrionario.
– Cada seis meses:
  • Control clínico humoral.
  • Tomografía axial computarizada o ultrasonido.
  • Colonoscopia si pólipos asociados.
– Anualmente: colonoscopia (sin pólipos asociados).

Evolución y pronóstico

En realidad, solo después de resecada la neoplasia y realizado el examen anatomohistológico correspondiente, se está en condiciones de establecer un pronóstico. Por medio del estudio microscópico del tumor es posible determinar los factores pronósticos del cáncer colorrectal en relación con su grado histológico (según Bloom y Richardson); así, corresponde a los indiferenciados (más del 75 % de mitosis) un alto grado de malignidad. La supervivencia global a los cinco años de la resección quirúrgica es del 40 %, con porcentajes marcadamente diferentes para cada estadio, según el examen anatomohistológico. La invasión de los ganglios linfáticos regionales es un dato de alto valor pronóstico; si la invasión regional afecta a cinco o más ganglios, la supervivencia a los cinco años no sobrepasa el 10 %.

El cáncer colorrectal presenta una elevada tendencia a la diseminación a distancia, debido a lo difícil que resulta el diagnóstico precoz por razones anatómicas, así como a la infiltración de vísceras y ganglios linfáticos que tiene lugar tempranamente en la evolución del tumor. Esto explica que el 50 % de los pacientes a quienes se les realiza una intervención quirúrgica con intención curativa, presente ganglios positivos y que en el 15 % de estos exista metástasis a distancia, por lo que el 40 % de estos muere antes de los cinco años de tratados. En la actualidad se crean las bases para programas de detección precoz del cáncer colorrectal. La cirugía, las radiaciones ionizantes y la quimioterapia, constituyen la base del tratamiento para esta neoplasia.

Las cifras de sobrevida reportadas a los cinco años de diagnosticada la enfermedad en estadios iniciales son del 90 % en el colon y 85 % en el recto; con diseminación local o regional son del 60 % en el colon y 50 % en el recto; pero si la enfermedad es diagnosticada en etapa avanzada (diseminación a distancia) es menos del 5 %.

El cáncer colorrectal junto con la gestación es poco frecuente; se estima una incidencia de 1 por cada 13 000 embarazos, la que tiende a aumentar por el retraso de la edad de gestación al final de la tercera y principios de la cuarta décadas de la vida y al posible estímulo del estrógeno y la progesterona de la carcinogénesis en pacientes embarazadas. A menudo se diagnostica en estadios avanzados por atribuir los síntomas tumorales a los propios de una gestación normal. Las pruebas diagnósticas en ocasiones se difieren por los potenciales riesgos fetales, principalmente en las primeras 12 semanas de gestación.

En cuanto al tratamiento, en el primer trimestre es similar al de la paciente no gestante, aunque la cirugía radical con frecuencia se asocia al aborto. Es posible extirpar las trompas, ovarios y útero según los hallazgos de metástasis en el momento de la laparotomía o para prevenirlas. En las gestaciones más avanzadas, el tratamiento es controvertido y se plantea tanto una exploración para extirpar la neoplasia sin afectar al útero y su contenido o por el contrario realizar la extirpación dos semanas tras la cesárea o el parto.

El cáncer colorrectal no tiene efectos conocidos sobre el feto si se alcanza una edad gestacional suficiente para el nacimiento. En los casos en que sea necesario finalizar la gestación antes de las 37 semanas, no se esperan complicaciones, salvo las derivadas de la prematuridad.

Es evidente que el desafío consiste en descubrir estas neoplasias cuando aún es posible la resección curativa, de preferencia cuando son todavía pólipos adenomatosos.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

98

Sangrado digestivo

Concepto

Se llama sangrado digestivo a la extravasación de sangre en el aparato digestivo desde el esfínter esofágico superior hasta el ano, que se manifiesta en forma de hematemesis, melena o hematoquecia (enterorragia), según la localización, la cantidad de pérdida hemática y la rapidez de la hemorragia. El sangrado en su forma más leve se presenta como una anemia ferropénica debido a hemorragia oculta en las heces fecales.

Hematemesis

Es la expulsión de sangre mediante el vómito, que puede ser en forma de sangre roja o de color negro, como borra de café. El color de la sangre vomitada depende de la concentración de ácido clorhídrico en el estómago y de la duración de su contacto con la sangre, con la formación de hematina. Así, si el vómito tiene lugar poco después del comienzo del sangrado aparece rojo, y luego su apariencia puede ser roja oscura, carmelita o negra. Los coágulos de sangre precipitada y degradada por el ácido en el vómito producen la apariencia de borra de café. La hematemesis de manera usual indica sangrado proximal al ligamento de Treitz, porque la sangre que se extravasa por debajo del duodeno raramente penetra en el estómago. La hematemesis debe diferenciarse de otras hemorragias que también se exteriorizan por la boca, pero que tienen su origen fuera del aparato digestivo, como son las hemoptisis y la epistaxis posterior, en que al deglutirse la sangre se expulsa en forma de vómito.

Melena

Es la emisión de sangre por el ano, lo que da a las heces color oscuro, aspecto brillante y consistencia pastosa. Las heces adquieren estas características cuando la pérdida de sangre es superior a 60 mL y ha permanecido en el intestino más de 8 h; si la pérdida es mucho mayor suele causar melena durante cinco a siete días. El color oscuro de la melena resulta del contacto de la sangre con el ácido clorhídrico y la producción de hematina, que presenta un olor característico y debe diferenciarse de las heces de color negro o gris oscuro que ocurren después de la ingestión de hierro, bismuto, alimentos como tinta de calamar, remolacha, entre otros. Cuando el sangrado es suficiente para presentar hematemesis, de forma usual existe melena, pero menos del 50 % de los pacientes con melena tienen hematemesis. La melena indica sangrado del esófago, estómago o duodeno, pero las lesiones del yeyuno, íleon y aun del colon ascendente también la causan si el tiempo de tránsito intestinal es prolongado.

Hematoquecia (enterorragia)

Es la expulsión de sangre roja o roja vinosa por el recto, originada en la parte distal del intestino delgado o en el colon. Sin embargo, un sangrado proximal puede ocasionar hematoquecia dependiendo de su cantidad y de un tránsito rápido.

Todo sangrado digestivo, aun si se detecta por pruebas positivas de sangre oculta, indica de forma potencial una seria enfermedad y debe ser debidamente investigado.

Frecuencia

Se considera que el sangrado digestivo alto es motivo de ingreso en 100 por cada 100 000 habitantes y que la mortalidad por su causa oscila entre el 5 % y 10 %. Su incidencia aumenta con la edad, su proporción de hombre:mujeres es de 2:1, y está, además, muy relacionado con la mayor utilización de antiinflamatorios. La hemorragia digestiva baja representa el 20 % del total de casos con sangrado digestivo.

Se muestran las causas más frecuentes de sangrado digestivo alto, según un estudio recientemente publicado (Tabla 98.1), pero como el *Helicobacter pylori* es la causa fundamental de la enfermedad ulceropéptica y posee un tratamiento específico, es muy posible que estos datos se modifiquen con el tiempo.

Tabla 98.1. Diagnóstico final en pacientes ingresados por sangrado digestivo alto

Diagnóstico	%
Ulcus péptico:	
– Úlcera duodenal	35,7
– Úlcera gástrica	24,0
– Úlcera duodenal y gástrica	1,2
– Úlcera gastroyeyunal	0,8
Enfermedad erosiva de la mucosa:	
– Gastritis	6,2
– Duodenitis	1,6
– Gastroduodenitis	2,7
– Esofagitis	3,9
Várices esofágicas	6,2
Misceláneas:	
– Síndrome Mallory-Weiss	3,5
– Úlcera esofágica	1,6
– Neoplasias	1,6
– Otras	1,9
Desconocida	8,1

Clasificación

El sangrado digestivo se clasifica en alto si su origen es proximal al ligamento de Treitz,y bajo si es distal a este. Esto se debe a que raras veces la causa del sangrado se encuentra en el yeyuno o el íleon, o sea, en la parte del tubo digestivo que puede considerarse como media.

Etiología

Sangrado digestivo alto

El 90 % de los sangrados de este tipo son ocasionados por:

– Úlcera péptica gastroduodenal.
– Gastropatía erosiva hemorrágica.
– Síndrome de Mallory-Weiss.
– Ruptura de várices esofágicas.
– Malformaciones arterio-venosas.

Otras causas (10 % restante):

– Tumores benignos y malignos.
– Lesiones esofágicas (esofagitis, hernia hiatal y carcinoma).
– Hemobilia.
– Otras: discrasias sanguíneas primarias, vasculitis, alteraciones del tejido conectivo.

Úlcera péptica gastroduodenal

El 50 % de los casos de hemorragia digestiva alta se deben a una úlcera péptica. El sangrado se observa en el 15 % a 20 % de los pacientes, y en el 20 % es la forma de presentación de la enfermedad. Debe sospecharse aun si no hay historia de esta. La hemorragia ocurre cuando la base da la úlcera erosiona una arteria submucosa o serosa. El uso concomitante de aspirina o de antinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de sangrado en los pacientes ulcerosos y la mortalidad asociada a este.

Gastropatía erosiva hemorrágica

Se presenta en pacientes con condiciones predisponentes tales como ingestión de alcohol, aspirina, antinflamatorios no esteroideos, enfermedades graves, traumatismos, hipertensión portal y otras. Son lesiones múltiples, planas, de tamaño inferior a 2 cm y cuya profundidad alcanza hasta la mucosa. Los factores asociados con su aparición son la hipersecreción gástrica, la anoxia, el descenso del pH intramucoso y la alteración de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica. Generalmente su única manifestación clínica es la hemorragia.

Síndrome de Mallory-Weiss

Se debe a laceraciones o desgarros longitudinales en la mucosa de la unión gastroesofágica que erosionan los vasos submucosos, fundamentalmente de la vertiente gástrica del cardias. La lesión ocurre por una contracción del diafragma asociada a un incremento de la presión transluminal en la unión gastroesofágica. Desde el punto de vista clínico hay vómitos y arqueadas repetidas antes de manifestarse la hemorragia.

Ruptura de várices esófago gástricas

Todas las enfermedades que evolucionan con hipertensión portal pueden provocar una hemorragia por várices, y la más frecuente es la cirrosis hepática, donde el 20 % de los casos presentan episodios de sangrado. El incremento de la presión en las várices y el adelgazamiento de sus paredes condicionan su ruptura y sangrado al alcanzar el punto crítico, que característicamente es abrupto y masivo. Aunque el sangrado digestivo alto en un cirrótico sugiere el diagnóstico de várices, algo más del 25 % de estos pacientes sangran por otra lesión, como gastropatía erosiva, úlcera péptica, gastritis y síndrome de Mallory-Weiss, es esencial precisar el diagnóstico para determinar el tratamiento adecuado.

Malformaciones arterio-venosas

Son lesiones congénitas (enfermedad de Rendu-Osler-Weber) o asociadas a otras enfermedades como la insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, seudoxantoma elástico, síndrome del nevus azul, síndrome de Turner y otras, que originan el 2 % del sangrado digestivo alto. Clínicamente se manifiestan por anemia crónica o hemorragia grave recidivante. Debe pensarse también en fístulas aortoentéricas en pacientes con aneurismas de la aorta abdominal u operados con injertos aortoilíacos, los que a veces presentan una hemorragia inicial leve que en horas tiene una recidiva masiva.

Tumores benignos y malignos

Los tumores del tubo digestivo alto causan el 1 % o 2 % de las hemorragias y los más frecuentes son el carcinoma, el leiomioma, pólipos y los linfomas, que a veces provocan sangrado masivo.

Lesiones esofágicas

La esofagitis por reflujo gastroesofágico, la hernia del hiato y el cáncer esofágico causan anemia crónica por microhemorragias persistentes. La esofagitis puede ser péptica, asociada a la ingestión de medicamentos; también se observa en pacientes con retraso en el vaciado esofágico y ser provocada por infecciones por hongos o virus en pacientes inmunodeprimidos. En la hernia del hiato ocurren a veces erosiones del segmento digestivo contenido en el saco herniario o una úlcera por compresión del hiato diafragmático.

Hemobilia

Es la hemorragia a través de la ampolla de Vater procedente del hígado, la vía biliar o el páncreas. En el 40 % de los casos se caracteriza por melena, dolor en el hipocondrio derecho e íctero fluctuante. Se debe a procedimientos iatrógenos, traumatismos, aneurismas, litiasis, infecciones y tumores.

Otras

Existen otras causas de sangrado digestivo como discrasias sanguíneas primarias, vasculitis, alteraciones del tejido conectivo, entre otras, en que la ausencia de elementos de origen gastrointestinal y la presencia en la historia y examen de factores de carácter sistémico, orientan hacia el diagnóstico.

Sangrado digestivo bajo

El orden en la frecuencia de las lesiones del tubo digestivo bajo varía según la edad:

– Menores de 55 años:
  - Enfermedad ano-rectal (hemorroides y fisuras).
  - Colitis (lesiones inflamatorias e infecciones).
  - Diverticulosis.
  - Pólipos, cáncer (hiperplasias y hamartomas).
  - Angiodisplasia.
  - Otras (discrasias sanguíneas primarias, vasculitis y alteraciones del tejido conectivo).
– Mayores de 55 años:
  - Enfermedad ano-rectal (hemorroides y fisuras).
  - Diverticulosis.
  - Angiodisplasia.
  - Pólipos, cáncer.
  - Enterocolitis (isquémica, infecciosa, inflamatoria y por radiación).
  - Otras (discrasias sanguíneas primarias, vasculitis, alteraciones del tejido conectivo).

Enfermedad ano-rectal

Las hemorroides y fisuras provocan pequeñas cantidades de sangre roja brillante en las heces o en papel de aseo, que

usualmente son precipitadas por el pasaje de heces duras. La proctitis es otra causa de sangrado rectal.

Colitis

En ocasiones se presenta una diarrea sanguinolenta en pacientes con colitis ulcerativa y también en infecciones por shigella, salmonela, *Camphylobacter jejuni, Clostridium difficile, Escherichia coli* enterohemorrágica toxigénica, amebas y otros parásitos.

Diverticulosis

En niños y jóvenes el sangrado suele provenir de un divertículo de Meckel, lesión congénita en el íleon terminal presente en el 2 % de la población. En los pacientes de más edad la mayor frecuencia corresponde a los divertículos del colon, que en el 3 % a 5 % de los casos sangran por ruptura de vasos adyacentes al divertículo por traumatismo estercoráceo. La hematoquecia se presenta de forma súbita, asociada a dolor abdominal y urgencia defecatoria; el sangrado persiste de manera intermitente durante varios días y cede espontáneamente.

Tumores

Los del intestino delgado son responsables del 5 % al 10 % de los sangrados de este segmento del tubo digestivo. Los leiomiomas y leiomiosarcomas son los tumores más comunes, aunque también se presentan el carcinoide, el adenocarcinoma y el linfoma. El sangrado puede ser oculto en las heces, como melena intermitente y en ocasiones hematoquecia.

El cáncer del colon es más frecuente en personas de mayor edad, y al igual que los pólipos y otros tumores benignos provocan sangrado crónico oculto, aunque ocasionalmente presentan una hemorragia de mayor cuantía. La elevada frecuencia del cáncer del colon debe constituir un alerta permanente para precisar o eliminar el diagnóstico de manera definitiva.

Angiodisplasia

Son dilataciones vasculares de arteriolas, capilares y vénulas que en ocasiones forman fístulas arteriovenosas y constituyen una causa mayor de sangrado agudo o crónico en pacientes mayores. Pueden presentarse ectasias vasculares, mayormente localizadas en el colon ascendente y ciego como resultado de un incremento de la presión intraluminal. Están asociadas a otras enfermedades: estenosis aórtica, insuficiencia renal crónica y enfermedad de Von Willebrand. En el 90 % de los casos la hemorragia cesa de forma espontánea.

Enterocolitis

En personas mayores, diabéticos y pacientes con enfermedad vascular, la isquemia mesentérica provoca a veces diarrea sanguinolenta. Las proctitis inflamatorias por procesos vecinos, infecciosas y por radiaciones son otras causas de sangrado digestivo bajo.

Otras

Son similares a las tratadas en sangrado digestivo alto.

Cuadro clínico

El sangrado digestivo se presenta en forma aguda o crónica, pero la primera es la más grave y sus elementos fundamentales son:

- Forma de presentación del sangrado.
- Manifestaciones clínicas de la anemia.
- Manifestaciones clínicas de la afección de base.

Forma de presentación del sangrado

La forma de presentación de la hemorragia fue expuesta en el concepto: hematemesis, melena y hematoquecia y es el primer elemento que hay que conocer al enfrentase al paciente.

Manifestaciones clínicas de la anemia

Las manifestaciones clínicas de la anemia aguda constituyen el factor primordial que se debe tener en cuenta, porque de esto puede depender la vida del paciente, y lo primero que debe realizarse es la toma de la presión arterial y el pulso arterial, y observar el color de la piel, estado de la perfusión hística y de la conciencia, y el volumen de la diuresis.

Se muestran los datos que permiten tener una idea bastante aproximada de la pérdida sanguínea (Tabla 98.2).

En pacientes que sin llegar a tener pérdidas sanguíneas como las señaladas presentan un sangrado brusco, son muy aprehensivos o tienen otros procesos previos a la hemorragia que agravan el cuadro tales como la ancianidad, anemia crónica, enfermedades con toma del estado general, entre otras, suelen aparecer síntomas de esta envergadura, pero transitorios.

Los sangrados crónicos de algún tiempo de evolución tienen como manifestación de la anemia la palidez cutánea mucosa con un posible ligero aumento de la frecuencia del pulso.

Manifestaciones clínicas de la afección de base

Las manifestaciones clínicas de la afección de base comprenden:

- Los antecedentes: episodios previos de sangrado, síntomas como dolor epigástrico ulceroso, reflujo gastroesofágico, vómitos reiterados, alcoholismo, ingestión de medicamentos y otros.
- El examen físico: en primer lugar la valoración hemodinámica, examen de la orofaringe, tacto rectal para comprobar la existencia de melena o hematoquecia y recoger posibles

Tabla 98.2. Estimado de la pérdida sanguínea

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida sanguínea (mL)	Hasta 750	750-1 500	1 500-2 000	2 000 o más
Pérdida sanguínea (% volumen sanguíneo ±)	Hasta 15 %	15-30 %	30-40 %	30-40 % o más
Frecuencia pulso	< 100	> 100	> 120	140 o más
Presión arterial (mmHg)	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Presión del pulso	Normal o disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Relleno capilar	Normal	Positivo	Positivo	Positivo
Frecuencia respiratoria	14-20	14-20	30-40	> 40
Diuresis (mL/h)	30 o más	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ligeramente ansioso	Moderadamente ansioso	Ansioso y confuso	Confuso y letárgico

PROHIBIDA SU VENTA

datos sobre la presencia de tumores, ulceraciones y otros, el examen de la piel en busca de signos clínicos de enfermedades asociadas o causas específicas de hemorragia como telangiectasias, pigmentaciones mucocutáneas, hiperlaxitud cutánea, fibromas, quistes sebáceos, tumores óseos y los estigmas de hepatopatía e hipertensión portal, hallazgo de adenopatías y masas que hagan sospechar neoplasias.

Exámenes complementarios

En todo sangrado digestivo deben indicarse diversos exámenes de laboratorio:

- Hematócrito: en las hemorragias bruscas el hematocrito inicial no refleja con certeza la magnitud de la pérdida de sangre, ya que el equilibrio con el líquido extravascular y la hemodilución demoran a menudo más de 8 h.
- Hemograma y conteo de plaquetas: hay leucocitosis moderada y trombocitosis, que se manifiestan dentro de las 6 h siguientes al sangrado.
- Urea sanguínea: está elevada, especialmente en el sangrado digestivo alto por ruptura de las proteínas hemáticas y liberación de productos nitrogenados por las bacterias intestinales, así como por reducción moderada de la filtración glomerular.
- Creatinina sanguínea: también suele encontrarse elevada, pero no en la proporción de la urea, por lo que el índice urea/creatinina igual o mayor que 25 hace sospechar un sangrado digestivo alto.
- Otros: la determinación de la glucemia es obligada en los pacientes diabéticos; el ionograma y la hemogasometría son necesarios en el tratamiento de los pacientes graves y ancianos; los estudios de la coagulación se indican en los casos con sospecha de discrasias sanguíneas; la prueba del guayaco o guayacol para determinar la presencia de actividad de la peroxidasa en la hemoglobina, que detecta la existencia de sangre oculta en las heces y eleva la sospecha de neoplasia, especialmente baja. Esta prueba, que en ocasiones no se realiza en los centros asistenciales, se ha sustituido en Cuba por la técnica denominada *Sumasohf*, realizada con los equipos SUMA, que ha mostrado eficacia y confiabilidad para la determinación de sangre.

Los exámenes complementarios con otros medios varían de acuerdo con el origen del sangrado.

Diagnóstico

Las variantes etiológicas de las hemorragias altas y bajas establecen la necesidad de analizar estos aspectos separadamente.

Sangrado digestivo alto

La forma de sangrado, los antecedentes, el examen físico y los de laboratorio ya señalados, por lo común guían hacia el diagnóstico etiológico de un sangrado digestivo alto, pero debe comprobarse con estos elementos:

Sonda nasogástrica

Se debe colocar la sonda para vaciar el estómago y determinar si el sangrado es proximal al ligamento de Treitz. Si la aspiración inicial es clara o biliosa, no debe existir hemorragia activa y la sonda puede ser retirada.

Si se aspira sangre o borra de café hay que hacer lavado gástrico con solución salina a temperatura ambiente. Esta irrigación tiene dos propósitos:

- Indicar al médico la rapidez del sangrado.
- Limpiar el estómago de sangre y coágulos antes de la endoscopia.

Endoscopia de esófago, estómago y duodeno

Se realiza cuando el paciente está estable hemodinámicamente, pero en las primeras 12 h de la hemorragia, ofrece diagnóstico en el 80 % a 90 % de los casos y provee información pronóstica sobre la posibilidad de nuevo sangrado y la factibilidad de tratamiento endoscópico. Si hay evidencia de sangrado digestivo alto persistente, basado en la aspiración continua de sangre por la sonda y en la dificultad para estabilizar de forma hemodinámica al paciente, la endoscopia debe realizarse de urgencia. Si se encuentra el origen del sangrado en úlcera del estómago o duodeno el endoscopista debe aplicar la clasificación de Forrest que ofrece el estado real del sitio de sangrado y su pronóstico, así como la posibilidad de que el tratamiento endoscópico pueda detener la hemorragia:

	Riesgo de resangrado
– Sangrado activo	
• 1A: sangrado pulsátil (arterial)	90 %
• 1B: sangrado resumante (venoso)	70 %
– Estigmas de sangrado reciente	
• 2A: vaso visible	43 %
• 2B: coágulo adherido	22 %
• 2C: mancha hemática adherida	10 %
– Sin estigmas de sangrado	5 %

Úlcera gastroduodenal

Existen varias posibilidades de tratamiento:

- Inyección de un agente vasoconstrictor alrededor del vaso sangrante como la adrenalina a 1:10 000.
- Escleroterapia.
- Aplicación de cola biológica.
- Termocoagulación con sonda térmica o argón plasma (por contacto) que puede combinarse con el uso de adrenalina.
- Aplicación de *clip* endoscópico en el vaso sangrante.
- Electrocoagulación bipolar.
- Fotocoagulación con láser.

Estos métodos pueden utilizarse de acuerdo con las posibilidades técnicas del centro y experiencia del endoscopista. En ocasiones es útil realizar un *second look* para revisar estigmas de resangrado o resultados no satisfactorios con el método terapéutico utilizado.

Una vez que ha cesado el sangrado activo se debe instaurar tratamiento médico:

- Inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) su acción se debe a que se concentra en las membranas túbulovesiculares acidificadas de las células parietales donde se fijan en forma covalente a la enzima H^+/K^+/Atpasa, vía común final de secreción ácida, en dosis inicial de 80 mg en bolo endeovenoso, seguido de infusión continua de 8 mg/h por 72 h lo que reduce el sangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad. Una vez pasada la etapa aguda se continua con 20 mg/día a 40 mg/día por vía oral preferiblemente al acostarse, por 14 días.
- Antagonistas de los receptores de histamina (cimetidina, ranetidina y fanotidina): La dosis inicial de cimetidina es de 300 mg por vía endeovenosa, seguida de una infusión que suministra 50 mg/h. La ranitidina en infusión que provea 6,25 mg/h también logra disminuir significativamente el sangrado.
- Sustancia de acción tópica (sucralfato o subcitrato de bismuto coloidal y silogel): 1 h o 2 h después de las comidas.
- Si los exámenes realizados arrojan la existencia de *Helicobacter pylori* debe asociarse tratamiento con antibióticos que puede tener dos variantes fundamentales:
  - Tetraciclina 500 mg cuatro veces al día más metronidazol 250 mg tres veces al día más subsalicilato de bismuto dos tabletas cuatro veces al día.
  - Amoxycillin 500 mg cuatro veces al día más claritromicina 500 mg tres veces al día más subsalicilato de bismuto dos tabletas cuatro veces al día.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Gastropatía erosiva hemorrágica

Por uso de aspirina, antinflamatorios no esteroideos u otro irritante, es usualmente no susceptible de tratamiento endoscópico y por lo general la hemorragia cesa cuando se elimina el agente agresor y se administran antagonistas de los receptores de histamina (cimetidina 300 mg a 600 mg endeovenosa cada 6 h).

Malformaciones arteriovenosas

Pueden ser tratadas con electrocauterio bipolar, aunque a veces no están sangrando en el momento del diagnóstico.

Síndrome de Mallory-Weiss

Usualmente el sangrado cesa de manera espontánea, pero si persiste lo más común es que requiera cauterio o terapia por inyección.

Várices esofágicas

Se les encuentra sangrando en forma activa, rezumando sangre o mostrando estrías de sangre que indican sangrado reciente. El tratamiento más común es la escleroterapia, inyectando las várices con agentes esclerosantes como la etanolamina, el tetradecilsulfato, el morruato de sodio o el alcohol absoluto, y el N-butil-2 cianocrilato para las várices del *fundus* gástrico. Recientemente se está incrementando el uso de la ligadura o *banding* de las várices, que está asociada con un bajo riesgo de formación de estenosis esofágica y evita la toxicidad de la escleroterapia.

En pacientes con sangrado persistente se plantea el uso de la vasopresina que es un fármaco vasoconstrictor (estimula los receptores V1), con efectos en el lecho esplácnico y se administra habitualmente en dosis de 0,2 U/min a 0,4 U/min. Entre sus manifestaciones colaterales, como consecuencia de la vasoconstricción excesiva, están el dolor abdominal, diarreas e isquemia intestinal. Puede exacerbar la isquemia miocárdica y provocar necrosis de la piel. Estos efectos indeseados se previenen o aminoran con nitroglicerina transdérmica, sublingual o intravenosa.

Otro medicamento utilizado es la somatostatina, polipéptido natural que disminuye la presión portal mediante vasoconstricción esplácnica y posee menos efectos colaterales que la vasopresina. Se administra en infusión continua que suministre al paciente 250 µg/h, durante 48 h, y al mismo tiempo se añaden 250 µg por el tubo de la venoclisis cada 6 h, durante las primeras 24 h.

El octreotide es un análogo sintético de la somatostatina con similares efectos hemodinámicos, pero de mayor duración. Se administra en una infusión de 25 µg/h durante 12 h. Al finalizar esta se suministran dos dosis subcutáneas de 100 µg, separadas por un intervalo de 6 h.

Si la terapéutica endoscópica o farmacológica fallan en detener la hemorragia debe usarse la sonda de Sengstaken-Blakemore, que comprime las várices temporalmente hasta que sea factible intentar el tratamiento definitivo de la hipertensión portal, que es una anastomosis venosa portosistémica, operación de alto riesgo dado el estado del paciente.

Angiografía

Si el sangrado es tan severo que endoscópicamente no se localiza el sitio que sangra, hay que intentar una angiografía, como la mesentérica selectiva, que a veces muestra la salida de contraste en el sitio de la hemorragia. Esto es factible cuando el índice de sangrado es de 0,5 mL/min o más; puede dar diagnóstico en el 40 % a 80 % de los casos y permitir la intervención quirúrgica de urgencia con precisión. Se requiere la disposición técnica del centro y la experiencia de los imagenólogos.

Tomografía axial computarizada

Tiene utilidad en el diagnóstico de las fístulas aorto-entéricas.

Gammagrafía con hematíes marcados con tecnetio 99 o con sulfuro coloidal marcado con tecnetio 99

Es útil en sangrados con índice inferior a 0.1 mL/min, ya que el tecnetio 99 tiene vida media de 24 h y permite obtener una secuencia de imágenes sin riesgo de complicaciones, aunque las transfusiones múltiples limitan su efectividad diagnóstica y llegan al 50 % de falsos negativos.

Estudio radiológico de esófago, estómago y duodeno

No está indicado en la hemorragia activa por la posibilidad de que ofrezca la imagen de una afección coincidente y no sea la que está sangrando; además, el bario entorpece la visualización endoscópica. Tiene hasta el 50 % de valor diagnóstico cuando cesa el sangrado y no hay otro medio diagnóstico.

Sangrado digestivo bajo

Al igual que en el sangrado digestivo alto, la forma de sangrado, los antecedentes y el examen físico deben orientar al diagnóstico, y por supuesto, el primer elemento es eliminar que se trate de un sangrado digestivo alto, por lo que de existir dudas se pasa la sonda nasogástrica,y de ser necesario se hace una endoscopia superior.

Sigmoidoscopia

En el sangrado digestivo bajo la mayoría de las lesiones se localizan en la porción distal del colon descendente y la endoscopia detecta el origen en el 92 % de los casos, después de haber realizado una limpieza gentil del colon con enema salino.

Colonoscopia

Si el paciente está estable, se limpia el colon con solución de manitol o polietilenglicol y se realiza una colonoscopia mediante la que se puede hacer exéresis de pólipos, cauterización de angiodisplasias o inyección de epinefrina de divertículos sangrantes.

Gammagrafía con hematíes marcados con tecnetio 99

Si los exámenes anteriores son negativos, pero hay sangrado remitente o intermitente, se debe intentar la gammagrafía, con la que se obtienen imágenes hasta las 48 h, tanto del intestino grueso como del delgado. Puede realizarse *scan* con sulfuro coloidal marcado con tecnetio 99, o *scan* con pernectato de tecnetio que tiene afinidad por la mucosa gástrica y es útil en el estudio del divertículo de Meckel.

Angiografía

Si el sangrado es severo, el paciente no está estable y no es posible realizar los exámenes anteriores, está indicada una angiografía mesentérica que expone el sitio de la hemorragia y facilita la solución quirúrgica de ser necesaria. Puede hacerse asociada a la tomografía axial computarizada.

Estudio radiológico contrastado del colon

Debe realizarse en los pacientes estables y especialmente después de haber cesado el sangrado, para precisar lesiones que no se hayan diagnosticado con otros métodos.

Entre el 5 % y 20 % de los casos no puede detectarse el origen de la hemorragia, a pesar de haber realizado los exámenes señalados, y entre el 30 % y 70 % de estos, la causa radica en el intestino delgado. Se indica entonces:

- Tránsito intestinal: solo detecta del 5 % al 10 % de las lesiones por ser la mayoría de estas intraluminales. Puede modificarse con bario y aire y luego agua o metil celulosa a presión por sonda nasoduodenal a 75 mL/min lográndose una mejor distensión y visualización del intestino delgado
- Enteroscopia: permite visualizar 50 cm a 150 cm de intestino delgado, y si se utiliza un enteroscopio de doble balón puede

llegar más allá. Se descubre el origen de la hemorragia en el 38 % de los casos.
- Cápsula endoscópica: brinda un mejor examen por tratarse de un dispositivo de 11 mm por 23 mm, que se deglute y consta de cuatro haces de luz, un lente, una cámara, dos baterías y un trasmisor de radiofrecuencia que trasmite hacia un receptor exterior y realiza análisis por computación, pero este implemento se encuentra solo en centros altamente desarrollados.
- Enteroscopia transquirúrgica: si no se tuviera diagnóstico puede realizarse la enteroscopia durante una laparotomía, que permite explorar todo el intestino delgado y llegar al 83 % o 100 % de diagnóstico.

Tratamiento

Sangrado digestivo alto

Cuidados prehospitalarios

Al enfrentar esta contingencia en un medio extrahospitalario, se debe determinar en primer lugar la permeabilidad de la vía aérea y los estados respiratorio y circulatorio del paciente. Los pacientes con toma de conciencia o que no sean capaces de proteger su propia vía aérea, deben ser intubados en el propio lugar y se les suministra oxígeno al 100 %. Al resto de los casos se administra oxígeno a través de una cánula nasal si vomitan o por máscara si no lo hace. Resulta conveniente vigilarlos mediante oximetría de pulso.

Una vez realizadas la anamnesis y el examen físico del paciente, se debe canalizar una vena superficial con aguja 14F o 16F durante su traslado y administrar soluciones cristaloides endeovenosa para mantener una presión arterial sistólica superior o igual a 90 mmHg. El paciente debe adoptar la posición de Sim (decúbito lateral izquierdo con el muslo derecho flexionado 90º en relación con la cadera) para prevenir la broncoaspiración. Si está hipotenso debe adoptar la posición de Trendelenburg (inclinado con la cabeza hacia abajo 45º).

Todos los elementos de identificación del paciente, los resultados de la anamnesis y el examen físico, así como las medidas terapéuticas adoptadas, deben comunicarse desde la ambulancia al departamento de urgencias del hospital de referencia.

Atención en el departamento de urgencias

Una vez evaluado el paciente mediante el examen físico y la toma de los signos vitales, se continúa la administración de oxígeno y su vigilancia por oximetría de pulso, se inicia la monitorización cardiaca y si existe inestabilidad hemodinámica, se garantiza otra vía venosa accesoria.

Independientemente de su estado clínico, todo paciente con manifestaciones de hipotensión arterial, taquipnea, taquicardia, ortostatismo, angina de pecho o con alteraciones de su estado mental, requiere de reanimación inmediata.

La presión arterial sistólica debe mantenerse por encima de 90 mmHg mediante "golpes de agua" con solución Ringer o salina fisiológica al 0,9 %. Después de cada administración de líquidos se toman los signos vitales y se ausculta el corazón y los campos pulmonares, de forma tal que se pueda hacer el diagnóstico de sobrecarga líquida. Si el paciente se mantiene inestable después de la administración de 2 L de cristaloides/coloides y si existen manifestaciones de angina o cambios isquémicos en el electrocardiograma, hay que valorar la administración de hemoderivados. En algunos medios se usan soluciones salinas hipertónicas al 3 % (dosis máxima: 12 mL/kg) o al 7,5 % (100 mL a 400 mL) para la reanimación y se notifican excelentes resultados.

Hay que mantener una sonda vesical para medir la diuresis horaria y aplicar los restantes métodos que se emplean en todo *shock*; además, valorar la posibilidad de una vía venosa central que ayude al diagnóstico de sobrecarga líquida si existen antecedentes de enfermedad cardiaca, pulmonar, renal o hepática.

La administración de cada unidad de glóbulos (250 mL) o de sangre (500 mL), debe aumentar en tres puntos el hematocrito, y de no comportarse así, se sospecha que el sangrado continúa activo. El momento ideal para realizar el hematócrito es el periodo de 10 min a 20 min que sigue a la administración de cristaloides al paciente.

Además de la valoración quirúrgica y de la realización de la endoscopia de urgencia, así como de los exámenes complementarios indispensables, se debe recordar que el sangrado digestivo alto no provocado por várices esofágicas se detiene espontáneamente en el 80 % de los casos y que el provocado por várices esofágicas se comporta igual en el 60 %. En este último caso puede iniciarse tratamiento con uno de los medicamentos señalados anteriormente (vasopresina, somatostatina y octreotide).

En caso de sangrado por úlcera péptica, la cimetidina a las dosis señaladas anteriormente, reduce las posibilidades de nuevo sangrado, la necesidad de cirugía e, incluso, la mortalidad en caso de que la causa sea una úlcera gástrica.

Los pacientes a los que no se logra estabilizar, con diagnóstico o sin este, requieren tratamiento quirúrgico de urgencia que estará indicado en estos casos:
- Pacientes en *shock* que no logran compensarse.
- Pacientes a quienes se les han administrado transfusiones superiores a 2 000 mL y la tensión arterial sistólica no se logra subir de 90 mmHg o 100 mmHg, y el hematócrito y la hemoglobina se mantienen alrededor del 20 % y 70 g/L, respectivamente.
- Pacientes con mal estado general previo al sangrado que se depauperan con rapidez.
- Escasa reserva de sangre del tipo del paciente

La intervención quirúrgica varía de acuerdo con el diagnóstico o hallazgos: sutura del vaso sangrante y piloroplastia con vagotomía, y sutura de la úlcera, gastrectomía parcial o subtotal en úlceras, gastropatías erosivas hemorrágicas y neoplasias, y ligadura transtorácica de várices esofágicas o anastomosis portosistémica.

Los pacientes estables deben recibir tratamiento médico si la afección así lo requiere durante el ingreso de urgencia, y el definitivo es médico o quirúrgico, según la enfermedad, que debe anticiparse en caso de procesos malignos. Si un paciente tratado medicamente detiene el sangrado, pero este recurre durante el propio ingreso, hay que valorar el tratamiento quirúrgico según la afección.

Sangrado digestivo bajo

Los elementos iniciales del tratamiento son iguales al sangrado digestivo alto, hasta lograr la estabilidad hemodinámica del paciente. Debe añadirse la colocación de una sonda nasogástrica que, con la aspiración constante, ayuda a poner en reposo el tubo digestivo bajo.

Los pacientes a los que no se logra estabilizar, con diagnóstico o sin este, requieren cirugía de urgencia, que está indicada en iguales condiciones que el sangrado digestivo alto. La intervención quirúrgica varia según el diagnóstico o los hallazgos; laparotomía con revisión del segmento intestinal donde se detecta la parte proximal de la sangre acumulada, que puede conducir a una resección de intestino delgado o del colon.

En el caso de diverticulosis del colon, el sangrado se detiene generalmente con la ejecución de una colostomía proximal a la lesión, la que se revierte un tiempo después (uno a dos meses) y se continúa con tratamiento higienodietético.

En los pacientes estables se indica:
- Control hemodinámico seriado según las necesidades.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Control de la evolución del sangrado con hematocrito seriado.
– Mantener la sonda nasogástrica con aspiración hasta que cese el sangrado.
– Relajantes de la fibra muscular lisa, preferentemente elixir paregórico, para disminuir la motilidad intestinal.

Al cesar por completo el sangrado se hace:
– Incremento paulatino de la dieta.
– Tratamiento médico o quirúrgico definitivo según lo requiera la enfermedad diagnosticada.

Complicaciones

Puede ocurrir aspiración broncopulmonar de la sangre, encefalopatía hepática en la cirrosis, alteraciones de la función renal y de la coagulación por transfusiones masivas, así como un síndrome de distress respiratorio agudo.

Evolución y pronóstico

La hemorragia digestiva cesa espontáneamente en el 70 % a 80 % de los casos. La mortalidad global es del 8 % al 10 %, pero alcanza el 30 % o 40 % cuando el sangrado es persistente y el 21 % cuando es masivo.

Los factores de riesgo de hemorragia persistente o recidivante son: edad superior a 65 años, enfermedad grave asociada, coagulopatía, inmunodepresión, diagnóstico incierto y hemorragias graves que provocan *shock* y requieren transfusiones en número mayor que 5 U.

Las hemorragias por várices esofágicas tienen un pronóstico reservado, que depende del grado de insuficiencia hepática; la mortalidad es del 70 % en los casos más avanzados, tienen una recidiva del 54 % en los primeros cinco días y del 72 % a los seis meses, si no se instaura el tratamiento correcto de urgencia y el preventivo definitivo, respectivamente.

Los sangrados provocados por procesos malignos, aunque sobrevivan a la hemorragia aguda, tienen un pronóstico sombrío que depende de su estadio clínico.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

99

Abdomen agudo

El abdomen agudo constituye una urgencia médica que puede ser provocada por múltiples afecciones y que encierra un potencial de gravedad para el paciente que lo padece, si no se diagnostica con brevedad y se trata de manera adecuada; para conseguir esto, el médico que lo enfrenta debe poner en práctica todo su conocimiento y experiencia, pues el error diagnóstico y la tardanza en el tratamiento pueden hacer peligrar la vida del paciente.

Los pacientes con sida que desarrollan un abdomen agudo tienen mayor morbilidad y mortalidad en comparación con otros pacientes; además, en ellos se presenta con un cuadro que tiene determinadas atipicidades debido a la inmunosupresión que padecen.

Otro factor de gravedad que enfrentan los pacientes con abdomen agudo, es el llamado *síndrome compartimental abdominal*, que no es más que el aumento de presión dentro del abdomen, capaz de afectar la circulación y comprometer la viabilidad de los tejidos existentes dentro de este, lo que puede desarrollar un fallo multiorgánico y poner en peligro la vida del paciente; este incremento de presión dentro del abdomen ocurre de manera aguda y su único tratamiento es la descompresión de la cavidad abdominal.

Por todo lo anterior, todo médico que atiende a un paciente portador de un cuadro doloroso abdominal, puede estar frente a un abdomen agudo hasta tanto no se demuestre lo contrario.

Concepto

Se incluyen en el concepto de abdomen agudo una serie de cuadros clínicos que se expresan por dolor abdominal de desarrollo rápido y tórpido hacia la gravedad, que de no tener tratamiento quirúrgico inmediato, evolucionan hacia un cuadro de *shock* y muerte.

Conducta del médico ante un paciente con un dolor abdominal agudo

Lo primero que debe determinar el médico ante un paciente con dolor abdominal agudo, es si ese dolor lo provoca un abdomen agudo, y por lo tanto, necesita tratamiento quirúrgico, o por el contrario, si se trata de una afección que requiere tratamiento médico. Para lograr esto se deben cumplir estos pasos:

– Realizar una historia clínica lo más completa posible y tratar de hacer el diagnóstico positivo y diferencial precozmente. La experiencia ha demostrado que la pobre recolección de los síntomas, signos y antecedentes del paciente, la realización de un examen físico incompleto y la omisión del tacto rectal o vaginal, van seguidos del error en el diagnóstico.
– El paciente no debe ser medicado hasta no hacer el diagnóstico, pues puede enmascararse el cuadro clínico y dificultar este.
– Realizar los exámenes complementarios urgentes o indispensables capaces de confirmar el diagnóstico clínico.
– En los casos que existan dudas, debe reexaminarse al paciente tantas veces como sea necesario, hasta definir el diagnóstico correcto.
– Los pacientes portadores de traumatismo abdominal deben permanecer en observación, con una vigilancia estrecha durante las siguientes 24 h a 48 h, pues en ellos puede aparecer una peritonitis por perforación de víscera hueca o una hemorragia intraperitoneal por lesión subcapsular del hígado o del bazo, al romperse esta cápsula.

Afecciones médicas agudas que pueden simular un abdomen agudo

Hay afecciones médicas que evolucionan con dolor abdominal de aparición brusca y que pueden simular un cuadro de abdomen agudo:

– Afecciones cardiovasculares:
  • Infarto de miocardio (principalmente de cara diafragmática).
  • Pericarditis aguda.
  • Congestión pasiva del hígado.
  • Lesiones embólicas: renal y esplénica.
– Afecciones torácicas:
  • Neumonía (de la base del pulmón).
  • Neumotórax espontáneo.
  • Pleuritis.
  • Mediastinitis.
  • Contusiones torácicas.
– Afecciones genitourinarias:
  • Cólico nefrítico.
  • Orquitis y funiculitis aguda.
  • Pielonefritis aguda.
  • Crisis de Dietl en la ptosis renal.
  • Ovulación dolorosa.
  • Metroanexitis aguda.
– Afecciones digestivas:
  • Cólico hepático.
  • Gastritis aguda.
  • Gastroenterocolitis aguda.
– Otras afecciones:
  • Anemia de células falciformes.
  • Acidosis diabética.

- Intoxicación por plomo.
- Crisis tabética.
- Púrpura de Schönlein-Henoch.
- Tétanos.
- Porfiria.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios que se deben indicar a los pacientes portadores de un abdomen agudo, siempre son de urgencia.

Hemograma

Una disminución en las cifras de hemoglobina confirma una hemorragia intraabdominal; un aumento en las cifras, tanto de hemoglobina como del hematocrito, señala una hemoconcentración como se observa en la deshidratación de la oclusión intestinal. El conteo de los leucocitos se incrementa en los procesos infecciosos y en los casos más graves hay granulaciones tóxicas.

Orina

A veces se encuentra glucosuria como expresión de una diabetes mellitus descompensada que ha llevado al paciente a una cetoacidosis diabética o por una pancreatitis aguda con deterioro de la función endocrina del páncreas. También en la orina puede encontrarse hematuria, piuria o cilindruria, como expresión de una afección renal, y en ocasiones es el contacto del uréter con procesos inflamatorios intraabdominales (apendicitis, diverticulitis, entre otros) que provocan estas alteraciones.

Glucemia

Las alteraciones de la glucemia en los procesos abdominales agudos, suelen orientar hacia una diabetes descompensada o una pancreatitis.

Ionograma y gasometría

Estos exámenes complementarios demuestran al médico las alteraciones del medio interno provocadas por los procesos intraabdominales agudos y que deben corregirse antes de someter al paciente a una intervención quirúrgica de urgencia.

Enzimas

La determinación de la amilasa y lipasa séricas pueden esclarecer el diagnóstico de una pancreatitis aguda no bien definida, cuando las cifras de sus resultados se elevan a cinco o más veces su valor normal. Cifras altas de estas enzimas se encuentran también en pacientes con perforación gastroduodenal, oclusión intestinal o insuficiencia renal, pero en estos casos no son tan elevadas como las observadas en la pancreatitis aguda.

La deshidrogenasa láctica por lo general se encuentra aumentada en cualquier proceso con destrucción hística.

Electrocardiograma

Se realiza en todo paciente por encima de 45 años de edad, como examen preoperatorio y para excluir un infarto agudo del miocardio.

Radiología

La radiografía de tórax sirve para demostrar la presencia de aire libre en la cavidad peritoneal (Fig. 99.1), pues en este estudio es donde mejor se observan los hemidiagramas; en los pacientes sospechosos de perforación de una víscera hueca, la placa se hace con el paciente de pie o sentado, en los que no es posible conseguir esta posición se hace con la persona acostada en la posición de Pancoast.

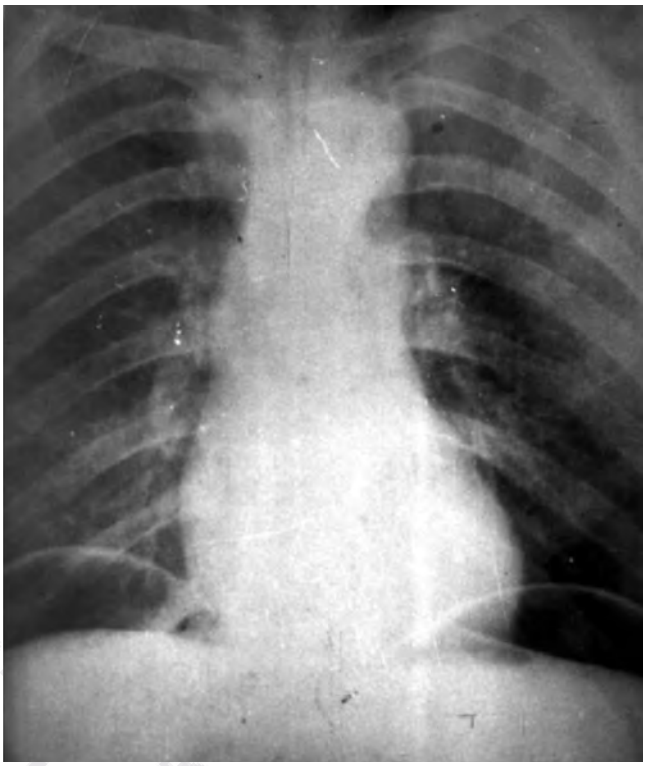


Fig. 99.1. Neumoperitoneo en una úlcera perforada. Se observa la presencia de aire debajo de ambos hemidiafragmas.

El estudio radiológico del abdomen simple define si la oclusión es del intestino delgado o del grueso. En las oclusiones del intestino delgado se encuentra una distensión organizada de las asas delgadas, con las válvulas conniventes como pilas de monedas en la posición anteroposterior acostado y en la posición de pie aparecen los niveles hidroaéreos (Fig. 99.2), cuando se trata de una oclusión del intestino grueso, se observa una distensión de un asa de mayor diámetro con los haustros típicos de este segmento del intestino, un enema de bario esclarece la causa y muestra la imagen en llama de vela en los vólvulos o la de escarapela en las invaginaciones.

La presencia de aire en las vías biliares hace sospechar un íleo biliar, que es la oclusión intestinal por el enclavamiento de un cálculo vesicular en la válvula ileocecal, al migrar aquel a través de una fístula biliar interna (complicación de una litiasis vesicular).

Laparoscopia

Después de varias etapas con diferentes concepciones acerca de su utilidad o no en el abdomen agudo, actualmente, con el desarrollo de la cirugía videoendoscópica, la laparoscopia se reserva para confirmar las enfermedades que pueden recibir tratamiento por esta misma vía. Es el examen complementario preferido en los pacientes con sida por la mortalidad de la laparotomía abierta en este tipo de paciente.

Ultrasonido

Tiene sus mejores indicaciones en el diagnóstico de los procesos peritoníticos y hemorrágicos y en el denominado *abdomen agudo mixto e indefinido*. En los procesos inflamatorios precisa el aumento de volumen de los órganos inflamados como es el

caso de la vesícula, en los ginecológicos demuestra la presencia de abscesos tubarios y ováricos, en las perforaciones detecta el contenido ecolúcido entre las asas intestinales o en el fondo de saco de Douglas, en las hemorragias intraperitoneales señala la pérdida de la ecogenicidad hemorrágica de los órganos macizos después de una ruptura, en el embarazo ectópico, roto o no, descarta un útero gravídico que no se corresponde en tamaño con el periodo de amenorrea, y en el abdomen agudo mixto demuestra el incremento de la ecogenicidad difusa del páncreas (pancreatitis aguda) o detecta un ovario quístico (ecolúcido), aumentado de tamaño.

La tecnología actual puesta en función de este estudio, ha llevado a la posibilidad de contar con transductores ultrasónicos acoplados a un trócar, lo que permite convertir este estudio no invasivo o inocuo en una prueba de investigación o terapéutica invasiva, al combinar con el hallazgo ultrasónico la punción en el punto preciso de la cavidad peritoneal, que permite obtener muestras líquidas con la que se llega a conclusiones diagnósticas y a establecer conductas terapéuticas de urgencia.



Fig. 99.2. Imagen radiológica de una oclusión mecánica del intestino delgado.

Punción abdominal

Este procedimiento diagnóstico tiene estas indicaciones:

- En todos los cuadros peritoníticos, con el propósito de demostrar la presencia de pus, bilis, contenido intestinal, orina o contenido gástrico.
- En los cuadros hemorrágicos intraperitoneales para evidenciar la existencia de sangre que no coagula.
- En el paciente politraumatizado.
- En los cuadros oclusivos cuando se sospeche compromiso vascular.
- En la pancreatitis aguda y en la trombosis mesentérica.

La punción abdominal siempre ayuda a confirmar un diagnóstico, pero su negatividad no obliga a excluir la existencia de un abdomen agudo.

Clasificación

Existen varias clasificaciones del abdomen agudo, entre las que se encuentran:

- Prini: lo clasifica en abdomen agudo de sintomatología definida, sintomatología indefinida y grandes dramas abdominales.
- Christmann: en hemorrágico, perforativo, oclusivo por íleo, oclusivo vascular e inflamatorio.
- Dassaut: en peritoneal, oclusivo, hemorrágico y vascular.
- Rodlles: lo hace desde el punto de vista clinicopatológico, en oclusivo, peritoneal, hemorrágico, de torsión e isquémico o vascular.
- Escuela sajona: en peritonítico, oclusivo y hemorrágico.
- Existe una clasificación evolutiva del abdomen agudo que lo divide en periodo de inicio, de estado y final.
- Escuela cubana de cirugía: lo hace en peritonítico, oclusivo, hemorrágico y mixto o indefinido.

En la actualidad hay tendencia a no clasificar el abdomen agudo.

Para la descripción de los síntomas y signos, se utiliza la clasificación cubana.

Síndrome peritoneal

El síndrome peritoneal es el provocado por la inflamación del peritoneo, y a su vez se divide en primitivo y secundario.

El síndrome peritoneal primitivo es causado por gérmenes que no provienen de los órganos intraabdominales y cuya procedencia no ha podido ser demostrada. El secundario se origina por la inflamación de vísceras abdominales o por líquidos irritantes, ya sean químicos o sépticos, que caen en la cavidad peritoneal. Se presenta en estas circunstancias:

- Inflamación de vísceras abdominales: apendicitis aguda, colecistitis aguda, diverticulitis, colitis necrotizante, anexitis aguda, entre otras.
- Líquidos irritantes, químicos y sépticos, que ganan la cavidad peritoneal por perforación de una úlcera gastroduodenal, cáncer gástrico, úlcera yeyunal, enteritis regional, cáncer del colon, diverticulitis del colon o del intestino delgado y colitis necrotizante, o que provienen de una tuberculosis intestinal, colecistitis aguda (coleperitoneo), absceso hepático, absceso subfrénico, fiebre tifoidea o de una víscera hueca por traumatismo, colitis ulcerativa idiopática, cáncer de la vejiga, útero por maniobras abortivas, piosalpinx, entre otros.

La gravedad del síndrome peritonítico depende de la extensión del proceso, germen que lo provoca y virulencia de este, edad del paciente y estado de salud previo al cuadro de abdomen agudo.

Cuadro clínico

Síntomas subjetivos

- Dolor abdominal: puede ser de comienzo brusco o, por el contrario, progresivo. Su intensidad varía según el grado de irritación que sufra el peritoneo; en las úlceras gastroduodenales perforadas la irritación es tan intensa que el paciente compara el dolor con una puñalada. Inicialmente se localiza en la región donde se originó el proceso inflamatorio, así en la apendicitis aguda el dolor comienza en el epigastrio o región umbilical, para luego irradiarse a la fosa ilíaca derecha.
  La propagación del dolor tiene una gran variación que depende de la causa del proceso, en líneas generales se puede señalar que los procesos inflamatorios del hemiabdomen superior se irradian hacia el hombro, espalda, base del hemitórax y flanco.
- Vómitos: generalmente están presentes y se acompañan de estado nauseoso, al inicio se deben a una irritación nerviosa refleja y luego al íleo paralítico establecido. Tienen la característica de no aliviar el dolor que los acompaña.
- Tránsito intestinal y micción: el tránsito intestinal disminuye generalmente por el establecimiento de un íleo paralítico. En

las irritaciones del peritoneo pélvico suele existir tenesmo rectal con expulsión de gleras y micciones frecuentes o dolor miccional.

Síntomas objetivos

- Dolor: que provoca la palpación del abdomen es un digno característico de este síndrome; por lo general se localiza en el sitio donde se originó el proceso, aunque naturalmente esto depende del estadio evolutivo. El dolor provocado por la descompresión brusca del abdomen está presente; es la llamada reacción peritoneal, que si se localiza en la fosa ilíaca derecha, recibe el nombre de signo de Blumberg y, si es generalizado, signo de Gueneau de Musy. Otra característica palpatoria es la presencia de contractura abdominal, cuyo grado, intensidad y duración varian en dependencia de la naturaleza del proceso que la originó. Tanto la contractura como la intensidad del dolor imposibilitan los movimientos respiratorios abdominales, lo que se detecta fácilmente por inspección. La magnitud de la contractura está en relación directa con la naturaleza del líquido contaminante; la úlcera gastroduodenal perforada provoca el llamado "vientre en tabla", expresión máxima de esta contractura por el carácter extremadamente irritante de ese líquido.
- Percusión de la pared abdominal: esta maniobra, a veces también realizada en la región lumbar, exacerba el dolor (signo de Gassman). La percusión de la región hepática puede demostrar ausencia de matidez por presencia de neumoperitoneo (signo de Joubert).
- Auscultación: la auscultación del abdomen muestra ausencia o disminución de los ruidos hidroaéreos.
- Tacto rectal o vaginal: puede provocar dolor por irritación del peritoneo pelviano. Kulenkampff lo describió como un signo siempre presente en las úlceras perforadas.

Síntomas generales

La temperatura habitualmente se eleva por la característica infecciosa de este síndrome, con variaciones según la causa del proceso. Tiene gran valor la disociación axilo-rectal en más de un grado. La taquicardia es otra manifestación del cortejo sintomático y muchas veces no guarda relación con la elevación de la temperatura.

La presencia de la facies hipocrática (ojos hundidos, nariz afilada y mejillas deprimidas), acompañada de un grado variable de deshidratación y alteración del equilibrio acidobásico, dependen del estadio evolutivo del síndrome.

Síndrome oclusivo

Este síndrome ocurre por la detención al libre tránsito por el intestino de heces y gases.

Desde el punto de vista etiológico el síndrome oclusivo se clasifica de esta manera:

1. Mecánico:
   a) Estrechamiento del calibre del intestino de origen:
      - Inflamatorio.
      - Traumático.
      - Vascular.
      - Tumoral.
   b) Obstrucción de la luz del intestino por:
      - Párasitos.
      - Cálculos.
      - Fecalomas.
      - Cuerpo extraño.
   c) Compresión del intestino por bridas o adherencias de origen:
      - Congénito.
      - Inflamatorio.
      - Traumático.
      - Neoplásico.
   d) Hernias internas o externas.
   e) Vólvulos.
   f) Invaginación.
   g) Anomalías del desarrollo.
   h) Compresión externa por neoplasia.
2. Por desequilibrio nervioso:
   a) Íleo paralítico.
   b) Íleo espasmódico.
3. Por obstrucción vascular:
   a) Embolia mesentérica.
   b) Trombosis mesentérica.

Desde el punto de vista topográfico, las oclusiones intestinales se clasifican en:

1. Oclusión del intestino delgado:
   a) Alta (desde el duodeno hasta la primera asa yeyunal).
   b) Baja (hasta la válvula ileocecal).
2. Oclusión del intestino grueso.

Cuadro clínico

Síntomas subjetivos

- Dolor abdominal: es uno de los síntomas más importantes, de aparición precoz, tipo cólico, de intensidad variable, localizado en el epigastrio o región umbilical en las oclusiones del intestino delgado y hacia la parte inferior del abdomen en las oclusiones del colon. El dolor se debe al esfuerzo del peristaltismo por vencer el sitio del obstáculo. Cuando el dolor de la oclusión se torna sordo y mantenido, generalmente es debido a compromiso vascular.
- Vómito: en la oclusión intestinal no es constante y su característica y frecuencia está en relación directa con el sitio de la oclusión; así, el vómito es frecuente y copioso en las oclusiones altas y va disminuyendo a medida que es más distal la oclusión; en ocasiones está ausente o tiene una aparición tardía. Otro detalle que se debe tener en cuenta es el contenido del vómito: si tiene grandes cantidades de bilis clara, la oclusión está próxima al ligamento de Treitz, si es amarillo oscuro está a nivel del yeyuno, y cuando su aspecto es fecaloideo el punto de oclusión está en el íleon o en el colon.
- Tránsito intestinal: otro de los síntomas primordiales del síndrome oclusivo es la no expulsión de heces ni gases. Existen algunas variantes en las que el paciente mantiene el tránsito intestinal, como ocurre en las oclusiones altas, en las parciales y en las no muy bajas, en que se evacua el contenido del intestino de la porción distal a la oclusión. Otro dato importante lo constituye la presencia de sangre en forma de gleras, enterorragia (hematoquecia) o melena, como sucede en la invaginación, trombosis mesentérica, divertículo de Meckel y vólvulos.

Síntomas objetivos

- Inspección del abdomen: descubre un abdomen distendido en forma difusa o localizada, en cuyo último caso aparece asimétrica (signo de Von Wahl). La oclusión del íleon provoca distensión de la parte central del abdomen, mientras que la del colon la provoca hacia los flancos. En los pacientes delgados pueden observarse los movimientos peristálticos del intestino a través de la pared abdominal (signo de Boubereg), en el caso del intestino delgado a través de la pared central del abdomen, mientras que la del colon los provoca hacia los flancos.

– Palpación del abdomen: no debe olvidarse nunca el examen sistemático de las regiones inguinocrurales para descartar la posilbilidad de una hernia, tampoco la realización del tacto rectal o vaginal que permita descubrir una tumoración, invaginación, existencia de sangre, entre otros. El hallazgo de zonas dolorosas en el abdomen con contractura y reacción peritoneal es índice de compromiso vascular.
– Percusión del abdomen: permite apreciar el grado de distensión aérea existente y diferenciar los aumentos de volumen abdominales provocados por otras afecciones.
– Auscultación del abdomen: se encuentra los ruidos hidroaéreos aumentados en intensidad y frecuencia, así como la variación de los tonos, en las oclusiones con abolición de los ruidos hidroaéreos debe sospecharse un íleo paralítico o una oclusión con muchas horas de evolución, en el que el intestino se agota y distiende sin provocar ondas peristálticas.

Síntomas generales

La magnitud de estos síntomas es directamente proporcional al grado, tipo y tiempo de evolución de la oclusión intestinal. Por lo general, la temperatura, el pulso y la tensión arterial se mantienen dentro de límites normales, pero pueden alterarse; también aparecen signos de deshidratación, desequilibrio electrolítico y *shock*, en los pacientes portadores de oclusión con compromiso vascular o peritonitis.

Síndrome hemorrágico

El síndrome hemorrágico es provocado por la presencia de sangre libre en la cavidad peritoneal. Las causas más frecuentes de este síndrome son:
– Embarazo ectópico roto o fisurado.
– Ruptura de un folículo o cuerpo amarillo.
– Ruptura de un quiste endometriósico.
– Ruptura de una víscera maciza de forma espontánea o traumática.
– Ruptura de un aneurisma.
– Desgarro mesentérico de origen traumático.
– Hemorragias posoperatorias.

La intensidad del cuadro clínico depende de la causa del síndrome, de la magnitud del sangramiento y del tiempo de evolución.

Es importante la recolección de los antecedentes en este tipo de paciente. En caso de traumatismo debe investigarse cómo se produjo, el tiempo transcurrido, dirección y localización del golpe, entre otros. Cuando la causa del síndrome radica en la esfera ginecológica, una amenorrea o cualquier alteración de la menstruación cobra gran importancia.

Cuadro clínico

Síntomas subjetivos

– Dolor abdominal: es el síntoma más constante, suele ser de aparición aguda o bien paulatina, con localización hipogástrica en los procesos ginecológicos o en otras partes del abdomen según la víscera lesionada, rápidamente se irradia al resto del abdomen o hacia uno de los hombros, lo que constituye el signo de Laffont o dolor tardío elevado en el embarazo ectópico roto, y el signo de Kehr o dolor referido al hombro izquierdo, en la ruptura esplénica.
– Vómitos: de forma ocasional acompañan al dolor y se deben a la irritación provocada al derramarse la sangre en la cavidad peritoneal.
– Tránsito intestinal y micción: están disminuidos o ausentes, según la intensidad del cuadro. Debe tenerse presente que en los embarazos ectópicos rotos, y debido a la irritación del peritoneo pelviano, a veces aparecen manifestaciones de tenesmo vesical o rectal, que obligan a la paciente a concurrir repetidas veces al baño sin efectuar ninguna evacuación de sus emuntorios, donde puede sufrir caídas por la anoxia cerebral causada por la anemia aguda.

Síntomas objetivos

Durante el examen del abdomen se puede determinar la existencia de dolor espontáneo a la inspiración profunda o a la tos, así como a un aumento de volumen de este, que depende de la magnitud del sangramiento intraabdominal. El signo de Hoffstätter-Cullen-Hellendal o coloración del ombligo, se observa en muy raras ocasiones. A la palpación el abdomen aparece algo tenso, no contracturado, y con dolor a la descompresión brusca. La percusión puede despertar dolor (signo de Stör) y demostrar matidez declive cuando la cantidad de sangre intraabdominal es apreciable. La matidez en el hipocondrio izquierdo causada por la presencia de coágulos en la celda esplénica y no desplazable con los cambios de posición es el signo de Ballance, considerado como patognomónico de ruptura esplénica. El tacto vaginal demuestra siempre un dolor intenso localizado en el fondo de saco de Douglas (signo de Proust) o también dolor al desplazar el cuello del útero hacia delante (signo de Banki) en el embarazo ectópico roto.

Tanto la punción abdominal como la del fondo de saco de Douglas son de valor innegable para el diagnóstico de este síndrome.

Síntomas generales

La pérdida del conocimiento, los marcos y la sed intensa referida por estos pacientes, así como la palidez de la piel y las mucosas, la posible aparición de un *shock* hipovolémico acompañante, la hipotensión, la taquicardia y una temperatura normal o hipotermia, constituyen el resto de los síntomas que completan el cuadro clínico de este síndrome.

Síndrome mixto

Se denomina así por lo abigarrado del cuadro clínico. Es provocado de la mezcla de los signos y síntomas de la peritonitis, la hemorragia y la oclusión. Las afecciones comprendidas en este síndrome son:
– Pancreatitis aguda.
– Torsión del pedículo de anejos, tumores y quistes ginecológicos.
– Torsión del pedículo esplénico.
– Torsión del epiplón mayor.
– Infarto del bazo y el epiplón mayor.
– Necrobiosis de fibromas uterinos.

Cuadro clínico

Síntomas subjetivos

El dolor abdominal generalmente es de aparición brusca, intenso, a veces brutal y se acompaña con frecuencia de estado sincopal, todo esto guarda relación directa con las causas del síndrome. Se puede haber presentado en otras ocasiones, aunque con menos intensidad, y desaparecido con la misma brusquedad con que se instaló. Su localización inicial por lo general está en relación con el órgano afectado y posee la característica de que a pesar de atenuarse después de su inicio brutal, persiste casi siempre, sin que el paciente presente alivio alguno.

Los vómitos constituyen el síntoma constante y casi siempre concomitan con el dolor o son consecutivos a este. A menudo son frecuentes, a veces ininterrumpidos, incoercibles, y varían en

sus características, primero son alimentarios y después biliosos o mucoacuosos y a veces porráceos.

Las alteraciones del tránsito intestinal son menos frecuentes que el dolor y los vómitos y no tienen un carácter absoluto, ya que se trata de un íleo paralítico reflejo, o sea, que existe detención de heces y gases, pero a veces incompleta.

Síntomas objetivos

A veces sucede que los síntomas objetivos no guarden relación directa con la intensidad de los fenómenos funcionales y generales, lo que constituye una paradoja que debe tenerse en cuenta. Por esto los datos que aporta el examen físico del abdomen son extremadamente variables en sus características. Es posible encontrar abombamiento de una región determinada del abdomen, presencia o no de contracturas, meteorismo circunscrito o generalizado o matidez declive sobre una tumoración. El tacto vaginal permite apreciar tumoraciones anexiales dolorosas en las pacientes portadoras de quistes torcidos del ovario.

Síntomas generales

Los síntomas generales, también variables, dependen de la causa del síndrome, la intensidad del cuadro clínico y el tiempo de evolución. Inicialmente puede existir un estado de *shock* transitorio o permanente, con pulso rápido, la tensión arterial normal o baja, y temperatura elevada, normal o hipotermia.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

BIBLIOGRAFÍA

Abde Francis, M., Torre, A., Ornelas, E., Villasis, A. (2011). Prevalencia de la hepatitis por Virus B en pacientes con cirrosis en México. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 74(01), 16-20.

Access Surgery (2006). *Skandalakis' Surgical Anatomy*. New York: The McGraw-Hill.

Aebischer, T., Bumann, D., Epple, H. J., *et al.* (2005). Development of a vaccine against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 10, 547.

Aebischer, T., Schmitt, A., Walduck, A. K., Meyer, T. F. (2005). *Helicobacter pylori* vaccine development: facing the challenge. *Int J Med Microbiol*, 295, 34353.

Afdhal, N. H. (2007). Diseases of the gallbladder and bile ducts. En: Goldman, L., Ausiello, D. (eds.). *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.

Aguilar P., Nelson (2007). *Manual de terapéutica de medicina interna*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 176-180.

Aguilera Guirao, A.; Romero Yuste, S. (2006). Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. *Enferm infecc Microbiol Clin*, 24(04), 264-76.

Ahuja, V., Tandon, R. K. (2010). Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific Area: A comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*, 11, 134-147.

Al-Chalabi, T., Portmann, B. C., Bernal, W., McFarlane, I. G., Heneghan, M. A. (2008). Autoimmune hepatitis overlaps syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther*, 28(2), 209-220.

Angel, A. *et al.* (2008). Sangrado digestivo oculto y oscuro. Comité de Cirugía Gastrointestinal.

Aravena, E. (2007). *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Gastr Latinoam*, 18(2), 129-132.

Araya, J. C., Anabalon, R., Roa, I. (2004). Relación de la genotipificación de *Helicobacter pylori* con la forma e intensidad de la gastritis en población adulta portadora de patología gástrica benigna. *Rev Méd Chile*, 132(11), 1345-1354.

Avitzur, Y., Galindo-Mata, E., Jones, N. L. (2005). Oral vaccination against *Helicobacter pylori* infection is not effective in mice with Fas ligand deficiency. *Dig Dis Sci*, 50, 23006.

Ayuso, C. *et al.* (2006). Diagnóstico y estadificación del carcinoma de páncreas. *Radiología*, 48(5), 273-294.

Bajaj, J. S., Heuman, D. M., Wade, J. B. *et al.* (2011). Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 140, 478.

Bakker, O. J., van Santvoort, H. C., van Brunschot, S., Geskus, R. B., Besselink M. G. *et al.* (2012). Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. Dutch Pancreatitis Study Group. *JAMA*, 307(10), 1053-1061.

Bao, Y. *et al.* (2010). History of peptic ulcer and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology*, 138, 541-549.

Barba, J. R. (2006). Hepatitis G. ¿Es realmente una amenaza? *Rev Mex Patol Clin*, 53(4), 209-228.

Barriga, A. G., Arumir, E. C., Mercado, G. F., Molina, F. X. (2008). Marcadores serológicos de hepatitis viral (A, B, C). *Rev Mex Patol Clin*, 55(3), 143-148.

Basaranoglu, M., Kayacetin, S., Yilmaz,M., Kayacetin, E., Tarcin, O., Sonsuz, A. (2010). Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 16(18), 2223-2226.

Benninger, J., Grobholz, R., Oeztuerk, Y., Antoni, C. H., Hahn, E. G., Singer. M. V. *et al.* (2005). Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms. World J Gastroenterol, 11(27), 4199-4205.

Berustein, Ch. N., Fried, M., Krabshuis, J. H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S. *et al.* (2009). Guía mundial para el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal: una perspectiva global. Organización Mundial de Gastroenterología.

Bilaj, F., Hyslop, W. B., Rivero, H., Firat, Z., Vaidean, G., Shrestha, R. *et al.* (2005). MR imaging findings in autoinmune hepatitis: correlation with clinical staging. *Radiology*, 236(2), 896-902.

Bonavina, L. (2005). Situación actual de la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento de los tumores malignos del esófago y el cardias. *Cir Esp*, 77(2), 57-59.

Brand, R. E. *et al.* (2007). Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*, 56, 1460-1469.

Brechot, C., Kremsdorf, D., Soussan, P., Pineau, P., Dejean, A., Paterlini-Brechot, P., Tiollais, P. (2010). Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocelular carcinoma (HCC): Molecular mechanisms and novel paradigms. *Pathologie Biologie*, 58(4), 278-287.

Brian, D., Juran, B. S., Elizabeth, J. Atkinson, M. S., Erik, M. Schlicht, B. S., Brooke, L., , Konstantinos, N., Lazaridis, M. D. (2008). Primary biliary cirrhosis is associated with a genetic variant in the 3′ flanking region of the CTLA4 gene. *Gastroenterology*, 135(4), 1200-1206.

Bustos, C., Dávalos, M., Román, R., Zumaeta, E. (2007). Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM ES-Salud. *Rev Gastroenterol Per*, 27(3).

Calzadilla Bertot, LI., Vilar Gómez, E., Lincheta Enriquez, L. (2011). Modelos pronósticos para la cirrosis hepática. *Rev Cub de Med*, 50(2), 190-201.

Carrillo Esper, R., Muciño Bermejo, J. (2011). Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 54(3), 29-45.

Castellanos Fernández, M. J., López Díaz, Y., Sánchez Rodríguez, Y. A., Lazo del Vallin, S., Hernández Perera, J. C. (2011). Particularidades del carcinoma hepatocelular en los pacientes con cirrosis hepática. *Rev Cub de Med*, 50(1), 57-69.

Castello, L., Martinelli, I., Paz, L. (2006). *Helicobacter pylori* y gastritis crónica activa. Rev Argent Microbiol, 38(2), 74-74.

Castrillón, G., Mayorga, C. A., Carmona, M. J., Valencia, A. M. (2010). Colangitis esclerosante primaria. *Rev Colomb Radiol*, 21(4), 3045-3052.

Castro, D. A. (2008). *Enfermedades transmitidas por alimentos y su prevención*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Chan, A., Chun, Y., Wong, B. (2005). Epidemiology of gastric cancer. Walthman, M. A. *Uptodate*. Disponible en: http://www.uptodate.com

PROHIBIDA SU VENTA

Cheung, O., Sanyal, A. J. (2009). Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 25, 230-237.
Chourak, M., Tahiri, M. H., Majbar A, Allala M, Najih M, Iraki H, Yaka M, Ehrichov A, Alkandry S. (2009). Colorectal cancer discovered during pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol*, 33, 1118-1123.
Comisión Económica para América Latina y el Caribe (2003). Conferencia regional intergubernamental sobre envejecimiento: Estrategia regional de implementación para América Latina y El Caribe del plan de acción internacional de Madrid sobre el envejecimiento. Santiago de Chile. Disponible en http://www.eclac.cl/celade/noticias/paginas/1/13611/FINAL-DSC-1-Espanol.pdf.
Corpechot, C., Carrat, F., Bahr, A., Chretien, Y., Poupon, R. E., Poupon, R. (2005). The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 128, 297-303.
Coti, R. (2007). Dispepsia. Definición actual y sus cambios a través del tiempo. Epidemiologic. *Acta Gastroenterol Latino Am*, Spl.1.
Crosignani, A., Battezzati, P. M., Invernizzi, P., Selmi, C., Prina, E., Podda, M. (2008). Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 14(21), 3313-3327.
Cullen, S. N., Chapman, R. (2006). The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Sem Liver Dis*, 26, 52-61.
D'Onofrio M, *et al.* (2007). Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging*, 32(2), 171-181.
Danese, S., Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 365, 1713-1725.
Deandrea, S. *et al.* (2008). Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Annals of Oncology*, 19(12), 1985-1991.
Ding-Shinn, Ch. (2009). Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 50(4), 805-816.
Durand, F., Valla, D. (2008). Assessment of prognosis of cirrosis. *Semi Liver Dis*, 28(1), 110-122.
Elke, M. H. *et al.* (2008). Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, 48(1).
Elorza-Orúe, J. L., Larburu-Etxaniz, S., Asensio-Gallego, J. I., Enríquez-Navascués, J. M., Echenique-Elizondo, M. (2006). Esofagectomía mínimamente invasiva. *Cir Esp*, 80, 151-156.
Elsayes, K. M., Oliveira, E. P., Narra, V. R., Abou El Abbass, H. A., Ahmed, M. I., Tongdee, R., *et al.* (2006). MR and MRCP in the evaluation of primary sclerosing cholangitis: current applications and imaging findings. *J Comput Assist Tomogr*, 30(3), 398-404.
El-Serag, H. B., White, D. L., Mitra, N. (2008). Genetic association studies: from "searching under the lamppost" t "fishing in the pond". *Gastroenterology*, 134, 662-664.
Elsevier Masson SAS (2011). Hepatitis B. *Pathologie Biologie*, 58(4), 243-314.
Erickson, K. J. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease. *Lipid Res*, 50(Suppl: S), 412-416.
Fajardo González, M. H., Arce Núñez, M., Medina Garrido, Y., Estera Carral, L., Osorio Pagola, R. F. (2010). Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital Arnaldo Milián de julio de 2007 a marzo de 2010. *MediSur*, 8(4).
Fallucca, F., Pozzilli, P. (2009). Physical exercise, public health and quality of life in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 25(Suppl 1), S1-S3.
Fernández Barrios, B. (2009). *Tratamiento de enfermedades gastroenterología*. España: CIDERchd, pp. 201-210.
Fitz Simons, D., Hendrickx, G., Vorsters, A., Van Damme, P. (2010). Hepatitis A and E: Update on prevention and epidemiology. *Vaccine*, 28(3), 583-588. doi:10.1016/j.vaccine.2009.10.136
Francoz, C., Glotz, D., Moreau, R., Durand, F. (2010). The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 52(4), 605-613.
Garcea, G. *et al.* (2005). Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: A systematic review. *Eur J Cancer*, 41, 2213-2236.
García Gutiérrez, A., Pardo Gómez, G. (2008). *Enfermedades quirúrgicas del abdomen: cáncer de colon y recto*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 1277-1318.
Gassull, M. A., Gomollón, F., Obrador, A., Hinojosa J. (2007). *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3ra edición.
Gautam, M., Cheruvattath, R., Balan, V. (2006). Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*, 12(12), 1813-1824.
Ghaneh, P., Costello, E., Neoptolemos, J. P. (2007). Biology and management of pancreatic cancer. *Gut*, 56, 1134-1152.
Goggins, M. (2007). Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia. *Semin Oncol*, 34(4), 303-310.
Gómez Herrera, W. (2008). Manejo inicial del sangrado digestivo (revisión bibliográfica). *Rev Med de Costa Rica y Centroamérica*, 65(586), 341-350.
Gong, Y., Klingenberg, S. L., Gluud, C. (2006). Systematic review and meta-analysis: D-Penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis--Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther*, 24, 1535-1544
González Carbajal, M., Sevilla, L. F., Grá Oramas, B. (2005). Alteraciones Histológicas de la mucosa gástrica y prevalencia del *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos. *Rev Panam Infectol*, 7(1), 8-15.
Gossard, A. A., Lindor, K. D. (2007). Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*, 27(8), 1086-1090.
Greene, F. L., Compton, C. C., Fritz, A. G. (2010). Colon and Rectum staging form. En: *Cancer Staging Atlas.* American Joint Committee on Cancer (AJCC). New York: Springer, pp. 107-117.
Grote, T., Logsdon, C. D. (2007). Progress on molecular markers of pancreatic cancer. *Curr Opin Gastroenterol*, 23, 508-514.
Gutiérrez, B., Vidal, T., Valmaña, C. E., Camou, C., Mégraud, F., Khoury, L. (2005). Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en áreas del Caribe. Santo Domingo, República Dominicana. Revista de Ciencias Naturales, Física y Tecnología. C*onCiencia*, 1(1).
Harsha, H. C. *et al.* (2009). A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med*, 6(4), e1000046.
Hatzifoti, C., Roussel, Y., Harris, A. G., Wren, B. W., Morrow, J. W., Bajaj-Elliott, M. (2006). Mucosa immunization with a urease B DNA vaccine induces innate and cellular immune responses against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 11, 11322.

Hidalgo, M. *et al.* (2009). Consensus on the treatment of pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*, 11, 290-301.
Houghton, J., Wang, T. C. (2005). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation associated epithelial cancers. *Gastroenterology*, 128, 1567-1578.
Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2, 231-237
Hughes, S. A., Wedemeyer, H., Harrison, P. M. (2011). Hepatitis delta virus. *The Lancet*, 378(9785), 73-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9
Huo, T. I., Lee, S. D., Lin, H. C. (2008). Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int*, 28(5), 606-613.
Iglesias García, J. J. *et al.* (2009). Second-generación endoscopic ultrasound elastography in the differential diagnosis of solid pancreatic masses. Pancreatic cancer vs inflammatoy mas in chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*, 101(10), 723-730.
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (2010). *Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento*. La Habana.
Iodice, S. *et al.* (2008). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 393(4), 535-545.
Jefferson, J. (2005). Drug inducen hepatotoxicity. *Intern Drug Ther Newsletter* 40, 25.
Jemal, A. *et al.* (2009). Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59, 225-249.
Jeremy, A. H., Du, Y., Dixon, M. F., Robinson, P. A., Crabtree, J. E. (2006). Protection against *Helicobacter pylori* infection in the Mongolian gerbil after prophylactic vaccination. *Microbes Infect*, 8, 3406.
Joint Committe on Cancer (2006). Stomach. In: *American Cancer Staging Atlas*. New York: Springer, p. 8999.
Jurado, C. (2008). Cáncer gástrico: visión y misión de un cirujano endoscopista (revisión de tema). *Rev Colombiana Cir*, 21(2), 85-99.
K Kaplan, M. M., Gershwin, M. E. (2005). Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 353, 1261-1273.
Kalaitzakis, E., Bjornsson, E. (2007). Lactulose treatment for hepatic encephalopathy, gastrointestinal symptoms, and health-related quality of life. *Hepatology*, 46, 949-950.
Kalipershad, S., Ching, K. T., Jehangir, E. (2012). Upper gastrointestinal bleeding gallstone induced auto-sphincterotomy. Department of Surgery North Cumbria University Hospitals, Whitehaven, UK. *BMJ case report*, doi: 10-1136/bcr, 2012-006660
Kaplan, M. M., Gershwin, M. E. (2005). Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 352, 1261-1273.
Kastrinos, F. *et al.* (2009). Risk of Pancreatic Cancer in Families with Lynch Syndrome. *JAMA*, 302, 1790-1795.
Kelly, S., Harris, K. M., Berry, E., Hutton, J., Roderick, P., Cullingworth, J., Gathercole, L., Smith, M. A. (2001). A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*, 49(4), 534-539.
Kern, S. E., Hruban, R. H. (2008). Molecular biology of pancreas cancer. En: De Vita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (eds.). *Principles and Practice of Oncology*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, pp. 1079-1086.
Kiesslich, R., Arjus, M., Neurath, F. (2007). Endomicroscopy. *Gastrointest Endosc*, 66,153.
Kinkel, K., Lu, Y., Both, M., Warren, R. S., Thoeni, R. F. (2002). Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using non-invasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, 224(3), 748-56.
Kombluth, A., Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J. *Gastroenterol*, 105, 501-523
Lazerow, S., Abdi, M., Lewis, J. (2005). Drug induced liver disease 2004. *Curr Opin Gastroenterol*, 21, 283.
Lazo, M., Clark, J. M. (2008). The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Sem Liver Dis*, 28, 339-350.
Lebroc Pérez, D., Reina Alfonso, B. E., Camacho Assef, J., Massip Ramírez, M. (2011). Caracterización clínica de los pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola" *Mediciego*, 17(2).
Les, I., Doval, E., García-Martínez, R. *et al.* (2011). Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*, 106, 1081.
Li, C. *et al.* (2009). Pancreatic cancer serum detection using a lectin/glyco-antibody array method. *J Proteome Res*, 8, 483-492.
Li, M. *et al.* (2009). MicroRNAs: control and loss of control in human physiology and disease. *World J Surg*, 33(4), 667-684.
LLanio Navaro, R., Perdomo Gonzalez, G. (2005). Sistema digestivo. Síntomas del segmento gastroduodenohepatobiliopancreático. Tomo II. En: *Propedeútica clínica y semiología médica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 824-858.
LLanio Navarro, R. (2008). *Propedéutica clínica y semiología médica*. Tomo II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 865-870.
Lynch, S. M. *et al.* (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer: A pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*, 170, 403-413.
Machado, L. C. (2006). Diarreas agudas y persistentes. En: Autores cubanos. *Pediatría*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 530-536.
Macias Rodriguez, R. U., Torre, A. (2009). Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview. *Rev Invest Clin*, 61, 161-172.
Maddrey, W. (2005). Drug induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*, 39(Suppl 2), S83.
Maratka, Z. (2006). Terminología, definiciones y criterios diagnósticos. En: *Endoscopia digestiva*, pp. 50-55.
Martínez, J., Johnson, C. D., Sánchez-Payá, J., de Madaria, E, Robles-Díaz, G., Pérez-Mateo, M. (2006). Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*, 6, 206-209.
Matarama Peñate, M., Llanio Navarro, R. *et al.* (2005). *Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 275-280.

Matamara Peñate, M. M., Llanio Navarro, R. *et al.* (2008). *Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 270-274.
Mayerle, J., Hlouschek, V., Lerch. M. M. (2005). Current management of acute pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2, 473-483.
McGee, R. G., Bakens, A., Wiley, K. *et al.* (2011). Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008716.
Ministerio de Salud (2006). *Guía clínica cáncer gástrico*. Serie Guías Clínicas. MINSAL Nº 35. Santiago de Chile.
Ministerio de Salud Pública (2009). *Anuario Estadístico de Salud*. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, pp. 32-35, 40-49, 53.
Müller, H., Talley, N., Stolte, M. *et al.* (2006). Diagnóstica útil en la gastritis por *Helicobacter pylori*. *Pathology Research and Practice*, 202(6), 405-413.
Munteanu, M., Ratziu, V., Morra, R. *et al.* (2008). Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointestin Liver Dis*, 17, 187-191.
Nelson, P. K., Mathers, B. M., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D., Degenhardt, L. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*, 378(9791), 571-583. Doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0
Nystrom, J., Raghavan, S., Svennerholm, A. M. (2006). Mucosal immune responses are related to reduction of bacterial colonization in the stomach after therapeutic *Helicobacter pylori* immunization in mice. *Microbes Infect*, 8, 4429.
Olsson Olsson, R., Boberg, K. M., de Muckadell, O. S., Lindgren, S., Hultcrantz, R., Folvik, G., Bell, H. *et al.* (2005). High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*, 129, 1464-1472.
Ong, J. P., Oehler, G., Krüger-Jansen, C. *et al.* (2011). Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig*, 31, 213.
Ortiz, D. (2006). Evaluación de los niveles de IgA secretora anti-*Helicobacter pylori* en población infantil venezolana. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 25, 22-26.
Palomino Besada, A. B., Suárez Conejera, A. M., Brunate Pozo, M. (2007). Escleroterapia endoscópica en un sangramiento digestivo alto de origen no variceal. *Rev Cub Med Milit*, 36(2).
Parés, A., Caballería, L., Rodés, J. (2006). Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 130, 715-720.
Parkin, M. D., Bray, J. F., Pisani, F., Pisani, P. (2005). Global Cancer Statistics 2002. *Cancer J Clin*, 55, 74-108.
Paul Harris, D., Serrano, H. C., Venegas, E. A. (2006). Vacunas en desarrollo: *Helicobacter pylori*. *Rev Chil Infect*, 23(3), 246-253.
Pavlidis, T. E., Pavlidis, E. T., Sakantamis, A. K. (2010). Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 9, 482-486.
Pawlosky, S. W., Wurru, C. (2009). Diagnosis of Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. *Gastroenterology*, 136, 1874-1886.
Peek, R. M. (Jr), Crabtree, J. E. (2006). Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol*, 208, 233-248.
Pichardo Martínez, M. J., Malagón Martínez, A., Sánchez Zepeda, L., Novelo Garza, B., Guerra Márquez, A. (2006). Seguimiento epidemiológico a donadores de sangre con hepatitis viral C. *Rev Med IMSS*, 44(Supl 2), 63-66.
Piña Oviedo, S., Ortiz Hidalgo, C. (2007). Linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). Evolución histórica y conceptos actuales. *Gac Méd Méx*, 143(3).
Pol, S., Romana, C. A., Richard, S., Amouyal, P., Desportes, L., Abdalian, R., Heathcote, E. J. (2006). Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology*, 44(5), 1063-1074.
Polson, J., Lee, W. M. (2005). AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*, 41, 1179-1197.
Potthoff, A., Deterding, K., Trautwein, C. (2007). Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z Gastroenterol*, 45(1), 15-19.
Preiss, D., Sattar, N. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesisand treatment considerations. *Clin Sci (Lond)*, 115, 141-50.
Prince, M., Christensen, E., Gluud, C. (2008). Glucocorticosteroides para la cirrosis biliar primaria (Cochrane Review). *Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3,
Quiles Pérez, R. (2008). PARP-1, Nueva Diana en el tratamiento del cáncer hepatocelular. Tesis Doctoral. Granada.
Ramachandran, R., Kakar, S. (2009). Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*, 62, 481-492.
Ramírez, M., Guzmán, O., Domper, F., Hernández, A., Olmedo, J., Santa, E. (2008). Actualización del diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. *Rev ACAD*, 24(2), 29-37.
Ramsoekh, D., Leerdam, M. E. (2005). Rauwsoe of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflamatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3(9), 859-864.
Ranganathan, P., Harsha, H. C., Pandey, A. (2009). Molecular alterations in exocrine neoplasms of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med*, 133(3), 405-412.
Rapp, K., Schroeder, J., Klerk, J. *et al.* (2005). Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145.000 adults in Austria. *Br J Cancer*, 93, 1062-1067.
Ricardo Martínez, D. (2010). Caso clinico. Íctero obstructivo por litiasis coledociana. Un caso interesante. Disponible en: http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/2069/1/Caso-clinico-Íctero-obstructivo-por-litiasiscoledociana-Un-caso-interesante.html
Riggio, O., Ridola, L., Pasquale, C. *et al.* (2011). Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 181.
Rigopoulou, E. I., Davies, E. T., Parés, A., Zachou, A., Liaskos, C., Bogdanos, D. *et al.* (2005). Prevalence and clinical significance of

isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 54, 528-532.

Roca Goderich, R. (2002). *Temas de medicina interna*. 4ta edición. Tomo II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 172-183, 197-206.

Rodríguez Magallán, A., Valencia Romero, H. S., Trinidad Altamirano, J. (2008). Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex*, 75(4), 247-256.

Rodríguez, P. (2005). Carcinogénesis gástrica. *Actualización en cáncer gástrico*, 25, 81-87.

Rogoveanu, I., Gheonea, D. I., Saftoiu, A., Ciurea, T. (2006). The role of imaging methods in identifying the causes of extrahepatic cholestasis. *J Gastrointestin Liver Dis*, 15(3), 265-271.

Romano, M., Ricci, V., Zarrilli, R. (2006). Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* – related gastric carcinogenesis- implications for chemoprevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3, 622-632.

Rubiano, J., Velásquez, M. (2007). Atrofia, metaplasia y cáncer gástrico, ¿dónde está la evidencia? *Rev Colomb Cir*, 22, 39-45.

Ruemmele, P., Hofstaedter, F., Gelbmann, C. M. (2009). Medscape. Secondary sclerosing colangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6(5), 287-295.

Rust, C., Beuers, U. (2008). Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol*, 14(21), 3368-3373.

Samada Suárez, M. (2008). Factores pronósticos de supervivenvia en pacientes con cirrosis hepática evaluados para transplante hepático. Tesis para optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas. La Habana.

Sands, B. E., Siegel, C. A. (2010). Crohn's disease. En: Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt, L. J. (eds.). *Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Pfiladelphia, Pa: Saunders Elsevier.

Santoro, E. (2005). The history of gastric cancer. Gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer Japan*, 8, 71-74.

Schreuder, T. C., Hübscher, S. G., Neuberger, J. (2009). Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int*, 22(2), 144-152.

Schuppan, D., Afdhal, N. H. (2008). Liver Cirrhosis. *The Lancet*, 14, 371-9615, 838-851.

Schuppan, D., Junker, Y., Barisani, D. (2009). Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, 137, 1912-1933.

Sepúlveda, S. E., Beltrán, C. J., Peralta, A., Rivas, P., Rojas, N., Figueroa, C. *et al.* (2008). Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev Med Chile*, 136, 367-375.

Sevastianos, V. A., Hadziyannis, S. J. (2008). Nonalcoholic fatty liver disease: from clinical recognition to treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2, 59-79.

Shamah Levy, T., Cuevas Nasu, L., Mundo Rosas, V. *et al.* (2008). Health and nutrition status of older adults in Mexico: results of a national probabilistic survey. *Salud Publica Mex*, 50, 383-389.

Sharma, B. C., Sharma, P., Agrawal, A., Sarin, S. K. (2009). Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*, 137, 885.

Sharma, P, Sharma, B. C., Tyagi, P., Kumar, M., Sarin, S. K. (2008). Neuropsychological impairment in severe acute viral hepatitis is due to minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int*, (2), 260-264. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01856.x

Shawcross, D., Jalan, R. (2005). Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet*, 365, 431-433.

Silva, M., Esmat, E., Mirza, D. (2005). Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. En: Vincent, J. (ed.): *2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer.

Silveira, M. G., Talwalkar, J. A., Angulo, P., Lindor, K. D. (2007). Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*, 102(6), 1244-1250.

Silverberg, M. K., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I., Berstein, C. N., Brant, S. T. *et al.* (2005). Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal Word Congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol*, 19(Supp A), 5A-36A.

Simón Talero, M., Ventura, M.; Córdoba, J. (2012). Encefalopatía hepática mínima: diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*, 35, 46-51.

Singh, M., Maitra, A. (2007). Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications. *Pancreatology*, 7(1), 9-19.

Sklan, E. H., Charuworn, P., Pang, P. S., Glenn, J. S. (2009). Mechanisms of HCV survival in the host. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6(4), 217-227.

Socorras Cortada, Y., Vera López, F., Vera Mosqueda, D. (2005). Comportamiento del íctero obstructivo extrahepático en los hospitales V. I. Lenin y Lucía Iñiguez Landín. Hoguín, 2002-2005. Disponible en: http://www.cocmed.sld.cu/no102/no102ori4.htm

Soza, R. A. (2007). Hepatitis autoinmune. *Gastr Latinoam*, 18(2), 193-197.

Strassburg, C. P., Manns, M. P. (2009). Liver transplantation: indications and results. *Internist (Berl)*, 50(5), 550-560.

Strassburg, C. P., Manns, M. P. (2009). Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Semin Liver Dis*, 29(3), 273-285.

Strimpakos, A., Saif, M. W. (2008). Pancreatic cancer: from molecular pathogenesis to targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev*, 27, 495-522.

Tadataka, Y. (2009). *Atlas of Gastroenterology*. UK: Wiley-Blackwell.

Tiniakos, D. G. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteriaand scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22(6), 643-650. doi:10.1097/MEG.0b013e32832ca0cb.

Tischendorf, J. J., Geier, A., Trautwein, C. (2008). Current diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl*, 14(6), 735-746.

Tobari, M., Hashimoto, E., Yatsuji, S., Torii, N., Shiratori, K. (2009). Imaging of nonalcoholic steatohepatitis:advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med*, 48, 739-746.

Ulloa Capestany, J. L. *et al.* (2009). Guía de práctica clínica para la hemorragia digestiva alta. *Medisur*, 7(1).
Valdés Landaburo, R., López Bernal, O. (2008). Ayer y hoy de la enfermedad celíaca (II). Criterios diagnósticos actuales y tratamiento. *Acta Médica del Centro*, 2(2).
Valentí, V., Fares, R., Reynolds, N., Cohen, P., Theodoro, N., Martínez Isla, A. (2008). Esofagectomía transhiatal por vía abierta y vía laparoscópica para el cáncer de esófago: análisis de los márgenes de resección y ganglios linfáticos. *Cir Esp*, 83(1), 24-27.
Valls, C., Alba, E., Cruz, M., Figueres, J., Andía, E., Sánchez, A. *et al.* (2005). Biliary complications after liver transplantation: diagnosis with MR colangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol*, 184(3), 812-820.
Vilaichone, R. K., Machachai, V., Graham, D. (2006). *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am*, 35, 229-247.
Vitone, L. J., Greenhalf, W., McFaul, C. D. *et al.* (2006). The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 20(2), 253-283.
Vuppalanchi, R., Chalasani, N. (2009). Non alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selectedpractical issues in their evaluation and management. *Hepatology*, 49, 306-317.
Wagner, A. D., Grothe, W., Haerting, J., Kleber, G., Grothey, A., Fleig, W. E. (2006). Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 24(18), 2903-2909.
Wolte, M. (2006). *Therapy Digestive Disorders*. Phyladelphia: Souder, pp. 723-730.
Yamada, T. (2008). *Principles Clinic Gastroenterogy*. Michigan, pp. 304-321.
Yera Abreu, L. (2008). Tumores del estómago. En: García Gutiérrez, A., Pardo Gómez, G. *Enfermedades quirúrgicas del abdomen*. Tomo III. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 1160-1174.
Yoneda, M., Mawatari, H. *et al.* (2008). Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement ofstiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*, 40, 371-378.
Young Mee L., Marshall, M., Kaplan, M. D. (2005). The Natural History of PBC: Has It Changed? *Seminars in Liver Disease*, 25(3), 321-326.
Yoza Yashidaira, M. (2006). Tratamiento de la hemorragia digestiva según los niveles de atención (Simposio). Departamento de Enfermedades digestivas del hospital nacional Edgardo Rabagliatti Martins. *Acta Med Per*, 23, (3).
Zein, C. O., Jorgensen, R. A., Clarke, B., Wenger, D. E., Keach, J. C., Angulo, P., Lindor, K. D. (2005). Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, 42, 762-771.
Zhang, L., Ren, J., Li, J., Ma, J., Pan, K., Shen, L., Ming, D., You, W. (2007). Detection of serological gastric carcinoma associated antigen (MG7-AG) using immuno-PCR technique: a population-based. 7th International Gastric Cancer Congress.
Zollner, G., Trauner, M. (2008). Mechanisms of cholestasis. *Clinics in Liver Disease*, 12(1).
Zurmendi, M., García, F. (2010). Hepatitis virales. *Arch Med Interna*, XXXII(Supl 1), S05-S46.

PROHIBIDA

PARTE XII

Enfermedades del sistema nervioso

100. Recuento anatomofisiológico del sistema nervioso / 333
101. Cefalea / 339
102. Trastornos del movimiento / 347
103. Infecciones del sistema nervioso central / 354
104. Enfermedades cerebrovasculares / 367
105. Tumores intracraneales / 390
106. Tumores espinales / 404
107. Traumatismos craneoencefálicos y raquimedulares / 407
108. Mielopatía transversa aguda y subaguda / 415
109. Neurosífilis / 418
110. Siringomielia / 423
111. Enfermedades desmielinizantes / 425
112. Enfermedades musculares / 432
113. Enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria / 437
114. Neuropatías / 441
115. Epilepsia / 450
116. Estado de coma / 462
117. Miastenia *gravis* / 468
118. Estado vegetativo persistente / 473
119. Muerte encefálica / 478
Bibliografía / 481

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

100

Recuento anatomofisiológico del sistema nervioso

El sistema nervioso es el supremo rector de la persona y constituye la culminación de incontables modificaciones evolutivas ocurridas a lo largo de la historia filogenética de los organismos vivos. Es el resultado del desarrollo progresivo de estructuras con un enorme poder de excitabilidad, distribuidas en cada milímetro del organismo y destinadas, por tanto, a poner en conocimiento de este los cambios que constantemente ocurren en su medio interno y externo, analizarlos y elaborar una respuesta de adaptación. Esta cualidad, repetida de forma ininterrumpida en cada segundo de la existencia, da a este sistema su carácter de *sistema integrador de todas las funciones.*

El conocimiento preciso de su estructura y función son elementos obligados para todo el que se enfrente a un paciente con una afección neurológica, ya que uno de los primeros cuidados debe ser tratar de establecer con certeza un diagnóstico topográfico; es decir, conocer qué parte del sistema nervioso se encuentra afectada, sin lo que todo el razonamiento posterior carecerá de sentido lógico.

Su unidad anatómica y funcional es la *neurona*, célula constituida por el cuerpo celular y una serie de prolongaciones o expansiones, a veces muy largas. De estas prolongaciones, unas trasmiten su información de la periferia al cuerpo celular y se denominan *dendritas*; otras acarrean respuestas del cuerpo celular a la periferia, son los *axones* o *cilindroejes*. En la mayoría de los casos cada neurona recibe varias dendritas y emite un solo axón. Los cuerpos neuronales constituyen la sustancia gris del encéfalo, la médula espinal y las agrupaciones celulares conocidas como ganglios (raquídeos, craneales y viscerales), mientras que las prolongaciones, reunidas en fascículos, forman la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal, y fuera de estos, las raíces, plexos, nervios periféricos y craneales. Además, existe en el sistema nervioso otro tipo de células, llamadas genéricamente *neuroglia*, que está compuesta por una variedad de células; las fundamentales son los astrocitos, las oligodendroglias, los glioblastos, las microglias y las células de Schwann. Cumplen funciones de sostén, trófica, de formación de la barrera hematoencefálica, de formación de la mielina, macrofágica, regulación de la transmisión sináptica, almacenamiento y procesamiento de neurotransmisores, entre otras. Actualmente se plantea que algunas de estas pueden comportarse como células madre neuronales.

Clásicamente se divide al sistema nervioso en dos partes: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. El *sistema nervioso central* está representado por el cerebro, el cerebelo, el tronco cerebral (mesocéfalo, protuberancia y bulbo) y la médula espinal. El *sistema nervioso periférico* de manera funcional se subdivide en *sistema nervioso de la vida de relación* (raíces espinales, ganglios raquídeos, plexos nerviosos, nervios periféricos y craneales), y *sistema nervioso vegetativo, visceral* o *autónomo* (ganglios prevertebrales y paravertebrales, ramos comunicantes blancos y grises, nervios esplácnicos o viscerales y algunas porciones de la mayoría de los nervios periféricos y craneales).

No obstante, en la mayor parte de los textos de neuroanatomía aparece, además, una división funcional del sistema nervioso, atendiendo a la existencia o no de relaciones directas aferentes y eferentes con el resto del organismo. Así se distinguen el *sistema nervioso segmentario* y el *sistema nervioso suprasegmentario.* El sistema nervioso segmentario mantiene relaciones directas aferentes y eferentes con el resto del organismo, y es responsable de recibir la mayor parte de las sensaciones y de ejecutar las órdenes emitidas por el nivel superior; está representado por el sistema nervioso periférico, la médula espinal y la mayor parte del tronco cerebral. Por su parte el sistema nervioso suprasegmentario no tiene relaciones directas aferentes y eferentes con el resto del organismo; su función es esencialmente integradora, coordinadora y reguladora, para dar luego salida a una respuesta hacia sí mismo o hacia el sistema nervioso segmentario. Está representado por el cerebro, el cerebelo y algunos elementos del tronco cerebral.

A continuación se analizan brevemente las bases anatómicas y funcionales de los principales trastornos del sistema nervioso.

Sensibilidad

Las sensaciones de tacto, dolor y temperatura, integrantes de la sensibilidad superficial (Fig. 100.1), son recogidas por los receptores correspondientes en los tegumentos y llevadas por los nervios periféricos hasta la médula espinal, donde hacen su entrada por la raíz posterior (pasan previamente por el ganglio raquídeo, en el que se encuentra la primera neurona sensitiva). A nivel de los huesos, músculos, tendones y articulaciones, se recogen por otros receptores especializados impresiones propioceptivas, como el sentido de presión, la sensibilidad vibratoria y el sentido de las actitudes segmentarias, las que componen la sensibilidad profunda, que siguen hasta la médula el mismo trayecto que las anteriores. De aquí en adelante, las fibras que conducen la sensibilidad dolorosa, térmica y táctil grosera o protopática, hacen sinapsis con la segunda neurona de esta vía, situada en la cabeza del asta posterior de la médula; los axones de esta segunda neurona atraviesan la sustancia gris medular (por delante del epéndimo, las vías de la sensibilidad táctil, y por detrás, las que llevan el dolor y la temperatura) y ascienden por el cordón anterolateral de la médula del lado contrario, como haces espinotalámicos ventral y lateral, respectivamente,

y manteniendo una posición lateral a todo lo largo del tronco cerebral, alcanzan su tercera neurona a la altura del tálamo óptico. Las fibras que llevan la sensibilidad profunda, a las que se suman las de la sensibilidad táctil discriminativa o epicrítica (Fig. 100.2), ascienden sin hacer sinapsis en el asta posterior, por el cordón posterior de la médula del mismo lado en busca de su segunda neurona, ubicada en los núcleos de Goll y Burdach en el bulbo, cruzan la línea media, forman el lemnisco medial y posteriormente terminan también en el tálamo óptico. Desde el tálamo, ambas sensibilidades se proyectan hacia la corteza cerebral, sobre todo a la corteza sensorimotora retrorrolándica o parietal ascendente y a otras zonas menos definidas. El hecho de alcanzar el nivel cortical y, por tanto, hacerse conscientes para la persona, determina que estas modalidades de la sensibilidad que se han descrito se conozcan como *sensibilidades conscientes*.

También en los músculos, tendones, huesos y articulaciones, se recoge por otro tipo de receptores especializados una variedad de sensibilidad, que se origina particularmente por el estiramiento muscular y que asciende por el cordón lateral de la médula como haces espinocerebelosos directo y cruzado o indirecto, para terminar en el cerebelo, y a la que, por no tener la persona conciencia de esta, se le llama *sensibilidad profunda inconsciente* (Fig. 100.3).

Asimismo, el aparato vestibular capta impresiones determinadas por los movimientos de la cabeza, que envía con preferencia al cerebelo y la retina, impresiones visuales que van a la corteza occipital. El oído capta sensaciones auditivas y la mucosa olfatoria, impresiones olfativas, que por vías preferenciales llegan a la corteza auditiva primaria y al rinencéfalo, respectivamente. El estudio detallado de estas complejas vías lo encontrará el lector en los textos especializados.

Trastornos de la sensibilidad

Los trastornos fundamentales de la sensibilidad son las *hiperestesias* (exageración de la sensibilidad normal), *hipoestesias* (disminución de una o varias modalidades de la sensibilidad), *anestesias* (ausencia de una o varias modalidades de la sensibilidad), *disestesias* (sensaciones desagradables y espontáneas de hormigueo o escozor) y *parestesias* (percepción de sensaciones diferentes a las que cabe esperar según el estímulo aplicado). Cada uno de estos puede referirse a una o más modalidades sensitivas, así como tener diferentes distribuciones corporales, las que orientan hacia la topografía de la lesión.

Un daño del nervio sensitivo o de la raíz posterior, provoca un trastorno de la sensibilidad en el territorio de distribución respectivo. Si se lesionan muchos nervios periféricos en las cuatro extremidades, el trastorno sensitivo es bilateral, simétrico y distal. Si la alteración ocurre en el centro de la sustancia gris medular, se afectan las vías que la cruzan llevando sensibilidad superficial (fundamentalmente la térmica y la dolorosa, puesto que la táctil tiene vías más complejas) y conservándose la profunda y táctil epicrítica que ascienden por el cordón posterior, lo que se conoce como *disociación siringomiélica* (Fig. 100.4). De dañarse solo el cordón posterior, se pierde la sensibilidad profunda y táctil epicrítica con indemnidad de la termoanalgésica *(disociación tabética*). Un proceso que afecte una mitad lateral de la médula espinal, provoca anestesia profunda por debajo y en el mismo lado de la lesión, y anestesia superficial en el lado contrario, también por debajo de la lesión. Si hay una sección medular completa, hay anestesia a todas las modalidades de la sensibilidad por debajo del sitio dañado. Si la lesión se encuentra a nivel del bulbo o protuberancia baja, ocurre un trastorno sensitivo de la cara del mismo lado, y del tronco y miembros del lado opuesto; pero si el trastorno ocurre a nivel protuberancial superior, mesocefálico, talámico o cortical, tiene lugar una dificultad sensitiva de la mitad opuesta del cuerpo, incluyendo la cara. Si el trastorno sensitivo se halla circunscrito a la región perineal, en forma de silla de montar, la topografía lesional es en el cono medular o la cola de caballo. Por último, no olvidar que la superposición de los dermatomas que existen en el organismo, impide en líneas generales la aparición de un trastorno sensitivo cuyo límite sea exactamente la línea media del cuerpo; ante su aparición, se debe estar siempre alerta por la posibilidad de una patología de índole sicógena.

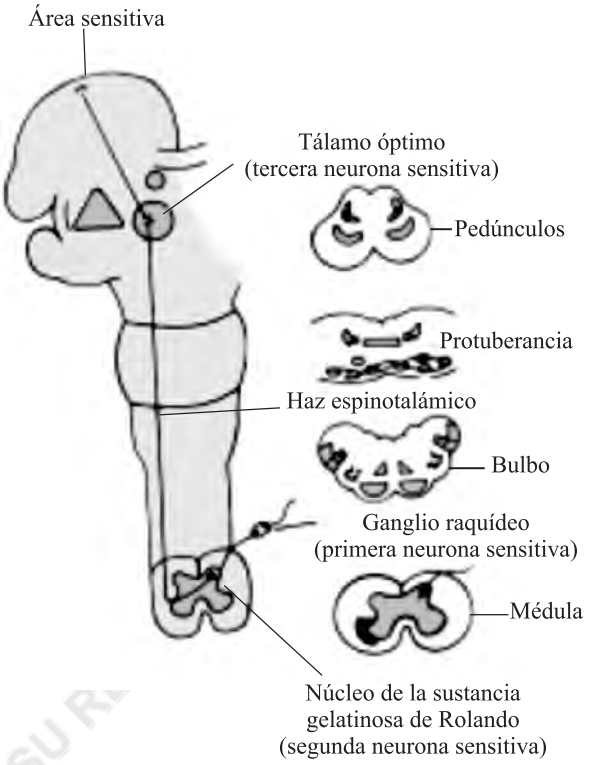


Fig. 100.1. Vías de la sensibilidad superficial.

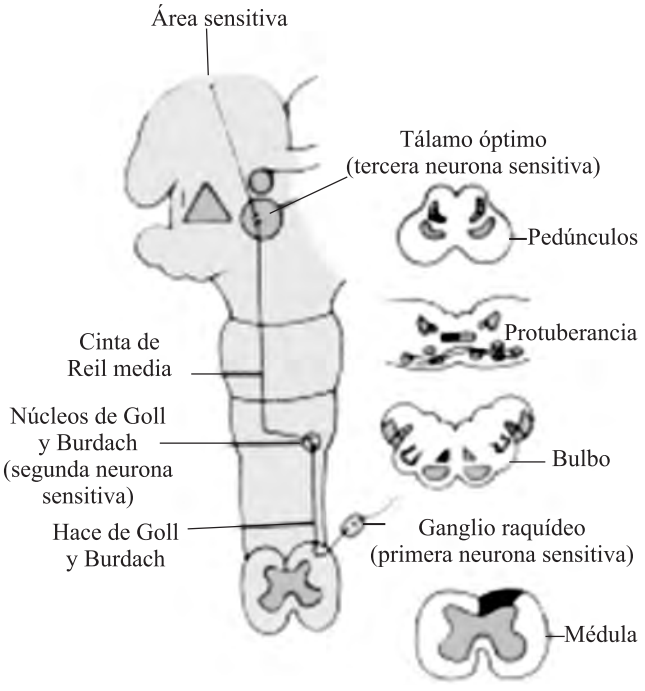


Fig. 100.2. Vías de la sensibilidad profunda consciente.

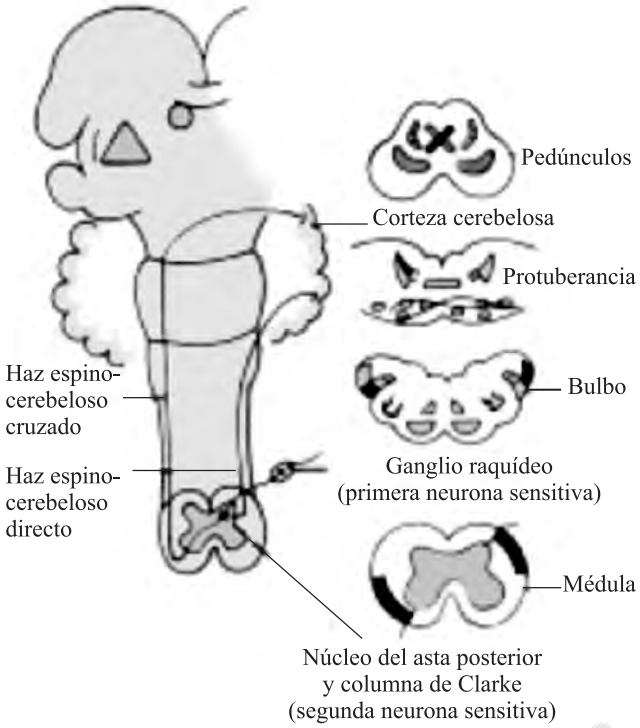


Fig. 100.3. Vías de la sensibilidad profunda inconsciente (vías cerebelosas).

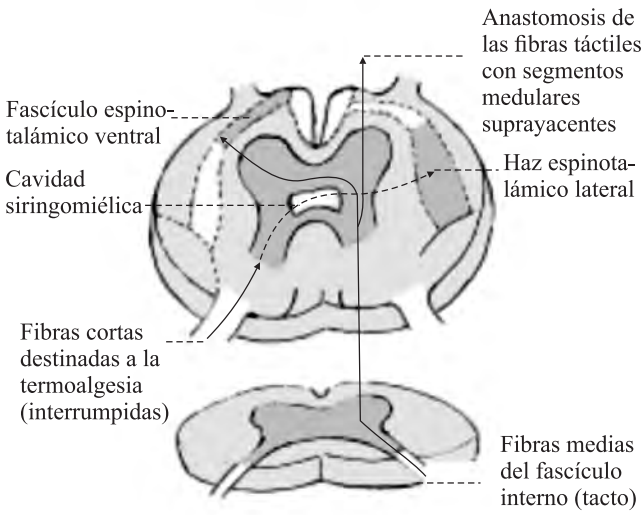


Fig. 100.4. Disociación siringomiélica de la sensibilidad. Las sensibilidades térmica y dolorosa quedan interrumpidas al atravesar la cavidad siringomiélica las fibras que las conducen, pero la táctil se conserva, entre otros motivos porque sus fibras atraviesan la médula por delante de la cavidad, situada en la parte central de la médula espinal.

Motilidad

La respuesta del organismo vivo ante los estímulos puede ser motora, secretora o de otra naturaleza. De acuerdo con los propósitos de este libro solo interesa la respuesta motora, que es analizada a través de la motilidad.

La motilidad es de dos tipos: *cinética o motilidad propiamente dicha y estática o inaparente*. La primera está representada por el movimiento, o sea, el desplazamiento del cuerpo o de una parte de este mediante contracciones musculares, y la segunda, por la postura, la que es obra del tono muscular. Los movimientos son voluntarios e involuntarios. A su vez, entre estos últimos se distinguen varias categorías, tales como los reflejos y los movimientos automáticos.

Movimiento voluntario

El movimiento voluntario se realiza a través de la vía piramidal (Fig. 100.5). Una vez decidida su ejecución, la orden parte de las células piramidales gigantes de Betz, situadas en la circunvolución frontal ascendente y de otras neuronas en la circunvolución parietal ascendente y otras partes de los lóbulos parietal y frontal; todo este conjunto de neuronas recibe el nombre genérico de *neurona motora superior* (también conocida como *neurona motora central o primera neurona motora)* y sus axones constituyen el *haz piramidal* o *corticospinal*, que discurre por el centro oval, la cápsula interna y el tronco cerebral, a nivel del que da inervación a los núcleos motores de los pares craneales contralaterales. En el bulbo, la mayor parte de las fibras del haz piramidal se decusan, por lo que en la médula espinal hay un haz corticospinal cruzado y otro directo, de menor tamaño. Ambos hacen sinapsis, con las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, las que en su conjunto reciben el nombre de *neurona motora inferior* (también conocida como *neurona motora periférica o segunda neurona motora).* De aquí en adelante continúa la orden por la prolongación axónica de estas neuronas, o sea, la raíz anterior y el nervio periférico, hasta el músculo que efectúa la contracción. El movimiento resultante es fino, preciso, adecuado al fin perseguido y susceptible de modificación por el influjo de la voluntad.

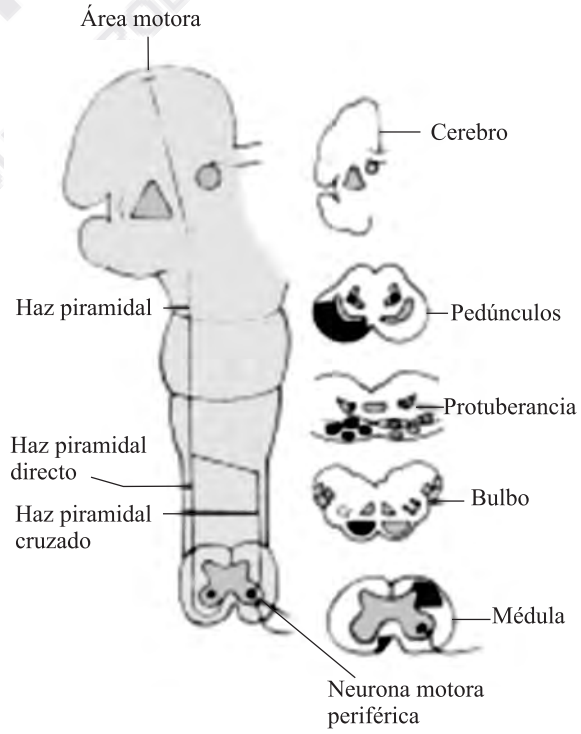


Fig. 100.5. Vía piramidal.

Trastornos de la motilidad voluntaria

Una interrupción del impulso motor en cualquier sitio de su recorrido, impide la realización del movimiento, y de hecho, se provoca una parálisis parcial o total. Cuando la lesión está

situada en la corteza, ocasiona una parálisis de una parte del hemicuerpo contralateral, ya que en ese lugar las fibras del haz piramidal están muy dispersas y es muy difícil que se afecten en su totalidad. Si la lesión es en la cápsula interna, como ya se reunieron las fibras piramidales, ocurre una parálisis del hemicuerpo y cara contralaterales (hemiplejía directa). Si la afectación está a nivel del tronco encefálico, hay una parálisis del hemicuerpo contralateral y de un par craneal del mismo lado de la lesión (hemiplejía alterna). Cuando se daña la mitad lateral de la médula, tiene lugar una parálisis por debajo y del mismo lado de la lesión, porque ya las fibras piramidales se cruzaron *(monoplejía o hemiplejía)*. Por supuesto, si la médula se afecta en todo su ancho, hay parálisis en ambos lados por debajo de la lesión *(paraplejía o cuadriplejía)*. Si es en las raíces anteriores, los plexos o los nervios periféricos, el defecto motor se evidencia en el territorio de distribución correspondiente. Si la lesión asienta en el efector muscular, la debilidad se manifiesta en el o los músculos afectados.

Tono muscular

La motilidad estática o inaparente está representada por la postura o actitud y gobernada por el tono muscular. Una vez que el movimiento ha cesado, es necesario mantener una actitud determinada, que se consigue mediante el tono muscular, estado de semicontracción que conserva al músculo listo para la acción aun estando en reposo. El tono muscular es un fenómeno reflejo que se origina por estímulos propioceptivos que nacen en el mismo músculo, y es el estiramiento pasivo de este el estímulo más importante. Los estímulos alcanzan los receptores especializados correspondientes (husos neuromusculares y órgano tendinoso de Golgi) y son conducidos por las fibras sensitivas de los nervios periféricos y las raíces posteriores hasta las neuronas motoras de la médula espinal, las que los envían al músculo a través de la raíz anterior y los nervios motores, constituyendo el llamado *arco reflejo*. Como ocurre con todo tipo de actividad segmentaria, existen niveles nerviosos superiores que controlan esta actividad, unos facilitándola y otros inhibiéndola. Actúan como centros facilitadores, entre otros, el aparato vestibular, la formación reticular, la oliva bulbar y los hemisferios cerebelosos; mientras que el vermis cerebeloso, la corteza cerebral, el núcleo rojo y el globo pálido, entre otros, se comportan como inhibidores.

Trastornos del tono muscular

Cualquier afección que interrumpa el arco reflejo, provoca una disminución del tono muscular o hipotonía. Esta se encuentra en las lesiones de los nervios periféricos, tanto sensitivos como motores, en las enfermedades del cordón posterior, de las raíces anteriores y posteriores, de los plexos y del soma de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal. Naturalmente, también hay hipotonía en las afecciones de los músculos, toda vez que en este caso está lesionado el órgano efector.

Las enfermedades del vermis cerebeloso, el núcleo rojo, la corteza cerebral y el globo pálido, se acompañan de hipertonía, puesto que estos son centros inhibidores. En cambio, las lesiones del aparato vestibular, la formación reticular, la oliva bulbar y los hemisferios cerebelosos, que actúan como facilitadores, provocan hipotonía muscular. En el caso de daño de la médula espinal, si ocurre una lesión lentamente progresiva, por lo general hay hipertonía, que se va instalando poco a poco, al liberarse la médula de la influencia reguladora de los suprasegmentos. Si por el contrario, es súbita, causa el llamado *choque medular* con hipotonía, que en el transcurso de semanas o meses va dejando paso a una hipertonía por el mecanismo ya explicado.

Taxia

Cuando se realiza un movimiento voluntario, aparentemente se contrae solo el músculo encargado de ese movimiento, pero en realidad no es así, sino que intervienen muchos otros, cada uno con distinta función. Por ejemplo: la flexión del antebrazo sobre el brazo, en este movimiento se contrae el bíceps, pero también lo hace el braquial anterior para facilitar el trabajo de aquél, y se relaja el tríceps (músculo con función opuesta a la del bíceps) para no entorpecer el trabajo, y además, se contraen los músculos de las articulaciones vecinas para fijarlas y permitir que el movimiento sea más preciso (*inervación recíproca*). Para que toda esta actividad se realice de una forma armónica, es necesario que exista un conjunto de estructuras nerviosas encargadas de llevar a cabo la coordinación muscular o taxia.

Las impresiones propioceptivas recogidas en los músculos, tendones, huesos y articulaciones, informan continuamente a la corteza cerebral sobre la posición de los miembros y el tronco (sensibilidad profunda consciente) y al cerebelo sobre el tono muscular (sensibilidad profunda inconsciente). De igual forma las impresiones recogidas por el aparato vestibular lo hacen a la corteza y al cerebelo sobre la posición de la cabeza en cada momento, y las impresiones visuales recogidas por la retina informan de manera constante a la corteza sobre los movimientos y posición relativas del cuerpo y los objetos circundantes.

Una vez conocidas las diferentes partes de este complicado mecanismo, se está en disposición de comprender cómo funciona. Cuando se decide la realización de un movimiento, la corteza motora envía la orden que a través de la vía piramidal alcanza la neurona motora inferior y luego los músculos efectores. Pero simultáneamente con esta orden y a través de vías fronto-ponto-cerebelosas, la corteza informa al cerebelo sobre sus intenciones. El cerebelo, a su vez, por medio de las vías cerebelo-vestíbulo-espinales, cerebelo-retículo-espinales y cerebelo-rubro-espinales, actúa sobre la médula espinal, regulando y ajustando el tono de los diferentes músculos que intervendrán en el movimiento. Una vez iniciado este, ocurren estímulos propioceptivos conscientes e inconscientes en los huesos, tendones, músculos y articulaciones, que por vías espino-tálamo-corticales y espinocerebelosas comunican de forma constante a la corteza y al cerebelo sobre la actitud segmentaria, así como acerca del estado de tensión, relajación o contracción de los músculos. Igualmente, el aparato vestibular y la vista lo hacen sobre la posición relativa de la cabeza, el cuerpo y los objetos.

La corteza, siempre informada de la actividad segmentaria, mantiene la orden de contracción muscular y la información al cerebelo, que continúa su regulación sobre el tono muscular y envía impulsos coordinadores a la corteza motora por medio de la vía cerebelo-tálamo-cortical, cerrando el circuito. De esta manera el movimiento resultante no solo es potente y vigoroso (vía piramidal), sino también fino, armónico, coordinado y adecuado al fin propuesto.

Trastornos de la taxia

Constituyen lo que se denominan genéricamente *ataxia*. Provoca ataxia las lesiones del cordón posterior (*ataxia sensitiva*), porque al interrumpirse la información propioceptiva consciente, la corteza cerebral solo adquiere conciencia de la actitud y postura del cuerpo mediante el sentido de la vista; por esta razón, la ataxia se agrava cuando el paciente cierra los ojos. Se puede ver, con iguales características, en las lesiones de los nervios sensitivos periféricos y raíces posteriores.

Las lesiones del cerebelo y sus vías causan ataxia (*ataxia cerebelosa*) porque perturban la regulación del tono muscular. Como en este caso la vía propioceptiva consciente mantiene in-

PROHIBIDA SU VENTA

formada a la corteza acerca de la posición del cuerpo, la oclusión de los ojos no agrava la ataxia.

Las lesiones vestibulares ocasionan ataxia (*ataxia vestibular*), ya que se trastorna la comunicación a la corteza y al cerebelo sobre la posición de la cabeza en el espacio. La oclusión de los ojos agrava el fenómeno, pues la vista suple parcialmente esta falta de información.

Movimientos involuntarios

Reflectividad

El *reflejo* es el más sencillo y elemental de los movimientos involuntarios, que se define como una respuesta motora rápida e involuntaria ante la aplicación de un estímulo apropiado. Los reflejos son de dos tipos: *osteotendinosos* o *profundos,* entre los que se encuentran el bicipital, tricipital, rotuliano, estilorradial, cubitopronador, aquiliano, entre otros, y *cutáneomucosos* o *superficiales* como el corneal, fotomotor, cremasteriano, cutaneoabdominales, cilioespinal, entre otros.

El movimiento reflejo necesita para ocurrir la presencia del llamado *arco reflejo*, el que está constituido por una *rama aferente*, formada por el receptor y las vías sensitivas que conducen el estímulo; un *centro integrador del reflejo*, que recibe el estímulo y elabora la respuesta, formado por el sector intercalado del segmento correspondiente; y una *rama eferente* o *motora*, constituida por la raíz anterior y nervio periférico, que lleva la respuesta al órgano efector. Este arco reflejo, al igual que ocurre con todas las funciones segmentarias, recibe el control de centros nerviosos superiores, fundamentalmente de tipo inhibitorio, a través de la vía piramidal.

Un mismo estímulo actuando sobre el mismo sitio, provoca siempre igual respuesta, y en esto radica el valor que tienen los reflejos en medicina clínica para localizar lesiones, puesto que si se modifica un reflejo que previamente era normal, se puede presuponer, conociendo el centro de integración de este y sabiendo que las vías aferentes y eferentes están indemnes, el probable sitio de asiento de la lesión.

Trastornos de los reflejos

Las lesiones de la vía piramidal exacerban los reflejos osteotendinosos (hiperreflexia), puesto que cesa el control inhibitorio piramidal sobre estos. Por el contrario, los reflejos superficiales disminuyen o desaparecen, al cesar el efecto facilitador de la vía piramidal sobre ellos. También ocurre hiporreflexia o arreflexia cuando se interrumpe el arco reflejo por lesiones en las vías aferentes o eferentes, o sea, cordones posteriores de la médula, nervios periféricos y craneales, raíces anteriores o posteriores, neurona motora inferior o músculo.

Movimientos automáticos

Existe una serie de movimientos que también se realizan sin intervención de la conciencia, más complejos que los movimientos reflejos y que se denominan *movimientos automáticos*. Como ejemplo de estos están el balanceo rítmico de los brazos al caminar, la realización de una serie de maniobras de forma impensada por un chofer al conducir, la deglución periódica que se hace de la saliva, entre otros. Todos estos actos y muchos más son regidos por el sistema motor extrapiramidal.

El *sistema motor extrapiramidal* o *estrio-pálido-subtalámico* está representado por una serie de complejas estructuras suprasegmentarias, estrechamente relacionadas entre sí por abundantes interconexiones y con numerosas relaciones aferentes y eferentes con la corteza cerebral, el cerebelo, el tálamo y los segmentos del tronco cerebral. Representa el sistema motor más antiguo en la evolución de las especies, que aunque en los mamíferos superiores y en especial en el hombre fue desplazado por el enorme desarrollo de la corteza cerebral, conserva, no obstante, un alto grado de responsabilidad en la ejecución de los actos motores. Se cree que está implicado en la "generación interna" del movimiento, en la ejecución automática de los planes motores y en la adquisición y retención de los programas motores.

Sus componentes anatómicos fundamentales son el núcleo caudado y el putamen, conocidos en su conjunto como *cuerpo estriado* o *striatum*, el globo pálido, el núcleo subtalámico de Luys, la sustancia nigra, el núcleo rojo y la formación reticular subtalámica (Fig. 100.6). Por lo tanto, de forma paralela a la vía piramidal, responsable de la motilidad voluntaria, existe otro sistema más difuso y complejo, no solo anatómica, sino también funcionalmente: el sistema extrapiramidal, que en líneas generales regula los movimientos de tipo automático, además de intervenir en el control del tono muscular.

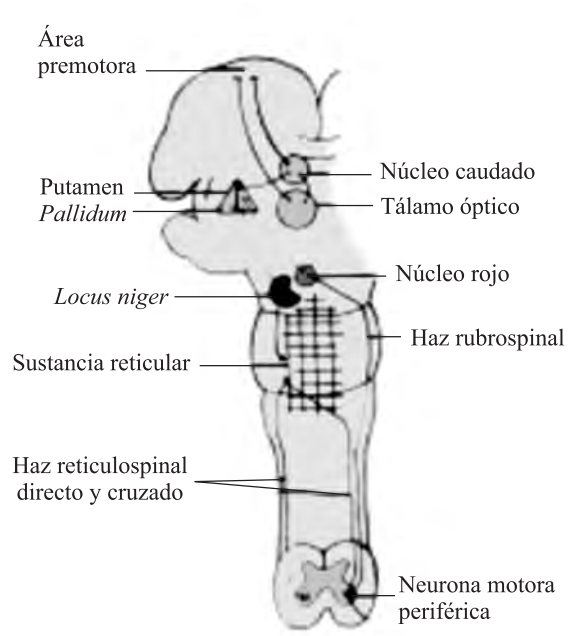


Fig. 100.6. Vías extrapiramidales.

Una vez conocidos los integrantes de este complicado sistema, se describe sucintamente cómo funciona. Las eferencias procedentes de diferentes partes de la corteza frontal, alcanzan los núcleos caudado y putamen, los que las proyectan hacia el globo pálido. El globo pálido, a su vez, emite eferencias hacia el núcleo rojo, la sustancia nigra, la formación reticular y la oliva bulbar, que las proyectan hacia la médula espinal en los haces respectivos. También el globo pálido manda eferencias directas hacia el tálamo, que las envía a la corteza cerebral para su análisis. Por otra parte, el cerebelo, centro regulador por excelencia del tono muscular y de la precisión de los movimientos, también recibe influencias corticales, lo que cierra un circuito *córtico-ponto-cerebelo-rubro-tálamo-cortical*.

De esta forma, los impulsos extrapiramidales alcanzan la neurona motora inferior y por medio del axón de estas llegan al músculo efector. Resulta conveniente recordar una característica importante del sistema nervioso respecto a la motilidad en general: la diversidad de incitación según el tipo de movimiento (corteza motora para el movimiento voluntario, centros extrapiramidales para el automático, estímulo periférico para el reflejo) y la unidad de ejecución, ya que el aparato efector es siempre el mismo, o sea, la neurona motora periférica o inferior. Por esto Sherrington la denominó vía común final.

Trastornos del sistema extrapiramidal

Los trastornos del sistema extrapiramidal son tan complejos en su expresión clínica como la anatomía y función de las estructuras cuya lesión les da origen. En muchos casos no se conoce a ciencia cierta la topografía lesional, ya que las intrincadas conexiones existentes provocan que lesiones en diferentes sitios provoquen los mismos síntomas. Las principales alteraciones consisten en la pérdida de los movimientos automáticos, aparición de movimientos anormales espontáneos y trastornos del tono muscular. Los movimientos anormales son:

- Movimientos coreicos: son desordenados, rápidos, irregulares, asincrónicos, sin ritmo, y afectan por igual las extremidades, la cara y el tronco. Son provocados por lesión del *striatum*, fundamentalmente la cabeza del núcleo caudado.
- Hemibalismo: los movimientos son más amplios y bruscos, por lo general afectan una sola extremidad. Ocurren al lesionarse el núcleo subtalámico de Luys o sus conexiones con el globo pálido.
- Atetosis: son movimientos ondulantes, lentos, con predominio distal en las extremidades, pero que pueden afectar la cara, el cuello, la lengua y otros grupos musculares. A menudo se combinan con los movimientos coreicos, entonces son los llamados *movimientos coreoatetósicos*. Aparecen al lesionarse el *striatum*.
- Temblores: son oscilaciones rítmicas involuntarias, de poca amplitud, por lo general de una extremidad o de la cabeza; hay contracción alterna de músculos agonistas y antagonistas. Su sustrato anatómico son las lesiones del globo pálido, la sustancia nigra o sus vías, el núcleo dentado del cerebelo o el núcleo rojo, al interrumpir la vía cerebelo-rubro-tálamo-cortical.
- Mioclonias: son movimientos irregulares, arrítmicos, muy rápidos, que abarcan desde la sacudida de un músculo aislado hasta desplazamientos de grupos musculares; pueden exacerbarse por estímulos auditivos, luminosos o táctiles intensos. Constituyen un trastorno complejo en cuya génesis están involucradas lesiones corticales, cerebelosas, de la oliva bulbar y del tálamo, entre otras.

Los trastornos fundamentales del tono muscular por lesión del sistema extrapiramidal son:

- Rigidez parkinsoniana: consiste en una hipertonía que, al movilizar pasivamente las extremidades, cede poco a poco, signo conocido como de la "rueda dentada". Se debe a lesiones del globo pálido, sustancia nigra y formación reticular.
- Hipotonía marcada: por lesión del *striatum*, fundamentalmente la cabeza del núcleo caudado.
- Distonías: son movimientos bruscos, espasmódicos, con participación de la cabeza, el cuello, el tronco y las extremidades, que quedan fijas en una posición forzada por un periodo de tiempo, para cesar de forma súbita y volver a comenzar el ciclo. Se ven en las lesiones del *striatum*, principalmente del putamen.
- Rigidez de descerebración: consiste en un estado de extensión tónica de las extremidades superiores e inferiores con opistótonos. Se observa en lesiones bilaterales del tegmento mesocefálico, a nivel del núcleo rojo o entre este y los núcleos vestibulares.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

101

Cefalea

La cabeza es el sitio que con mayor frecuencia duele en el cuerpo. Entre el 70 % y 80 % de la población, tanto hombres como mujeres, experimentan cefalea, y así se tiene que de forma aproximada el 50 % de esta aqueja dolor de cabeza al menos una vez al mes, el 15 % una vez por semana y el 5 % a diario, ya sea formando parte de un cortejo sintomático o como síntoma único, que puede ser la expresión de un proceso tan grave como un tumor cerebral o simplemente la traducción clínica de un fenómeno tan banal como una fatiga.

Concepto

Cefalea es toda sensación dolorosa que tiene lugar en la parte superior de la cabeza, desde el reborde orbitario hasta la nuca.

Estructuras que duelen en la cabeza

Desde los trabajos de Ray y Wolf (1940), quedó demostrado que en la cabeza pueden doler las estructuras:

- Piel y tejido celular subcutáneo de toda la cabeza.
- Músculos del cuero cabelludo y la nuca.
- Arborizaciones de las arterias y venas extracraneales, especialmente de la arteria temporal.
- Periostio extracraneal.
- Arteria meníngea media en su recorrido dural.
- Duramadre en:
  - Porción vecina a los senos venosos longitudinal, occipital y transverso.
  - Suelo de la fosa anterior.
  - Suelo de la fosa posterior.
- Cara superior e inferior de la tienda del cerebelo.
- Principales senos venosos:
  - Seno longitudinal superior.
  - Seno transverso.
  - Seno occipital.
  - Prensa de Herófilo.
  - Vena de Labbé.
- Recubrimiento pioaracnoideo de las arterias de la base.
- Polígono de Willis y grandes arterias cerebrales:
  - Cerebral anterior.
  - Cerebral media.
  - Cerebral posterior.
  - Tronco basilar y sus ramas.
- Troncos nerviosos craneales con función sensitiva, así como las tres primeras raíces cervicales.

Etiología general de la cefalea

El cráneo, el parénquima cerebral y la mayor parte de la duramadre, piamadre y aracnoides, así como el revestimiento ependimario de los ventrículos y los plexos coroideos, son insensibles a los estímulos dolorosos. Cuando las lesiones encefálicas causan cefalea, se debe a que involucran alguna estructura intracraneal de las mencionadas anteriormente como capaces de provocar dolor.

La rica inervación de las estructuras superficiales permite localizar la cefalea con precisión, y así, en la arteritis temporal ocurre el dolor en el lado de la arteria lesionada. Si la estructura superficial se afecta de manera difusa, la cefalea es de localización difusa. Esto es lo que sucede en algunos ataques migrañosos en los que el dolor es generalizado, ya que la vasodilatación también lo es.

Si están involucradas estructuras profundas, la localización de la cefalalgia es menos precisa. Un ejemplo de esto es la consecutiva a la inflamación del seno esfenoidal, la que puede estar entre ambos ojos, aunque también ser referida al vértex cefálico.

Si existe una lesión intracraneal, el dolor suele tener una localización muy imprecisa, a veces alejada de la afección; es así como un tumor en la fosa media es capaz de provocar una cefalea de localización frontal, pues tanto la fosa anterior como la media tienen inervación sensitiva proveniente del V par a través de la rama oftálmica.

Clínica de la cefalea

Hay un gran número de procesos muy diferentes entre sí, que provocan dolor de cabeza y, por lo tanto, las manifestaciones clínicas tienen sus particularidades.

Cefalea vascular o migraña

No es una enfermedad clínica, sino un grupo de desórdenes que tienen en común estas características:

- Predisposición constitucional: en un número elevado de pacientes con migraña se recogen elementos que permiten detectar una historia familiar.
- Patrón repetitivo unilateral o bilateral, con ausencia de síntomas entre los ataques.
- Aparición, conjuntamente con la cefalea, de cambios neurológicos variables de mayor o menor importancia.
- El primer ataque migrañoso suele ocurrir durante la infancia o la adolescencia, y aunque puede comenzar a cualquier edad, no es común que lo haga después de la quinta década de la vida. Cuando esto ocurre, debe buscarse otro diagnóstico.

– Predominio de la afección en el sexo femenino, con una relación de 3:2; posiblemente hay en esto la influencia de factores hormonales, entre los cuales la menstruación, al parecer, desempeña una función importante como precipitante de los ataques.

La cefalea vascular o migraña puede ser de dos tipos: *migraña sin aura* y *migraña con aura.*

Migraña sin aura

Es la antiguamente llamada migraña común y la forma más frecuente. Consiste en ataques múltiples de cefalea que duran, sin tratamiento, desde algunas horas hasta varios días, y que presentan, además, por lo menos dos de estos caracteres:

– Ataque unilateral.
– Carácter pulsátil.
– Intensidad de moderada a severa.
– Empeoramiento con la actividad física.
– Intolerancia a los ruidos y a la luz.
– Síntomas digestivos acompañantes: náuseas y vómitos.

Criterios diagnósticos. Clasificación Internacional de las cefaleas II

1. Al menos cinco ataques que cumplan los criterios 2 al 4.
2. Cefalea que dura de 4 h a 72 h (sin tratamiento o insuficientemente tratado).
3. Cefalea que reúna dos de las siguientes características:
   a) Localización unilateral.
   b) Característica pulsátil.
   c) De moderada a severa intensidad del dolor.
   d) Empeora por o causando evitar la actividad física habitual (por ejemplo, caminar o subir escaleras).
4. Durante la cefalea ocurra uno de estos:
   a) Náuseas o vómitos.
   b) Fotofobia o fonofobia.
5. No atribuida a otra enfermedad.

Migraña con aura

Mucho menos frecuente que la anterior, llamada antiguamente migraña clásica; se caracteriza por la aparición de un pródromo o aura neurológica antes del inicio del ataque, que le otorga criterio diagnóstico. De forma típica el aura consiste en la visión de luces resplandecientes o de figuras bien formadas, que comienzan en una parte del campo visual y se extienden de forma lenta al resto de este. Otras variedades de auras visuales comprenden: escotomas centelleantes, visión de llamaradas y, con menor frecuencia, hemianopsia.

En ocasiones, los síntomas están precedidos de parestesias de la cara, boca o labio superior, que duran de 15 min a 30 min y son sustituidos por una cefalea pulsátil que con frecuencia se acompaña de náuseas y vómitos.

Criterios diagnósticos. Clasificación Internacional de las cefaleas II

1. Al menos dos ataques que cumplan con el criterio 2.
2. Migraña con aura que cumplan con los criterios 2 y 3 para alguna de las subformas (migraña con aura típica, cefalea no migrañosa con aura típica, cefalea sin aura típica, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica esporádica o migraña tipo basilar).
3. No atribuida a otra enfermedad.

Algunas personas, horas o días antes del ataque, experimentan cambios en la conducta, como depresión, hiperactividad, júbilo o apetito exagerado para algunos alimentos. Estos síntomas prodrómicos sugieren participación talámica o límbica en la etiología de la migraña.

Muchos ataques migrañosos se ven precipitados por el estrés, iluminación brillante, menstruación, alcohol, o comidas como el chocolate o el queso. Los contraceptivos orales pueden incrementar el riesgo de alteraciones neurológicas permanentes, como hemianopsia o hemiparesia que ocurren durante el ataque de migraña con aura.

Fisiopatología

En esta se incluyen aspectos neurológicos, vasculares y químicos.

Algunos autores opinan que la cefalea migrañosa es consecuencia de la dilatación e inflamación aséptica de los vasos arteriales intracraneales y extracraneales, provocadas por sustancias tales como serotonina, estrógenos, alcohol, entre otras; una etiología puramente vascular que, sin embargo, es insuficiente para dar explicación a todos los fenómenos que aparecen en la migraña, incluida el aura, por lo que el cerebro debe participar. El aura de la migraña está asociada con una disminución de la irrigación cerebral, que comienza en el lóbulo occipital y se propaga hacia adelante a través de la corteza, y se cree que es el resultado de alteraciones primarias en el metabolismo y función cortical.

Moskowitz ha enfatizado que el V par, en sus relaciones con los vasos sanguíneos craneales, es mucho más que un conductor pasivo de los impulsos dolorosos de los vasos al tallo cerebral. El tráfico neural en el V par puede ser también en sentido opuesto, con impulsos del tallo cerebral que inciden en los vasos sanguíneos, y mediante la liberación de sustancia P y otros péptidos provocan dilatación e inflamación vascular. Estos cambios neurogénicos vasculares pueden generar dolor que se trasmite por el V par hacia el tallo cerebral.

Por otro lado, está demostrado que durante el ataque de migraña ocurre una disminución de serotonina y si esta es restituida a sus valores normales mediante inyección intravenosa, se logra abortar el ataque de migraña.

Los trabajos de Moskowitz también demostraron que sustancias que estimulan los receptores de serotonina localizados en las terminaciones possinápticas del V par, son capaces de inhibir la liberación de sustancia P y así prevenir o revertir la vasodilatación e inflamación de los vasos sanguíneos cerebrales.

Este efecto se ha demostrado con el agonista selectivo de la serotonina, el sumatriptán, pero también con la dihidroergotamina, que es un agonista no selectivo. Ambos medicamentos han mostrado clara eficacia para yugular los ataques agudos de migraña.

Cefalea de tipo tensional

Hasta hace algún tiempo se aceptaba que este tipo de cefalea, la más común, era consecuencia de una contractura mantenida y dolorosa de los músculos del cuero cabelludo y la nuca, como expresión somática de una tensión síquica. Los estudios electromiográficos han mostrado un aumento de la actividad de estos músculos durante la cefalea por contractura muscular, pero de igual manera, esto puede no ocurrir.

En ocasiones se detecta mayor actividad electromiográfica en un ataque de migraña que durante otro de cefalea tensional.

Manifestaciones clínicas

La cefalea de tipo tensional tiende a ser bilateral, no pulsátil, poco intensa y con sensación de aturdimiento; su localización puede ser frontal u occipital y en algunas ocasiones se describe como “un peso en el centro de la cabeza”, “una banda opresiva alrededor de la cabeza”, o como “algo que se expande en el interior de la cabeza”. No suele haber náuseas y, si se presentan, en general están en relación con efectos colaterales de la medicación. Nada parece agravar esta cefalea, excepto una mayor

carga de estrés o de fatiga, ni nada beneficiarla, salvo eliminar ambas situaciones.

La evolución es variable, de un lado está una parte importante de la población que de manera ocasional sufre cefalea como respuesta a un estado de estrés o de fatiga reconocible y que responde con rapidez a la supresión de este y con la ingestión de analgésicos simples. En otro grupo se encuentran los pacientes habitualmente tensos, preocupados o deprimidos, que con frecuencia padecen de cefalea recurrente, pero que están bien la mayor parte del tiempo. Estas personas tienen conciencia de la relación entre sus síntomas y su modo de vida, y casi siempre responden a los consejos médicos y a la administración de medicamentos antidepresivos y analgésicos.

Por último, hay un grupo de pacientes con cefalea diaria y crónica, durante todo el día, todos los días y durante meses o años; en estos es muy evidente la asociación a una cefalea migrañosa. A su cuadro de cefalea embotante y constante, se añade una cefalea recurrente, severa, pulsátil, irradiada en forma de hemicránea con náuseas y vómitos. Estos pacientes condicionan el quehacer de su vida y la de sus familiares alrededor de "su dolor de cabeza", aunque estos no parecen tener un distress físico. Se sabe que su cefalea es empeorada por todo y no es ayudada por nada, y se ha tornado resistente o presentado efectos colaterales ante una gran variedad de medicamentos. Por otro lado, son personas que con frecuencia se ofenden ante el planteamiento de que su cefalea está relacionada con trastornos o desequilibrios sicológicos, pues están convencidos de que su dolencia responde a un proceso orgánico oculto.

Criterios diagnósticos. Clasificación Internacional de las cefaleas II

1. Al menos 10 episodios por año y que cumplan con los criterios 2 al 4.
2. Cefalea que dura de 30 min a siete días.
3. Cefalea que cumpla al menos dos de estas características:
   a) Localización bilateral.
   b) Característica no pulsátil (opresiva).
   c) Intensidad leve o moderada.
4. No empeora con la actividad física habitual como caminar o subir escaleras. Ambos de estos:
   a) No náuseas ni vómitos (puede ocurrir anorexia).
   b) No más de uno de fotofobia o fonofobia.
   c) No atribuida a otra enfermedad.

Fisiopatología

Es desconocida; posiblemente algunas cefaleas relacionadas con trabajos en locales cerrados y prolongados asociados con fatiga son causadas, al menos en parte, por dolor muscular cervical o espasmo de los músculos del cuero cabelludo. Otros casos, sobre todo los relacionados con estados depresivos u otra forma de estrés emocional, quizás no tengan un sustrato orgánico, pero a la larga representan un dolor síquico referido al soma.

Arteritis temporal

Se caracteriza por:
- Comienza después de la quinta década de la vida.
- Es provocada por una enfermedad evidente.
- Su gravedad.

Esta arteritis progresiva afecta las arterias del cuero cabelludo y provoca cefalea, pero además lesiona otras arterias, incluidas las que irrigan los ojos y el cerebro; es esta la explicación de por qué una parte importante de los pacientes no tratados evolucionan hacia la ceguera.

De forma típica el dolor se describe como un malestar intermitente o una sensación de ardor que, invariablemente y de forma constante, durante semanas y meses, aumenta su intensidad y se transforma en un dolor bien localizado, que involucra una de las sienes, aunque cualquier parte del cuero cabelludo puede estar comprometida, lo que depende de cuál de las ramas de la carótida externa está inflamada. En algunas ocasiones la arteria de la sien afectada se hace prominente, sensible, poco depresible y pulsátil. Raramente se ve una línea roja en la piel que la recubre.

Se debe pensar en este diagnóstico ante un paciente adulto mayor portador de una cefalea localizada que empeora. La sospecha se incrementa ante la aparición de otros síntomas o signos que sugieran una enfermedad generalizada, tales como:
- Fiebre con sudoración.
- Pérdida de peso.
- Artralgias.
- Dolor en hombros y espalda (polimialgia reumática).
- Eritrosedimentación acelerada.
- Anemia moderada y leucocitosis.

El diagnóstico se confirma mediante una biopsia de la arteria afectada, que muestra una arteritis de células gigantes, caracterizada por una inflamación granulomatosa de la íntima y parte interna de la media, con linfocitos y células epitelioides.

Cefaleas trigémino autonómicas

Las cefaleas trigémino autonómicas son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por dolor unilateral localizado en el territorio inervado por el nervio trigémino, y que ocurren en asociación con síntomas autonómicos craneales ipsilaterales. Son cefaleas de corta duración, muy intensas y con varios episodios al día. La duración y la frecuencia de los ataques son esenciales para realizar un diagnóstico diferencial correcto e instaurar un tratamiento adecuado de forma precoz. Si bien estas cefaleas no son tan frecuentes, tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.

En este grupo de cefaleas se incluyen:
- Cefalea en racimo.
- Hemicránea paroxística (hemicránea paroxística).
- Cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo.

Fisiopatología

En la actualidad se desconoce con exactitud la fisiopatología de las cefaleas trigémino autonómicas, existe un debate entre quienes proponen un origen periférico o central. Debido a las características clínicas comunes que tienen estas cefaleas primarias entre sí, probablemente comparten una fisiopatología similar. Se cree que el dolor y los fenómenos autonómicos se deben a la activación del nervio trigémino y del nervio parasimpático debido a la activación patológica del reflejo trigémino-facial en el tronco encefálico. La forma como se activa en el sistema simpático es menos conocida, pero se cree que la arteria carótida interna se vasodilata como un efecto de la activación parasimpática. De esta forma el plexo simpático que rodea a la arteria carótida interna se comprime, lo que puede desencadenar la disfunción simpática.

Basados en estudios de neuroimagen y neuroendocrinología, se cree que el hipotálamo a nivel del núcleo supraquiasmático, puede ser el generador central. Esto concuerda con la hipótesis original que involucra la participación de esta estructura en relación con la preferencia horaria, y la recurrencia estacional de estas cefaleas.

Si bien el hipotálamo parece desempeñar una función central, existen un mayor número de estructuras centrales involucradas como el tálamo, corteza somatosensorial, precunneus y corteza cingulada anterior. Una disfunción en una de estas áreas o en la interrelación entre dos de estas, provoca un estado permisivo, dando lugar a la desinhibición de la vía hipotálamo-trigémino, lo que parece necesario para que un ataque de cefalea se inicie.

ecimed PROHIBIDA SU VENTA

Cefalea en racimos o agrupada

La cefalea en racimos es el subtipo de cefaleas trigémino autonómicas más frecuente. Otros nombres con los que se conoce también a esta cefalea son *cefalea de Horton o histamínica*, incluso se le ha dado el apodo de "cefalea suicida" debido a la gran intensidad de dolor, que provoca ideación suicida en los que la sufren. Muestra predilección por el sexo masculino, comienza generalmente en la tercera o cuarta década de la vida y su nombre proviene de la tendencia que tiene a que sus ataques se agrupen en el tiempo; así, un paciente portador de una cefalea agrupada sufre a veces hasta ocho o más ataques de cefalea cada día durante semanas o meses, los que entonces cesan para reaparecer de nuevo pasados algunos meses o años.

Cuando el cuadro cefalálgico se repite a diario y no termina el agrupamiento, entonces se provoca una cefalea arracimada crónica.

Manifestaciones clínicas

De forma típica, el ataque comienza durante el sueño, despierta al paciente y lo fuerza a levantarse quejándose, a diferencia del paciente migrañoso que permanece quieto en el lecho. Es un dolor profundo, localizado siempre en la misma zona de la cabeza y el cuello, que involucra un ojo, la sien, la frente y la mejilla. A esto se asocia lagrimeo y enrojecimiento del ojo afectado, así como ptosis palpebral contralateral, y en algunos casos, miosis de este ojo (un síndrome de Claude-Bernard-Horner incompleto) y rinorrea contralateral. Las náuseas son poco comunes y el vómito es poco frecuente. Después de finalizar la crisis, el paciente cae en un sueño profundo que dura varias horas, al cabo de las cuales despierta con otro ataque.

A pesar de que esta cefalea muestra predilección por el horario nocturno para su presentación, hay ocasiones en que ocurre durante el día, principalmente si la persona ingiere bebidas alcohólicas.

Criterios diagnósticos. Clasificación Internacional de las cefaleas II

1. Al menos cinco ataques que cumplan con los criterios 2 al 4.
2. Dolor severo o muy severo unilateral orbitario, supraorbitario o temporal que dura 15 min a 180 min si no es tratado
3. Cefalea acompañada por al menos uno de estos síntomas:
   a) Inyección conjuntival o lagrimación ipsilateral.
   b) Congestión nasal o rinorrea ipsilateral.
   c) Edema de párpado ipsilateral.
   d) Sudoración frontal y facial ipsilateral, o ptosis ipsilateral.
   e) Sensación de ansiedad o agitación.
4. Los ataques tienen una frecuencia desde uno a ocho por día.
5. No atribuida a otra enfermedad.

Fisiopatología

No se conoce, pero su origen se atribuye a espasmos periódicos, edema o inflamación de la carótida interna cerca de la base del cráneo. Muy poco se sabe sobre los mecanismos químicos concomitantes en la ocurrencia de este tipo de cefalea.

Hemicránea paroxística

La hemicránea paroxística es una cefalea trigémino autonómica poco frecuente que fue por primera vez descrita por Sjaastad y Dale en 1974. La hemicránea paroxística tiene un fenotipo clínico característico, de los que destaca su respuesta absoluta a la indometacina y su estricta unilateralidad. Los pacientes afectados usualmente presentan ataques breves de dolor intenso unilateral, acompañados de signos y síntoma oculofaciales. Se estima que la prevalencia es 1 por 50 000. A diferencia de la cefalea en racimo, esta cefalea trigémino autonómica tiene un claro predominio femenino, la relación mujer:hombre es de de 3:1.

El dolor se localiza en la rama oftálmica del nervio trigémino y los pacientes lo describen como penetrante, desgarrador o taladrante. La duración de la cefalea es de 10 min a 30 min y la frecuencia varía entre uno a 40 ataques, con una media de 11 a 14 ataques al día. Los ataques se distribuyen uniformemente durante el día y la noche. Un rasgo frecuente de la hemicránea paroxística es que la mayoría de ataques son espontáneos, aunque el 10 % pueden ser desencadenados por movimientos rotatorios cervicales y el 7 % por el consumo de alcohol. La hemicránea paroxística se presenta con dos patrones temporales: crónico y episódico. La forma crónica es la más frecuente afectando hasta a el 80 % de los pacientes, mientras que la forma episódica afecta a el 20 % de estos. Al igual que el resto de las cefaleas trigémino autonómicas el diagnóstico de hemicránea paroxística se basa en la evaluación de los criterios clínicos y en la diferenciación de otras cefaleas y neuralgias similares.

Criterios diagnósticos. Clasificación Internacional de las cefaleas II

1. Al menos 20 ataques que cumplen los criterios 2 al 4.
2. Ataques de dolor severo unilateral, orbitario, supraorbiatrio o temporal de 2 min a 30 min de duración.
3. El dolor de acompaña de, al menos, uno de estos síntomas:
   a) Inyección conjuntival o lagrimeo ipsilaterales.
   b) Congestión nasal o rinorrea ipsilaterales.
   c) Edema palpebral ipsilateral.
   d) Sudación frontal y facial ipsilateral.
   e) Miosis o ptosis ipsilateral.
4. Los ataques tienen una frecuencia superior a cinco por día, más de la mitad del tiempo, aunque pueden observarse periodos de frecuencia menor.
5. La indometacina a dosis apropiadas previene de forma absoluta el desarrollo de los ataques.
6. No atribuibles a otra alteración.

En cuanto al tratamiento de la hemicránea paroxística, la indometacina es el único tratamiento eficaz, y proporciona una remisión sostenida mientras persiste la terapia. La dosis media es de 100 mg con un rango de eficacia que va entre 23 mg y 300 mg. Si bien es una terapia que se tolera adecuadamente, debido al uso durante periodos prolongado, hasta dos tercios de los pacientes refieren en algún momento alguna reacción adversa.

En pacientes que no toleran la indometacina, el uso de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 como el celefecoxib puede ser una opción terapéutica útil. Esta medicación debe ser usada con precaución, sin olvidar que el uso prolongado de los inhibidores de ciclooxigenasa-2 se ha vinculado con un mayor riesgo de infartos de miocardio y de enfermedad cerebrovascular. El verapamilo es otra opción a ser considerada en pacientes intolerantes a la indometacina.

Cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo

La cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo es una cefalea primaria rara, que fue por primera vez descrita por Sjaastad y colaboradores en 1978. Se caracteriza por ser una cefalea de localización orbitaria o temporal, de moderada intensidad, de características punzantes o pulsátiles y se acompaña de inyección conjuntival y lagrimeo ipsilateral. Dado que existen pacientes que presentan otros síntomas autonómicos diversos a la inyección conjuntival y el lagrimeo, la comisión de la Sociedad Internacional de Cefaleas consideró que la clasificación del síndrome de cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo puede ser un subconjunto de cefalea neuralgiforme unilateral con síntomas autonómicos. De entre todas las cefaleas trigémino autonómicas, esta cefalea

es la de menor duración con ataques entre 5 s y 240 s y la de mayor frecuencia con hasta 200 ataques al día. Debido a que se trata de una cefalea extremadamente rara, se desconoce con exactitud su prevalencia. Afecta de forma ligeramente superior al sexo masculino que al femenino con una proporción de 1,5:1, el inicio de los síntomas se sitúa en torno a los 50 años. La cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo se distribuye de forma bimodal durante el día en dos picos: en la mañana y en la tarde. Los ataques nocturnos son sumamente raros. Los ataques de cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo pueden ser precipitados al tocarse la cara o el cuero cabelludo en acciones cotidianas como lavarse los dientes, afeitarse, estornudar, sonarse la nariz, entre otras.

Si bien la mayoría de ataques de cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo son desencadenados, una minoría puede presentar exclusivamente ataques espontáneos. La cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo carece de periodo refractario; esta cualidad ayuda a diferenciarlo de la neuralgia del trigémino. La mayoría de casos de cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo son idiopáticos, aunque están descritos en la literatura casos sintomáticos en relación con lesiones en la fosa posterior y en la glándula pituitaria.

El diagnóstico de la cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo es clínico.

Criterios diagnósticos. Clasificación Internacional de las cefaleas II

1. Al menos 20 ataques que cumplan los criterios 2 al 4.
2. Ataques de dolor severo unilateral, orbitario, supraorbitario o temporal, de carácter punzantes o pulsátil y de 5 s a 240 s de duración.
3. El dolor se acompaña de inyección conjuntival y lagrimeo ipsilaterales.
4. Los ataques tienen una frecuencia de tres a 200 al día.
5. No atribuibles a otra alteración.

Tradicionalmente se ha considerado que la cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo es refractario a los tratamientos, sin embargo, se ha comunicado la eficacia de fármacos como: lamotrigina, carbamazepina, gabapentina y topiramato. Así mismo se ha comunicado la eficacia de la lidocaína intravenosa para abortar transitoriamente los ataques de cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo. También el bloqueo del nervio occipital mayor tiene una acción terapéutica probablemente a través de una función neuromodulador, ya sea actuando en el complejo trigémino-cervical o de forma centralizada. Algunos autores recomiendan realizar un ensayo terapéutico con indometacina y oxígeno a alto flujo, ya que la ausencia de respuesta puede ayudar a confirmar un cefalea neuralgiforme unilateral con inyección conjuntival y lagrimeo, descartando otro tipo de cefaleas trigémino autonómicas.

Hemorragia subaracnoidea

Es un cuadro muy agudo e incapacitante, cuya cefalea involucra toda la cabeza y el cuello, se irradia a la espalda y se acompaña de toma más o menos intensa de la conciencia. La cefalea permanece durante días, para luego disminuir progresivamente en intensidad hasta desaparecer.

Meningoencefalitis

La cefalea es un síntoma de aparición temprana en la evolución de la meningoencefalitis, y al igual que en la hemorragia subaracnoidea, en ocasiones llega a ser muy intensa. Se acompaña de vómitos, signos de irritación meníngea y toma del sensorio de mayor o menor intensidad.

La instalación menos aguda de la cefalea y los signos de infección, generalmente permiten diferenciar una meningoencefalitis de una hemorragia subaracnoidea.

Hipertensión intracraneal

En sus inicios esta cefalea es moderada y gana paulatinamente en intensidad a través de un periodo que oscila entre semanas y meses. Se ve agravada por factores tales como la posición de la cabeza hacia abajo, constipación, tos, entre otros, los que aumentan la presión intracraneal.

La cefalea es constante en su localización y según el tiempo de evolución, la masa intracraneal que crece es capaz de provocar otros síntomas y signos neurológicos: vértigos, dificultad en la ideación, cambios en la personalidad, desviación de la comisura labial o anormalidad en los reflejos, entre otros.

Hipertensión arterial

A pesar de que los hipertensos pueden padecer una cefalea migrañosa o de tipo tensional como cualquier otra persona, en ocasiones es consecuencia de la hipertensión arterial, y en este caso suele ser de presentación matinal o de madrugada y despertar al paciente, disminuir después que este se levanta y desaparecer a media mañana.

La cefalea tiene carácter generalizado o, por el contrario, está localizada a la región frontal u occipital; su instalación casi siempre es lenta y progresiva, aunque a veces es de tipo paroxístico y debe hacer valorar la posibilidad de un accidente vascular encefálico hemorrágico. Se hace menos frecuente cuando se logra disminuir las cifras tensionales a límites lo más cercano a lo normal.

Cefalea por hipotensión del líquido cefalorraquídeo

Ocurre cuando el líquido cefalorraquídeo disminuye por debajo del 10 % de su volumen total (150 mL aproximadamente) y desaparece al normalizarse la presión de este. Se presenta de forma esporádica, es de localización frontal y menos frecuente suboccipital; su intensidad es moderada y se acompaña de sudoración, palidez, náuseas y vómitos. Se alivia con maniobras que aumentan la presión intracraneal, como la tos, el estornudo, la defecación, entre otras.

Es común observar esta cefalea secundaria a la punción lumbar, cuando no fueron tomadas las medidas profilácticas pertinentes o cuando se administran soluciones intravenosas hipertónicas, pues el abuso de tales preparados aumenta la presión osmótica de la sangre, cuyo exceso impide la formación del líquido cefalorraquídeo.

También ocurre secundariamente a pérdidas de líquido cefalorraquídeo por fracturas craneoespinales, estados toxinfecciosos como la fiebre tifoidea o la uremia, estados de deshidratación, hipertensión arterial súbita, hipoglucemia, entre otros.

Cefalea postraumática crónica

Es un tipo de cefalea que tiene el antecedente obligado de un traumatismo craneoencefálico y que aparece tras un periodo de tiempo variable, que va desde dos meses hasta dos años.

Muchas veces ocurre por tracción o tironeamiento de las estructuras sensibles al dolor por una brida meníngea; otras, por mecanismos semejantes a los de la cefalea tensional o a la de origen vascular.

Cefalea epiléptica

Predomina de manera fundamental en la infancia y adolescencia, no muestra predilección por ningún sexo y es de aparición irregular. Es una cefalea paroxística, que se acompaña de cambios

en la electroencefalografía de tipo epiléptico, que aumenta progresivamente de intensidad y llega a su clímax en poco tiempo; puede durar varias horas y terminar de forma brusca, igual que comenzó.

En ocasiones el dolor adopta la forma de hemicránea y se acompaña de náuseas y vómitos, por lo que es necesario en estos casos diferenciarlo de un ataque de jaqueca. Esta cefalea también se manifiesta después de una crisis o estado de mal epiléptico.

Otras causas de cefalea

Los procesos antes mencionados son los de mayor connotación como causas de cefalea, pero existen otros tipos etiológicos:

- Cefalea de causa ocular.
- Relacionada con alteraciones de las estructuras nasales o auditivas.
- De causa dentaria.
- Relacionada con neuralgia de pares craneales.
- En la evolución de una artritis temporomaxilar.

Diagnóstico y exámenes complementarios

La clave para el diagnóstico de una cefalea está en los datos obtenidos con la historia clínica, ya que esta aporta elementos tales como evolución, duración, localización, factores que la exacerban o disminuyen, intensidad, entre otros.

El examen físico es normal en la mayoría de los casos al comienzo del síndrome, pero suele proporcionar información importante en los casos graves.

Exámenes de laboratorio

Los datos suministrados por la historia clínica orientan hacia qué exámenes complementarios se deben realizar. Se indican buscando alteraciones en los valores hematológicos, como poliglobulia, serología positiva, urea y creatinina elevados, eritrosedimentación acelerada, trastornos en el líquido cefalorraquídeo (presión y componentes), y todos los que se consideren necesarios según la sospecha etiológica.

Exámenes imagenológicos

Deben realizarse estudios radiológicos de cráneo en tres posiciones (anteroposterior, lateral y Towne), así como de la columna cervical, también en tres posiciones (anteroposterior, lateral y oblicuas). En ambos estudios se buscan alteraciones en la configuración del cráneo o de la columna, y la presencia de signos radiológicos de hipertensión intracraneal, lesión de la silla turca o lesiones destructivas óseas únicas o múltiples.

La tomografía axial computarizada contrastada es un medio muy importante para la identificación de lesiones que causan cefalea, como las capaces de provocar un conflicto de espacio (tumores, hematomas y abscesos), hidrocefalia, edema cerebral y algunas malformaciones vasculares arteriovenosas o aneurismáticas.

Tratamiento

La conducta que se debe seguir para aliviar una cefalea es variable, ya que las causas que la provocan son múltiples. Así, la cefalea desaparece cuando se impone tratamiento específico a una sinusitis, a un trastorno de refracción o a un glaucoma, o cuando se resuelve un problema auditivo.

Cuando se está frente a un conflicto de espacio consecutivo a un tumor cerebral, absceso o un hematoma subdural, el tratamiento es quirúrgico.

Si se trata de una meningoencefalitis bacteriana, la antibioticoterapia contra el germen causal se impone, y si en el cuadro clínico hay síntomas importantes dependientes del edema cerebral, este debe ser tratado. El uso de analgésicos y de los antinflamatorios no esteroideos no está contraindicado.

En el caso de una hemorragia subaracnoidea, además del tratamiento específico de la afección, es necesario utilizar analgésicos y sedantes en dosis generosas si el caso lo requiere. Se utiliza el maleato de proclorperazine (campazine), 10 mg intravenoso lento, que ha demostrado gran efectividad en el alivio de la cefalea; también se emplea con buenos resultados la clorpromazina en dosis de 12,5 mg intravenoso lento, que se puede repetir dos veces con intervalo de 20 min, sin sobrepasar como dosis total 37,5 mg; no se debe olvidar que tanto la proclorperazine como la clorpromazina son derivados de las fenotiazinas y tienen como efectos colaterales somnolencia, distonía e hipotensión arterial.

Otro medicamento es la metoclopramida, sola o en combinación con la dihidroergotamina, en dosis de 10 mg la primera y 1 mg la segunda, por vía intravenosa lenta.

Si la cefalea es rebelde a los medicamentos antes mencionados, no se duda en emplear los narcóticos, ya sea el tartrato de butorfenol (stadol), 2 mg por vía intramuscular, o la combinación de meperidina, 50 mg, y pamoato de hidroxyzine (vistaril), 100 mg por vía intramuscular.

El ketoralaco de trometamina (toradol), antinflamatorios no esteroideos de uso parenteral, ha demostrado ser eficaz en dosis de 60 mg por vía intramuscular, igual que el antimigrañoso succinato de sumatriptán, que con 6 mg por vía subcutánea es capaz, en el 70 % de los casos, de disminuir o desaparecer el dolor de cabeza.

En la cefalea secundaria a hipotensión del líquido cefalorraquídeo, lo mejor es la prevención utilizando para esto todas las medidas indispensables, tales como el uso de trocar fino y hacer adoptar al paciente la posición supina y sin almohadas, por lo menos 8 h después de la punción lumbar. Si llega a provocar la cefalea, se mantiene al paciente en decúbito supino y se indica aspirina 500 mg cuatro veces al día. Puede utilizarse la dipirona, o los esteroides, 15 mg a 20 mg por día. La reposición del líquido cefalorraquídeo perdido mediante la administración de solución salina fisiológica intratecal, solo se realiza en casos excepcionales.

Si se trata de una arteritis temporal, el tratamiento con corticosteroides está indicado en dosis de 40 mg a 60 mg diarios, con lo que se logra un efecto positivo en la evolución de la enfermedad. Los antinflamatorios no esteroideos también han demostrado ser eficaces para mejorar los síntomas, aunque a diferencia de los corticoides no lo son para reducir el riesgo potencial de la ceguera.

En la cefalea de tipo tensional, los dos medicamentos que mejores resultados han mostrado son la amitriptilina y el doxepín (sinequán), administrados una vez al día, preferiblemente antes de dormir, ya que ambos, como efectos colaterales, provocan somnolencia, además de sequedad en la boca, constipación y aumento de peso. Las dosis oscilan entre 25 mg a 75 mg diarios por vía oral. Además, se utilizan relajantes, calor local y fisioterapia encaminada a fortalecer la musculatura cervical.

En cuanto a la cefalea agrupada o arracimada, se deben tener en cuenta tres aspectos en el tratamiento:

- Medidas generales.
- Tratamiento preventivo de la crisis.
- Tratamiento abortivo de la crisis.

Medidas generales

Están encaminadas a instruir al paciente acerca de su enfermedad y a conocer el horario preferente de los ataques, así como la importancia de suprimir la ingestión de alcohol.

Tratamiento preventivo de la crisis

Existen cuatro medicamentos que han demostrado efectividad en la prevención del ataque de cefalea arracimada:

– Metisergida (lysenil o desenil), en dosis de 4 mg/día a 12 mg/día.
– Verapamilo, en dosis de 240 mg/día a 600 mg/día.
– Carbonato de litio, en dosis de 600 mg/día a 1 200 mg/día.
– Prednisona, en dosis de 15 mg/día a 60 mg/día.

No se debe olvidar que los medicamentos antes mencionados tienen efectos colaterales indeseables que es necesario conocer; así, la metisergida es capaz de provocar fibrosis retroperitoneal, pleuropulmonar o cardiaca cuando se usa de forma prolongada, por lo que hay que suspender su administración cada seis meses. También debe suprimirse en caso de aparecer vasoconstricción periférica, claudicación intermitente o *angor pectoris*, una valvulopatía o alguna enfermedad del colágeno.

En lo referente al verapamilo, hay que recordar que cuando la dosis empleada sea mayor que 400 mg/día, deben indicarse electrocardiogramas periódicos, para determinar los efectos del medicamento en la conducción auriculoventricular o para detectar alguna otra afectación del músculo cardiaco.

La dosis inicial de esteroides se mantiene durante una semana y posteriormente se va disminuyendo de forma escalonada. Entre sus efectos colaterales indeseables están el insomnio, retención de líquido, mala distribución de la grasa corporal, gastritis medicamentosa, sangramiento digestivo, cambios en el carácter, entre otros.

También se debe conocer que las sales de litio están contraindicadas cuando hay trastornos electrolíticos o cuando es necesaria la restricción del sodio o se impone el uso de una terapia diurética. En esta última situación la intoxicación por litio aparece con facilidad debido al incremento de la reabsorción tubular del medicamento; se provocan entonces síntomas que van desde el temblor hasta las convulsiones.

Entre los síntomas colaterales indeseables de las sales de litio están los dependientes del tubo digestivo, como son las náuseas, malestar abdominal y diarreas. Estas alteraciones suelen desaparecer cuando las dosis de administración del medicamento son espaciadas.

Tratamiento abortivo de la crisis

Hay tres medicamentos que han mostrado verdadera efectividad para hacer abortar una crisis de cefalea agrupada:
– Oxigenoterapia.
– Derivados del ergot.
– Succinato de sumatriptán.

El oxígeno debe ser administrado al 100 % mediante una máscara, a 8 L/min o 10 L/min por espacio de unos 15 min, cuando se inicia el ataque.

Los derivados del ergot (ergofeína: tabletas con 1 mg de ergotamina y 100 mg de cafeína), se toman preferentemente por vía sublingual, hasta cuatro tabletas al día. Entre sus efectos colaterales indeseables están las náuseas y el mal gusto en la boca, así como los calambres en los miembros inferiores. El medicamento está contraindicado en pacientes hipertensos o que padezcan de una cardiopatía isquémica. La dihidroergotamina se presenta en ámpulas de 1 mg, intramuscular o intravenoso, que pueden repetirse en 1 h. No deben inyectarse más de 6 mg en la semana.

El sumatriptán, administrado por vía oral en dosis de 100 mg o en dosis de 6 mg por vía subcutánea, es capaz de hacer abortar el ataque en menos de 15 min. Dentro de sus efectos colaterales indeseables se encuentra la sensación de calor, tirantez u hormigueo, generalmente localizados en la parte anterosuperior del tórax, porción anterior del cuello y cara. Al igual que la ergotamina, está contraindicado en los pacientes hipertensos o portadores de una cardiopatía isquémica.

En el caso de la cefalea migrañosa, el tratamiento también se divide en preventivo y abortivo del ataque.

Tratamiento preventivo del ataque migrañoso

En este se incluyen medidas higienodietéticas encaminadas a disminuir o abolir la ingestión de alimentos como queso, yogur, chocolate, vino rojo, tomate, entre otros, que son ricos en serotonina. También se debe evitar la ingestión de alcohol, ya que causa vasodilatación, y por igual causa el abuso de productos alimenticios que, como las carnes curadas (bacón y jamón), contengan nitrato de sodio para ser preservados. Los productos con cafeína, tiramina y feniletilamina (los dos últimos, aditivos químicos para algunos alimentos) deben ingerirse poco, ya que al actuar sobre las fibras simpáticas liberan adrenalina y noradrenalina, lo que causa inicialmente vasoconstricción seguida de un estado de vasodilatación de rebote, que es responsable del surgimiento de la cefalea.

Además, el tratamiento preventivo incluye el uso de medicamentos como la metisergida, los betabloqueadores, los antidepresivos y los anticálcicos.

La metisergida se inicia con dosis de 2 mg/día y se incrementa progresivamente hasta llegar de 8 mg/día a 12 mg/día. Sus efectos indeseables y contraindicaciones ya fueron explicados.

De los betabloqueadores existentes, el propranolol es el más usado, 80 mg/día a 160 mg/día, repartidos en tres o cuatro tomas. Se emplea también en tabletas de liberación lenta, en una dosis única diaria. Los efectos colaterales indeseables son fatiga, depresión, insomnio e impotencia sexual, y está contraindicado en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo aurículoventricular, insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva. Otro betabloqueador es el timolol, 10 mg, dos veces al día, que pueden aumentarse semanalmente hasta 30 mg diarios.

La amitriptilina se comienza con una tableta de 25 mg antes de dormir y se incrementa la dosificación de manera gradual hasta que aparezca sequedad de la boca. Otros efectos indeseables del medicamento son constipación y ganancia de peso. Está contraindicado en pacientes glaucomatosos, epilépticos, con arritmias cardiacas o con hipertrofia prostática.

El verapamilo se utiliza comenzando con 240 mg al día que se aumentan hasta 480 mg diarios. Se tolera bien y la constipación es su efecto adverso más común, aunque se han descritos casos de infertilidad en hombres. Está contraindicado en pacientes con bloqueos aurículoventricular y síndrome del seno enfermo, ya que enlentece la conducción auriculoventricular. Otras opciones son la cinarizina, 25 mg tres veces al día, y la flunarizina, 10 mg diarios en una sola dosis, ambas por vía oral.

Los medicamentos anteriores se pueden combinar y es una buena elección el propranolol con la amitriptilina. Debe tomarse mucha precaución cuando se combinen propranolol y metisergida, por la vasoconstricción periférica que ocurre, o propranolol con verapamilo, por la bradicardia que provocan.

Tratamiento abortivo del ataque migrañoso

Está encaminado a yugular la vasodilatación dolorosa de los vasos craneales.

Entre los medicamentos utilizados está la asociación de acetaminofén y codeína, en dosis de una tableta tres veces al día (cada tableta contiene 325 mg de acetaminofén y 50 mg de butalmital). Otro fármaco que ha mostrado utilidad es el florinal, combinación de aspirina (325 mg), butalmital (50 mg) y cafeína (50 mg), en igual dosis que el anterior. También se emplea ergotamina (ergofeína), que se administra en dosis de 1 mg a 2 mg al comienzo de la crisis, seguido de 2 mg al cabo de 1 h. No debe sobrepasarse de 6 mg como dosis total para un solo ataque.

Entre sus efectos colaterales indeseables están las náuseas, los vómitos, las mialgias y los episodios de dolor anginoso (vasoconstricción importante).

No siempre se logran los resultados deseados con el uso de medicamentos por vía oral, a causa de que durante un ataque de migraña no son raras la atonía, disminución en la absorción; esto se debe probablemente a una hiperactividad del sistema simpático secundaria al dolor. En ese caso se contrarresta esta situación añadiendo al tratamiento clorhidrato de metoclopramida, en dosis de 10 mg administrados 15 min antes de los otros medicamentos. Esta droga, además de antiemético y antinauseoso, también tiene efectos hiperquinéticos sobre el estómago.

Si la vía oral no es factible, se usan los medicamentos en forma de supositorios por vía rectal. El de indometacina, además de su efecto analgésico y antinflamatorio, posee también acción constrictora sobre las arterias intracraneales y extracraneales. La dosis es de un supositorio de 30 mg cada 30 min, sin sobrepasar un máximo de cuatro. Otro que se utiliza es el de ergotamina, que contiene 2 mg del medicamento; debe aplicarse medio supositorio cada media hora, sin sobrepasar de dos como dosis total.

La ergotamina es un fármaco de acción prolongada, cuyo efecto vasoconstrictor suele durar hasta tres días, por lo que no debe usarse con una frecuencia mayor de una vez por semana, ya que si se sobrepasa este límite, puede provocar un cuadro cefalálgico indistinguible de la cefalea migrañosa, el que es consecuencia de un fenómeno de vasodilatación por rebote.

La vía parenteral también se emplea en el tratamiento de la migraña y por esta se administra la ergotamina en forma de metanosulfonato de dihidroergotamina (ámpulas de 1 mg) para uso intramuscular, subcutánea o intravenosa.

El succinato de sumatriptán, reduce la intensidad o hace desaparecer el ataque migrañoso en el 70 % de los pacientes; no obstante, la duración de su acción medicamentosa es corta y en ocasiones el dolor reaparece pasadas 8 h a 12 h. En ese caso se repite la inyección o se administra ergotamina, que tiene un efecto constrictor prolongado.

El sumatriptán no debe ser usado antes de que transcurran 24 h de la última dosis de ergotamina y esta no debe ser empleada hasta pasadas 6 h de la última dosis de sumatriptán.

Otros medicamentos agonistas de los receptores 5HT 1B/1D, que tienen las mismas indicaciones y contraindicaciones que el sumatriptán (agonista 5HT1), son:

– Naratriptán: 1 mg a 2,5 mg con líquidos por vía oral, cada 4 h, con un máximo de 5 mg en 24 h. No usarlo más de cuatro veces al mes.
– Rizatriptán: 5 mg a 10 mg al inicio; puede repetirse a las 2 h, hasta un máximo de 30 mg en 24 h. Si el paciente utiliza un betabloqueador, hay que reducir la dosis a la mitad.
– Zolmitriptán: 1,25 mg a 2,5 mg, que de ser necesario se repite a las 2 h, hasta un máximo de 10 mg en 24 h.

Ninguno de estos medicamentos se recomienda emplearlos en los niños y están contraindicados en la cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, arritmias y en la migraña hemipléjica.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

102

Trastornos del movimiento

En los trastornos del movimiento se incluyen un grupo de afecciones en las que predominan las alteraciones en la forma y velocidad de los movimientos corporales. Esto puede ser la única manifestación clínica de una enfermedad, o formar parte de las manifestaciones neurológicas de otras más complejas.

Clínicamente se encuentran dos grandes grupos de trastornos del movimiento: los caracterizados por pobreza o lentitud de este (acinesia), que suelen acompañarse de aumento del tono muscular o rigidez (síndrome rígido-acinético), y los que se caracterizan por la presencia de movimientos anormales involuntarios (discinesias). En este último se encuentran: temblor, corea, balismo, atetosis, distonía, mioclonías, tics, esterotipias o acatisia, que se clasifican en dependencia de diversos factores, como la distribución, velocidad, amplitud, estereotipia, ritmicidad, capacidad de supresión por parte del paciente, relación con la postura, sueño o actividad, factores precipitantes o que la alivian, y otros síntomas asociados.

Síndromes parkinsonianos o rígido-acinéticos

El síndrome parkinsoniano se caracteriza desde el punto de vista clínico por la asociación de temblor, rigidez, acinesia-bradicinesia y pérdida de los reflejos posturales; el modelo más frecuente y principal de estos es la enfermedad de Parkinson idiopática, pero existen otras muchas causas de parkinsonismo.

Clasificación

Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos (modificada de Stern y Koller y Weiner y Lang):

1. Parkinsonismo idiopático o enfermedad de Parkinson.
2. Parkinsonismo secundario o sintomático:
   a) Inducido por tóxicos.
   b) Inducido por fármacos.
   c) Posencefalítico y posvacunal.
   d) Postraumático.
   e) Vascular.
   f) Hidrocefalia.
   g) Lesiones ocupantes de espacio (tumores, abscesos y hematomas subdurales).
   h) Trastornos metabólicos (enfermedad de Wilson, enfermedad de las paratiroides, entre otros).
   i) Enfermedad causada por priones.
3. Parkinsonismo asociado a enfermedades neurodegenerativas:
   a) Parálisis supranuclear progresiva.
   b) Atrofia multisistémica.
   c) Degeneración corticobasal gangliónica.
   d) Enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy.
   e) Complejo ELA-Parkinson-demencia de la isla de Guam.
   f) Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo.
   g) Enfermedad de Huntington (variante rígida de Westphal).
   h) Enfermedad de Hallervorden-Spatz.
   i) Enfermedad de Machado-Joseph.
   j) Atrofias palidales primarias.
   k) Parkinsonismo con amiotrofia.
   l) Distonía-parkinsonismo.
   m) Parkinsonismo con demencia de herencia autosómica dominante asociada a degeneración palidonígrica.
4. Otras:
   a) Síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia.
   b) Calcinosis estriopálido-dentada bilateral.
   c) Parkinsonismo psicógeno.

Enfermedad de Parkinson

Fisiopatología

En 1817, James Parkinson describió la enfermedad que luego llevaría su nombre, y a pesar de los adelantos en el conocimiento de su fisiopatología en los últimos años, su etiología sigue siendo un enigma.

El término enfermedad de Parkinson se utiliza para referirse a pacientes con parkinsonismo en cuya anatomía patológica aparece despigmentación y pérdida neuronal, con presencia de cuerpos de Lewy (cuerpos hialinos de inclusión en las células degeneradas de la sustancia *nigra*). Esta definición tiene un carácter clinicopatológico, pero carece de operatividad en la actividad clínica habitual.

En 1960, Ehringer y Hornykiewicz, en Viena, comprobaron en necropsias de pacientes parkinsonianos una degeneración celular en la sustancia *nigra* (parte compacta) y en el *striatum*, y pérdida del pigmento melánico en esas zonas con una severa deficiencia de dopamina.

Existe un tenor de aminas distribuidas fisiológicamente en el sistema nervioso central, y la degeneración de la sustancia *nigra* trae como consecuencia una reducción a nivel del *striatum* de la concentración de dopamina, así como de la actividad de sus enzimas de síntesis (dopa descarboxilasa y tirosín hidroxilasa) y de los marcadores específicos de los terminales presinápticos dopaminérgicos. Normalmente existe un equilibrio entre el sistema facilitador colinérgico, cuyo trasmisor es la acetilcolina, y el sistema inhibidor dopaminérgico, cuyo trasmisor es la dopamina. En la enfermedad de Parkinson, al reducirse la concentración de la dopamina, ocurre una disminución de su efecto inhibidor; esto

es la causa de algunas de las características sintomatológicas del parkinsonismo. Se reconocen diversos tipos de receptores dopaminérgicos, D1 a D5; los receptores D1 y D2 se encuentran en el *striatum* y su estado depende del estadio de la enfermedad y de la administración de L-dopa o un antagonista dopaminérgico; el resto de los receptores, desde D3 hasta D5 están mayoritariamente en la porción extraestriatal, por lo que parece lógico pensar que no desempeñan una función clave en el control motor extrapiramidal.

Las anomalías bioquímicas encontradas en los diferentes sistemas son:

- Sistema colinérgico: la actividad de la enzima que regula la síntesis de acetilcolina (colino acetil transferasa) se conserva en el *striatum* de los pacientes con enfermedad de Parkinson, y se ha demostrado un aumento de la actividad colinérgica como reflejo de la pérdida del tono inhibidor dopaminérgico.
- Sistema noradrenérgico: se encuentra degeneración del *locus ceruleus*, aunque menos que en la sustancia *nigra*, reducción de la concentración de adrenalina y noradrenalina, de sus metabolitos, de la enzima responsable de su síntesis y de los receptores adrenérgicos alfa-2; los receptores beta-2 se conservan y es posible que esto justifique en parte la depresión, alteración de la atención y deterioro mental.
- Sistema serotoninérgico: la información, debido a la creciente complejidad del sistema, es escasa y parcial, aunque se han encontrado reducciones en los niveles de serotonina y su principal metabolito (5-hidroxindolacético) en áreas tales como la corteza, hipotálamo y ganglios basales.

La causa que induce a la muerte neuronal es desconocida; estudios en pacientes homocigotos muestran una función genética limitada, aunque hay casos en los que se ha podido comprobar una trasmisión autosómica dominante; se han descrito, por otro lado, alteraciones que sugieren la existencia de una alteración del genoma mitocondrial y hallazgos en animales de experimentación han llevado a plantear la hipótesis de que determinadas toxinas ambientales o de producción endógena, pueden ser la causa de la enfermedad; otros plantean la relación con el fenómeno de hiperoxidación, aunque no está claro si es causa o consecuencia de la muerte neuronal.

Cuadro clínico

La enfermedad tiene un comienzo insidioso y una progresión lenta; la edad media de inicio es entre los 40 y 70 años, la fatigabilidad y depresión muchas veces preceden a los síntomas motores y el temblor es el síntoma inicial más frecuente; otras veces los pacientes refieren dificultad para realizar tareas finas habituales, lo que describen como "incoordinación", y les resulta trabajoso abrocharse los botones o atarse los zapatos; el comienzo de los síntomas suele ser asimétrico, y esto es tan característico que ha sido propuesto como de mucha importancia.

El temblor es de reposo, a 4 Hz o 6 Hz, y ocurre en el 70 % de los casos; es fundamentalmente distal y se localiza sobre todo en los brazos; con menor frecuencia afecta los labios, mandíbula, lengua, pierna y rara vez la cabeza; desaparece durante unos segundos con el movimiento para reaparecer cuando el miembro vuelve al reposo. En los dedos de las manos toma un aspecto clásico, como en "cuenta moneda"; aumenta con las emociones y desaparece con el sueño, y por lo general cuando la enfermedad avanza. Este temblor se debe a una contracción alternante de músculos agonistas y antagonistas.

La rigidez es la resistencia al desplazamiento pasivo de las articulaciones, se caracteriza por ser uniforme, y es más intensa y comienza en la musculatura axial y proximal (cuello, hombros y caderas); finalmente se extiende a todos los músculos del cuerpo, es más fuerte en los músculos flexores que en los extensores, y contribuye a la típica postura de flexión (Fig. 102.1). Se explora realizando el desplazamiento lento de la articulación, que permite percibir el "fenómeno de la rueda dentada" o signo de Negro, que se puede observar incluso antes de que aparezca el temblor. En algunas series la reportan en más del 90 % de los casos. La acinesia se manifiesta de diferente manera en dependencia de la musculatura o zona del cuerpo afectada:

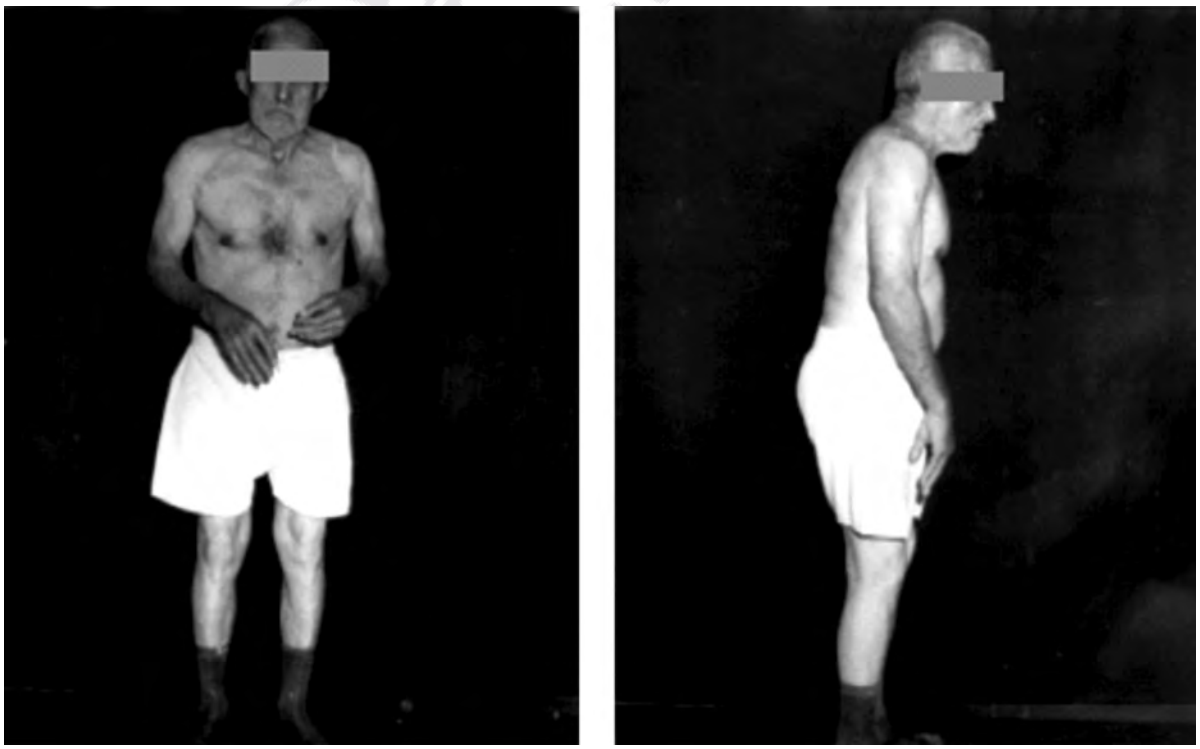


Fig. 102.1. Actitud típica del paciente con una enfermedad de Parkinson. Se nota la facies inexpresiva característica de la enfermedad.

– En la cabeza sus manifestaciones son: facies hipomímica (cuajada y careta), disminución del parpadeo, que se encuentra entre 5/min y 10/min (normal de 15/min a 20/min), voz monótona, de bajo volumen, la dicción más lenta al final de la frase, sialorrea (se ha pensado en una producción aumentada de saliva, pero el verdadero problema es la imposibilidad de tragar la cantidad normal de esta), dificultad para mover los ojos (se mueven a saltos) y en estadios avanzados, disfagia.
– En los brazos se manifiesta por la presencia de micrografía, pérdida de la destreza manual y del braceo al andar.
– En las piernas y tronco, por marcha a pequeños pasos, dificultad para levantarse del asiento y darse la vuelta en la cama.

La inestabilidad postural es el signo más incapacitante para la vida del paciente, el de peor respuesta al tratamiento y el último en aparecer; es multifactorial, se relaciona con la alteración en los reflejos de enderezamiento, acinesia y rigidez; se explora con la prueba del "empujón", en la que el paciente se mantiene de pie, el explorador se coloca detrás del paciente, le coge por los hombros y lo impulsa bruscamente hacia atrás; cuando hay alteración, el paciente da más de dos pasos hacia atrás antes de recuperar su estabilidad, y los más afectados caen al suelo, sin realizar movimiento compensatorio con los brazos, a menos que el explorador lo impida. La marcha a pequeños pasos aparece en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que su surgimiento aislado al inicio hace improbable el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Primeramente hay dificultad para andar deprisa; después de establecida la dificultad en la marcha, la hay en iniciarla; los pies pueden marcar el paso, pero sin desplazamiento; aparece la "festinación", que consiste en andar a pasos cortos y rápidos, de forma incontrolada.

En la enfermedad de Parkinson aparecen otras manifestaciones no motoras, como pensamiento lento aunque con respuesta correcta (bradifrenia); depresión, que está presente en el 40 % de estos; ansiedad; disminución del porcentaje de sueño con frecuente despertar, y demencia de tipo subcortical que aparece en etapa tardía en el 30 % de los casos. No hay alteración de los nervios periféricos, pero se quejan de dolor, entumecimiento y hormigueos. Hay estreñimiento, que es severo y de difícil tratamiento; también son comunes las alteraciones urinarias y sexuales, generalmente de grado leve, por lo que la severidad de estas al comienzo de la enfermedad hace improbable el diagnóstico. Además, aparece pérdida de peso, disminución de la masa ósea, dermatitis seborreica con enrojecimiento de la cara y descamación de la piel.

Las técnicas de neuroimagen principales para el estudio de estos pacientes son la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear. La resonancia magnética nuclear ha supuesto un claro avance sobre la tomografía axial computarizada; de todas formas los hallazgos más comunes (disminución de la anchura de la *pars* compacta, contenido de la sustancia *nigra* hipointenso y otros) son inespecíficos. Es importante señalar la función cada vez más relevante de la espectroscopia por resonancia magnética, aunque aún sus resultados son limitados. Las técnicas de neuroimagen son importantes para planificar la cirugía, así como para el seguimiento evolutivo después de esta.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es clínico, lo que provoca cierta incertidumbre; exploraciones como la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computadorizada por emisión de fotón único, solo se usan para la investigación, dada su escasa fiabilidad y alto costo. Así, solamente 65 % o 75 % de los casos diagnosticados en vida cumplen criterios anatomopatológicos de enfermedad de Parkinson; el resto corresponde a otras enfermedades degenerativas con compromiso del haz nigroestriado. Se considera que un paciente padece enfermedad de Parkinson si cumple estos criterios:

– Temblor, rigidez, bradicinesia (por lo menos dos de los tres signos cardinales), como mínimo durante un año (no se considera la inestabilidad postural, ya que se asocia con frecuencia a parkinsonismos secundarios).
– Respuesta al tratamiento con L-dopa (dosis de al menos 1 000 mg/día durante un mes).
– Ausencia de signos denominados "atípicos" para el diagnóstico (piramidalismo, parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos y de la motoneurona, demencia precoz, entre otros).

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson idiopática

– Parkinsonismos juvenil: Hallervorden-Spatz y Huntington.
– Parkinsonismos de reciente comienzo y evolución rápidamente progresiva: fármacos, hematoma subdural bilateral.
– Parkinsonismos muy asimétrico: degeneración cortico basal, tumores cerebrales, hemiparkinsonismo-hemiatrofia.
– Parkinsonismos con comienzo simétrico: atrofia multisistema, parkinsonismo vascular e hidrocefalia.
– Parkinsonismos no tembloroso: parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema, parkinsonismo vascular e hidrocefalia.
– Parkinsonismos con mioclonias: degeneración cortico basal, atrofia multisitémica, Creutzfeld-Jakob.
– Parkinsonismos con inestabilidad postural: parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema e hidrocefalia.
– Parkinsonismos con ataxia: atrofia multisistema.
– Parkinsonismos con piramidalismo: atrofia multisistema, degeneración cortico basal, parkinsonismo vascular e hidrocefalia.
– Parkinsonismos con demencia: enfermedad de cuerpo de Lewis difusos, Alzheimer, Creutzfeld-jakob, parálisis supranuclear progresiva y demencia multinfarto.
– Parkinsonismos con alteraciones oculomotoras: parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema y degeneración cortico basal.
– Parkinsonismos con disautonomía: atrofia multisistema.

Los parkinsonismos distintos a la enfermedad de Parkinson son frecuentes, pero la carencia de marcadores biológicos, la presencia de evoluciones atípicas de la enfermedad y la ausencia de algunos de los signos cardinales son aspectos que causan mayor dificultad diagnóstica.

La parálisis supranuclear progresiva se distingue de la enfermedad de Parkinson por la aparición precoz de inestabilidad y dificultad para la marcha, una mala respuesta al uso de L-dopa, ausencia de temblor, y las características alteraciones oculares pueden ser tardías o no aparecer nunca.

La atrofia multisistema se diferencia de la enfermedad de Parkinson por una aparición precoz de trastornos autonómicos severos, alteraciones de la marcha y signos cerebelosos.

Se debe pensar en la enfermedad de los cuerpos de Lewy difusos, cuando hay signos precoces de demencia, aparición de alucinaciones visuales en pacientes no tratados, fluctuaciones cognitivas y ausencia de temblor con predominio de la bradicinesia. De todas formas, el único diagnóstico de certeza en vida es la biopsia cerebral.

Muchos autores consideran al parkinsonismo vascular equivalente al "parkinsonismo de la mitad inferior del cuerpo"; aquí no hay alteración de los miembros superiores y presentan marcha a pequeños pasos, titubeo y una respuesta mala (o no respuesta) a la levodopa; además, en la resonancia magnética nuclear aparecen alteraciones típicas en la sustancia blanca.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Evolución y pronóstico

La enfermedad de Parkinson tiene una evolución progresiva, que no es igual de un paciente a otro y que ha variado con el uso de la levodopa. En la época previa a la levodopa, Hoehn y Yahr establecieron cinco estadios evolutivos que aún siguen vigentes. En la actualidad, la enfermedad aumentó la duración media entre tres y cinco años, la mortalidad disminuyó comparado con la era prelevodopa, y además, es grande la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes:

– Estadio 1: síntomas unilaterales.
– Estadio 2: síntomas bilaterales, generalmente asimétricos y sin alteraciones del equilibrio.
– Estadio 3: incluyen alteraciones del equilibrio-inestabilidad postural, aunque el paciente es aún independiente para sus tareas cotidianas.
– Estadio 4: el paciente requiere ayuda para sus actividades de la vida (comer, vestir, asearse y caminar), aunque aún es capaz de mantenerse en pie con ayuda.
– Estadio 5: el paciente es dependiente para todo de los demás, y está confinado a una silla de ruedas o a la cama.

Tratamiento

La terapéutica inicial de la enfermedad de Parkinson debe tener en cuenta estos objetivos: mejorar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y prevenir la aparición de complicaciones a corto y largo plazo.

Tratamiento médico

– Levodopa: medidas encaminadas a mejorar la biodisponibilidad:
  • Dieta (redistribución proteica).
  • Mejorar la evacuación gástrica y la absorción intestinal.
  • Inhibidores del catabolismo de la dopamina.
  • Inhibidores de la monoaminoxidasa-B.
  • Selegilina.
  • Lazabemida.
  • Inhibidores de la catecol-o-metil transferasa.
  • Tolcapone.
  • Entacapone.
  • Nitecapone.
– Agonistas dopaminérgicos:
  • Bromocriptina.
  • Pergolide.
  • Lisuride.
  • Ropinirol.
  • Otros.
– Anticolinérgicos (trihexifenidil, biperideno, entre otros).
– Amantadina.
– Otras medidas terapéuticas ("vacaciones" de levodopa, fisioterapia y rehabilitación).

Levodopa

Los preparados de levodopa son todavía en la actualidad los medicamentos más efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; la aparición de efectos secundarios (náuseas, vómitos, arritmias, hipotensión, entre otros), constituyó una limitante inicial en su uso, pero esto se fue solventado con la síntesis de inhibidores extracerebrales de la dopa-descarboxilasa: la bencerazida y la carbidopa. La levodopa, actualmente, siempre se utiliza unida a un inhibidor de la dopadescarboxilasa para disminuir los efectos adversos y aumentar su efectividad.

Los preparados disponibles son:

– Sinemet plus (25/100): 25 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa.
– Sinemet (25/250): 25 mg de carbidopa y 250 mg de levodopa.
– Madopar (50/200): 50 mg de bencerazida y 200 mg de levodopa.

Las preparaciones de liberación retardada tienen las mismas combinaciones: sinemet plus retard (25/100); sinemet retard (50/200) y levodopa (tabletas de 500 mg).

Al inicio del tratamiento, las combinaciones con proporción de 4:1 pueden ofrecer mejor tolerancia y mayor facilidad en la titulación de la dosis. El tratamiento se inicia con dosis bajas y se aumentan gradualmente de acuerdo con las necesidades del paciente (la absorción del medicamento se dificulta con la presencia de proteínas en la comida). Tanto las preparaciones estándar como las de liberación retardada, son apropiadas para comenzar. La mayoría de los pacientes son controlados con dosis entre 300 mg/día y 750 mg/día de levodopa, repartidas en dos tomas para los preparados de liberación retardada, y tres para los estándares. Las tabletas de liberación retardada no deben romperse porque esto altera sus propiedades, por lo que el aumento de dosis en esta presentación debe realizarse mediante incrementos de una tableta entera. La levodopa tiene un efecto acumulativo responsable de la respuesta de larga duración e incluso de la persistencia del efecto varios días después que el tratamiento sea descontinuado (la vida media de la levodopa es corta).

Conviene recordar que la dosis mínima es la mejor y que se debe hacer un aumento progresivo de esta para evitar los efectos secundarios. La hipotensión ortostática sintomática ocurre de forma poco frecuente en las fases precoces de la enfermedad y su presencia puede sugerir que se trate de una atrofia multisistémica. Los trastornos siquiátricos comienzan, en general, por una alteración de los patrones del sueño asociada a pesadillas y terrores nocturnos, seguida de alucinaciones recurrentes de tipo, generalmente visual, hasta llegar en ocasiones a graves estados de sicosis paranoide, pero estos son poco frecuentes al comienzo del tratamiento y se logran controlar con la disminución de la dosis. En algunos pacientes esta complicación constituye un verdadero efecto dosis-limitante.

De manera aproximada el 90 % de los pacientes diagnosticados responden espectacularmente al tratamiento con levodopa y la mitad de estos desarrollan complicaciones entre los tres y siete años de iniciado. Los problemas que más importancia tienen son la aparición de fluctuaciones en la movilidad a lo largo del día en relación con la dosis de levodopa, de movimientos anormales y complicaciones siquiátricas en menor porcentaje; una proporción aún menor sufre una disminución progresiva de la eficacia y respuesta terapéutica a la levodopa.

La más común de las fluctuaciones motoras de la terapia crónica con levodopa. es "el deterioro o terminación de dosis" (*wearing off*), que se trata reduciendo el intervalo entre las tomas, pero manteniendo la dosis total de levodopa. Otra fluctuación molesta para el paciente son las disquinesias, movimientos coreicos o distónicos que afectan las extremidades, la cara y el tronco. Estas disquinesias de dosis "pico" ocurren 1,5 h a 2 h después de cada toma y se tratan disminuyendo la dosis de levodopa y usando agonistas dopaminérgicos para mantener un adecuado control de la enfermedad.

Problemático y difícil de controlar es el efecto *on-off*, que se caracteriza por oscilaciones súbitas impredecibles y dramáticas de tipo motor, que se acompañan de episodios de inmovilidad total y a veces caídas al suelo. Estas fluctuaciones son difíciles de tratar, pero pueden disminuir con la adición de un agonista dopaminérgico o a veces administrando sinemet en forma más frecuente, o ensayando preparados de liberación retardada.

También se ha probado dar un breve periodo de descanso o "vacaciones" de la levodopa por algunos días, para que desaparezcan así el fenómeno *on-off,* la pérdida de eficacia de la droga y las disquinesias, y luego se va reiniciando otra vez en forma lenta. Sin embargo, esto no es aconsejable porque implica gra-

ves riesgos de tromboflebitis, embolismo pulmonar, infecciones respiratorias, hipertermia, cuadros confusionales e incluso síndrome neuroléptico maligno. Solo debe realizarse en casos muy seleccionados con mala respuesta a otras terapéuticas.

La mejoría de la evacuación gástrica, por ejemplo, con cisapride, disminuye el metabolismo de la levodopa en el estómago por la dopa-descarboxilasa presente en la mucosa gástrica, lo que aumenta la biodisponibilidad del medicamento y mejora las fluctuaciones. Los fármacos deben de ingerirse fuera de las comidas, sobre todo si tienen proteínas, porque los aminoácidos dificultan su absorción.

Inhibidores del catabolismo de la levodopa o dopamina

La monoaminoxidasa-B es una de las dos vías del catabolismo de la dopamina. Al disminuir el catabolismo y la recaptación de dopamina, se incrementan los niveles de esta en el espacio sináptico. Cuando se administra, es necesario reducir la cantidad de levodopa para que así no aumenten o aparezcan las disquinesias. La dosis estándar es de 5 mg dos veces al día, por la mañana y medio día, ya que la última toma, administrada más tarde, suele causar insomnio.

La catecol-o-metil transferasa constituye la segunda vía metabólica de la dopamina, y con el uso de inhibidores de esta enzima se inhibe la degradación de la dopamina y aumenta su biodisponibilidad. Estos preparados (tolcapone, entacapone y nitecapone), cuyos resultados son alentadores, disminuyen el tiempo *off* de las fluctuaciones motoras.

Agonistas dopaminérgicos

- Bromocriptina: alcaloide ergótico productor de estimulación prolongada de los receptores dopaminérgicos, tiene acción sobre los receptores D2 y es agonista de forma parcial sobre los D1. La dosis inicial es de 1,25 mg en la noche, la que se aumenta de 1,25 mg hasta 7,5 mg diarios; según la respuesta, se incrementa gradualmente cada 15 o 20 días hasta llegar a 30 mg diarios.
- Pergolide: agonista con afinidad por los receptores D1, D2 y D3. Tiene mayor capacidad de inducir trastornos siquiátricos como efectos adversos porque también tiene afinidad por receptores D3. Se comienza con 0,05 mg que se aumentan lentamente hasta 1 mg a 3 mg diarios en tres tomas.
- Lisuride: estimula de manera fundamental los receptores dopaminérgicos possinápticos D2, y los efectos secundarios son comunes a los encontrados en el resto de los ergóticos. Se presenta en tabletas de 0,2 mg y 1 mg, y se comienza con 0,1 mg dos veces al día, que se aumentan lentamente hasta alcanzar 2 mg/día a 4 mg/día en cuatro tomas.
- Ropinirol: Es un agonista dopaminérgico específico de estructura no ergolínica para los receptores D2 y D3.

Anticolinérgicos

El mecanismo de acción parece relacionado con el bloqueo muscarínico de las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado y son más eficaces en la mejoría del temblor y la rigidez. Los efectos colaterales son sequedad bucal, taquicardia, retención urinaria, visión borrosa, agravamiento del glaucoma de ángulo cerrado, estreñimiento, sedación, pérdida de la memoria, confusión y sicosis. La dosis máxima es de 15 mg diarios, pero debe iniciarse con pequeñas cantidades y aumentarlas gradualmente; la efectividad de estos medicamentos no es superior a la de la levodopa. Los fármacos de uso más comunes son trihexifenidil y biperidén.

Amantadina

Fármaco útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y bien tolerado, pero menos eficaz que la levodopa; puede usarse como monoterapia al inicio, cuando los síntomas son leves, pero su eficacia disminuye después de algunos meses de tratamiento. El mecanismo de producción que se ha sugerido es que se trata de un antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato. En general se administran 200 mg diarios divididos en dos o tres tomas.

Otras medidas terapéuticas

Una de estas fue mencionada anteriormente como las "vacaciones" de levodopa, con los peligros que esto implica.

Importante en estos pacientes es el tratamiento de la depresión, sea de causa reactiva o endógena. Se tratan con antidepresivos (imipramina, amitriptilina, entre otros).

Muchos pacientes desarrollan demencia, que se asocia a alucinaciones visuales, insomnio, excitación, entre otros, que pueden ser controlados con la clozapina, 12,5 mg hasta 125 mg diarios, con la ventaja de no aumentar la rigidez y el temblor. Es aconsejable la fisioterapia y, además, favorecer el contacto médico-paciente-familiares para mejor el conocimiento de esta afección crónica y así facilitar la vida a los pacientes.

En resumen, si la incapacidad es ligera, se comienza el tratamiento con monoterapia (agonista dopaminérgico o amantadina). Si la incapacidad es mayor o se quiere encontrar una respuesta más rápida, se inicia con levodopa (madopar o sinemet); la asociación de un agonista y levodopa resulta eficaz. Otra forma de comenzar es usando selegilina, una opción razonable atendiendo a su efecto neuroprotector.

El tratamiento con anticolinérgicos queda reservado para pacientes jóvenes en los que el síntoma dominante sea el temblor. Los pacientes suelen requerir medidas terapéuticas adicionales para paliar diversas complicaciones que se hallan en relación más o menos directa con la propia enfermedad o con los fármacos utilizados; entre estas se incluyen los trastornos autonómicos, el dolor, otros síntomas sensitivos y alteraciones del sueño. Se recuerda que el objetivo es devolver la capacidad funcional al paciente y, por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado y adaptado a las necesidades de este. El propósito no es abolir todos los síntomas, porque puede que no sea posible sin tener que utilizar cantidades elevadas de la medicación que provoquen complicaciones. De ahí que otro principio importante sea el de utilizar las dosis más bajas posibles.

Tratamiento quirúrgico

El avance científico ha hecho posible un mejor conocimiento de la fisiopatología de las estructuras implicadas en la enfermedad, y la aparición de mejores técnicas de neurofisiología y de neuroimagen ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento. Además, existe la necesidad urgente de resolver las complicaciones que aparecen por el uso de levodopa de forma crónica. Los distintos procedimientos quirúrgicos son la talamotomía, palidotomía, estimulación cerebral talámica, estimulación cerebral palidal y estimulación cerebral subtalámica.

Las indicaciones generales son:

- Refractariedad al tratamiento médico.
- Calidad de vida afectada, y se prevé una notable mejoría sintomática con la cirugía.

Se deben excluir:

- Pacientes con trastornos siquiátricos que impidan su cooperación.
- Parkinsonismo diferente a la enfermedad de Parkinson.
- Problemas generales graves (hipertensión arterial severa, enfermedades graves o inestables).

Las indicaciones específicas y dianas quirúrgicas son:

- Pacientes en los que predomine el temblor incapacitante y rebelde a los fármacos, y que sea síntoma fundamental; puede considerarse al tálamo como diana (núcleo ventral intermedio).
- Pacientes en los que predominen las complicaciones motoras: discinesias desencadenadas por dosis bajas de levodopa

(50 mg y 100 mg), refractarias a fármacos, con poca afectación de la postura y marcha (afectación axial); está indicada la cirugía sobre el globo pálido medial.
– El núcleo subtalámico se considera como de elección en pacientes con complicaciones motoras rebeldes a los fármacos y con marcada afectación axial. A pesar de que existen experiencias muy positivas con la subtalamotomía, en esta fecha solo se contempla la posibilidad de realizar estimulación crónica del núcleo subtalámico.

Movimientos anormales involuntarios (discinesias)

Temblor

Es el movimiento rítmico involuntario y oscilatorio de una zona corporal que se provoca por las contracciones rítmicas de un músculo agonista y otro antagonista, lo que ocurre de forma simultánea o alternante. Se clasifican en fisiológicos y patológicos, y se distinguen una serie de variedades de acuerdo con sus circunstancias de aparición y respecto a la actividad neuromuscular:
– Temblor fisiológico: habitualmente es imperceptible, está presente en todas las personas, es más evidente en las actividades que requieren precisión, y tiene una frecuencia entre 8 Hz y 13 Hz, aunque esta suele disminuir con el aumento de la edad.
– Temblor de reposo: ya fue descrito en la enfermedad de Parkinson.
– Temblor intencional: es el llamado *temblor de la patología cerebelosa* (lesiones del núcleo dentado y sus conexiones), desaparece con el reposo y aumenta su amplitud a medida que finaliza el acto motor voluntario dirigido hacia un objeto; su frecuencia es de 4 Hz a 6 Hz.
– Temblor postural: ocurre cuando se mantiene una determinada postura y se explora teniendo el paciente los brazos extendidos.

Balismo

Se caracteriza por movimientos amplios, bruscos, coreiformes, como de lanzamiento de toda una extremidad, con predominio proximal. Puede afectar a un hemicuerpo (hemibalismo), una extremidad (monobalismo), las extremidades inferiores (parabalismo) o las cuatros extremidades (bibalismo). Suele relacionarse con lesiones del núcleo subtalámico de origen vascular.

Atetosis

Se trata de movimientos ondulantes o reptantes, de ritmo algo lento, que predominan en las porciones proximal o distal de las extremidades, aunque también toman el tronco, cabeza, cara y lengua; suelen aumentar si el paciente intenta realizar un movimiento voluntario (*overflow*) o hablar. Según la duración son breves (coreoatetosis) y sostenidos (distoníaatetósica).

Distonía

Se caracteriza por la presencia de movimientos involuntarios de torsión breves (movimiento distónico) o relacionados con una contracción muscular mantenida (postura distónica); aumenta con la ansiedad y la fatiga, y mejora con el sueño y el reposo; a veces disminuyen también con estímulos propioceptivos o táctiles, por ejemplo: poner el dedo sobre el párpado en el blefarospasmo. Se relaciona con lesiones del putamen.

Mioclonias

Se llama así a una sacudida o contracción rápida e imprevisible de uno o más músculos, muy breve, de amplitud variable, causada por contracciones simultáneas de músculos agonistas y antagonistas que provocan un movimiento o inhibición del tono muscular, y se originan en el sistema nervioso central (cortical, subcortical y espinal). En muchos casos son originadas por estímulos luminosos y auditivos (mioclonias reflejas).

Tics

Son actos repetitivos, bruscos, rápidos, irregulares, estereotipados, carentes de objetivo, que afectan a diferentes grupos musculares (motores, vocales, entre otros); aparecen en cualquier fase del sueño, aumentan en situación de ansiedad y fatiga, y disminuyen al leer y realizar actos que requieran cierta concentración. Además, los tics pueden ser suprimidos voluntariamente por el paciente durante algún tiempo, pero reaparecen al distraer la atención y se incrementan tras la supresión.

Síndromes coreicos

Clasificación

– Coreas hereditarias:
  • Enfermedad de Huntington.
  • Coreoacantocitosis.
  • Corea hereditaria benigna.
  • Coreoatetosis paroxística familiar.
  • Enfermedades metabólicas hereditarias.
– Coreas secundarias:
  • Fármacos (neurolépticos, antiparkinsonianos, anticonvulsivantes, entre otros).
  • Tóxicos (alcohol, monóxido de carbono, manganeso, entre otros).
  • Enfermedades metabólicas adquiridas (hipoglucemia, hiperglucemia no cetósica, hiponatremia e hipernatremia, insuficiencia renal y hepática, entre otros).
  • Enfermedades nutricionales (beriberi, pelagra, déficit de vitamina B12 en el niño, enfermedad de Wernicke y déficit de vitamina D).
  • Enfermedades endocrinológicas (hipertiroidismo, hipo, seudohipo e hiperparatiroidismo y enfermedad de Addison).
  • Embarazo.
  • Infecciones y parasitosis del sistema nervioso central (escarlatina, fiebre tifoidea, endocarditis bacteriana, encefalitis letárgica, sífilis, meningoencefalitis virales, toxoplasmosis, sida, tuberculosis, entre otros).
  • Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido primario, entre otros).
  • Enfermedades autoinmunes parainfecciosas (corea de Sydenham, tosferina, posvacunal, entre otros).
  • Neoplasias (tumores cerebrales, linfomas primarios del sistema nervioso central, paraneoplásicas, leucemias, entre otros).
– Coreas asociadas a enfermedades neurológicas:
  • Enfermedades cerebrovasculares.
  • Enfermedades neurocutáneas.
  • Enfermedades degenerativas (atrofias multisistémicas, atrofia olivopontocerebelosa, entre otras).
– Coreas del desarrollo y del envejecimiento: senil o crónica del anciano.
– Misceláneas (holoprosencefalia, parálisis cerebral infantil, esclerosis múltiple, migraña, traumatismo craneal, anemias hemolíticas, quemaduras, descarga eléctrica, corea poscirugía cardiaca, entre otras).

Cuadro clínico

La corea, palabra derivada del griego *choreia*, que significa danza, es una enfermedad que tiene características clínicas tí-

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

picas, en la que aparecen movimientos irregulares, de duración breve, que suelen tener localización distal y baja amplitud; son involuntarios, violentos como verdaderas sacudidas, cambian de una zona corporal a otra sin una secuencia definida, y generalmente se afectan todas las partes del cuerpo. Se presentan movimientos de protrusión de los labios o elevación de las cejas, lo que da a la facies un tono característico con exageración de la mímica. Hay movimientos del cuello, flexión y extensión de los brazos, las manos adoptan posiciones anormales, lo que constituye la mano coreica; la marcha es desordenada, los miembros inferiores se agitan, arrastran, tropiezan, y se produce la marcha de payaso; la hipercinesia desaparece durante el sueño profundo y se asocia a hipotonía muscular. Entre las múltiples causas de esta afección, en algunas de estas la corea constituye por sí misma la enfermedad, porque es el elemento fundamental de esta (enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, entre otras), y en otras es un hallazgo más en el seno de cuadros más complejos. Solo se exponen brevemente dos de las formas clínicas más frecuentes.

Enfermedad de Huntington

Es una enfermedad descrita por George Huntington en 1872, que se define como un trastorno progresivo, con un inicio insidioso de movimientos coreicos, alteraciones cognitivas y siquiátricas, y una historia familiar hereditaria positiva. El primer síntoma en presentarse es torpeza en el movimiento, y al avanzar se hacen evidentes los movimientos coreicos que el paciente es incapaz de suprimir y que aumentan el trastorno de la marcha; aparecen otras alteraciones motoras como apraxia orolingual (dificultad para poner la lengua en el carrillo, protruir la lengua, inflar las mejillas y realizar movimientos linguales rápidos), apraxia palpebral (dificultad en la apertura y cierre de los ojos a la orden y guiñar un ojo alternativamente), disfagia y disartria. Hay, además, demencia (subcortical) y alteraciones siquiátricas (personalidad antisocial, depresión y ansiedad con ideas suicidas); menos frecuentes son la esquizofrenia paranoide, los trastornos obsesivocompulsivos y muy raras las alucinaciones.

El diagnóstico se sustenta en la historia clínica, los antecedentes familiares y el estudio molecular-genético (la región cromosómica implicada está en el brazo corto del cromosoma 4, concretamente en 4p16,3; estudios posteriores permitieron reducir más la zona y se identificó un gen denominado IT15, el que sintetiza una proteína a la que se denomina *huntingtina*, aunque no se conoce cómo influye en el desarrollo de las alteraciones patológicas). Es evidente en la enfermedad el fenómeno de anticipación, de tal manera, que la edad de presentación de la dolencia va descendiendo a medida que pasan generaciones en una familia. En la neuroimagen se encuentra que la tomografía axial computarizada al inicio es normal, pero con el avance de la enfermedad se visualiza una pérdida de la convexidad del núcleo caudado dentro de las astas anteriores del ventrículo lateral, con aumento del índice bicaudado; en la resonancia magnética nuclear se halla una disminución del volumen del núcleo caudado y putamen.

Corea de Sydenham

Fue reconocida por Thomas Sydenham en 1686. Está por encima de todas las enfermedades infecciosas en las que se plantea una etiología autoinmune demostrada tras la fase aguda, y es un criterio mayor de Jones de fiebre reumática. Es más frecuente en las niñas, generalmente aparece entre los seis y 15 años de edad, y el comienzo es insidioso, varias semanas o meses después de la infección estreptocócica; al inicio hay trastornos del comportamiento y después de una o varias semanas se presentan los movimientos coreicos; los problemas síquicos persisten durante toda la enfermedad y hay gran heterogeneidad de las formas clínicas, desde las frustres hasta las malignas con confusión, hipertermia y coma.

El diagnóstico es clínico, los títulos de anticuerpos antiestreptocócicos pueden ser negativos por la demora entre la infección causal y el comienzo de la sintomatología; más útil sería la búsqueda de anticuerpos anti-ADNasa.

El pronóstico es favorable con curación generalmente completa a los cuatro o cinco meses, aunque son posibles las secuelas siquiátricas y de alteración de los movimientos. Estos pacientes son susceptibles de desarrollar corea durante el embarazo (la corea durante el embarazo sin antecedentes de corea de Sydenham, hace sospechar lupus eritematoso diseminado) y con la ingestión de algunos medicamentos.

Tratamiento

A pesar del avance de la ciencia, todavía no se dispone en todas las coreas de un tratamiento específico y efectivo para resolver y controlar totalmente la enfermedad.

En la corea de Huntington, el enfoque terapéutico tiene algunos pilares, que son:

- Tratamiento etiológico.
- Mejorar la corea.
- Mejorar los síntomas siquiátricos.
- Brindar apoyo sicológico a paciente y familiares.

Neurolépticos

Estos son los fármacos que más se utilizan en el tratamiento de la corea, y son muy útiles para tratar las alteraciones de la conducta, la irritabilidad y la sicosis; entre los más empleados está el haloperidol, que se usa en dosis menores de 10 mg/día; las fenotiazinas (tioridacina y cloropromacina) y los agentes que depletan la dopamina, como la tetrabenazina. También se han utilizado el sulpiride y el pimozide. Al usar estos medicamentos se recomienda emplear dosis lo más bajas posibles para evitar efectos indeseables como el parkinsonismo, discinesias tardías, acaticia, entre otros.

Ansiolíticos y antidepresivos

Se han usado las benzodiazepinas (diazepam y clonazepam), imipramina, amitriptilina y nortriptilina; también son útiles los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, sertralina y paroxetina.

Se debe recordar que al ser la corea de Huntington una enfermedad hereditaria de tipo autosómico dominante, supone un riesgo de recurrencia en su descendencia del 50 %; actualmente, mediante el estudio de la reacción en cadena de la polimerasa del gen IT 15, es posible determinar el diagnóstico presintomático y prenatal de la enfermedad (consejo genético).

Se han buscado estrategias para bloquear la excitotoxicidad y mejorar el metabolismo energético mitocondrial; para esto se ensaya con ácido ascórbico, riboflavina, carnitina, coenzima Q10, remacemide y ketamina, y en vías de investigación están los trasplantes de células.

En la corea de Sydenham se recomienda la antibioticoterapia en todos los casos, incluso sin la prueba formal de una causa reumática demostrada: penicilina rapilenta, 1 000 000 unidades dos veces al día intramuscular por 10 días, seguidos por penicilina benzatínica, 1 200 000 unidades intramuscular mensuales. Los corticosteroides no están indicados en todos los pacientes y solo se reservan para casos severos y febriles.

103

Infecciones del sistema nervioso central

Las infecciones del sistema nervioso central son enfermedades frecuentes en la atención urgente, pueden ser de origen bacteriano, parasitario o vírico. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos, lo que dificulta y retrasa su diagnóstico, por lo que es de suma importancia toda la información que se recoja a través de la anamnesis y la exploración física, y exploraciones complementarias. En los últimos 100 años, con la introducción de fármacos antibióticos ha disminuido de forma importante la mortalidad secundaria a meningoencefalitis, pero a pesar de esto siguen provocando alta morbimortalidad. Otros fenómenos como las campañas de vacunación, movimientos migratorios, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otros estados de inmunosupresión, han dado lugar a importantes cambios epidemiológicos, como son la desaparición de algunas infecciones o la aparición de otras previamente casi inexistentes.

Meningoencefalitis

Concepto

La meningoencefalitis se define como la inflamación de las meninges y el encéfalo, cuya etiología es variable, en la que predominan los agentes infecciosos. Las causas más comunes de la meningoencefalitis aguda son las infecciones bacterianas y virales que ocupan en conjunto alrededor del 90 % de los casos. Otras causas identificadas incluyen las infecciones por espiroquetas, rickettsias, protozoarios, síndromes posinfecciosos o posvacunación y dentro de las causas no infecciosas los tumores y los quistes intracraneanos, antibióticos (sulfametoxazol/trimetoprim, penicilina, ciprofloxacina,), antiinflamatorios no esteroideos, azatioprina, muromonab CD3 o OKT3 (anticuerpo monoclonal murino), citocinarabinósido, carbamacepina, lupus eritematoso sistémico, cirugía del sistema nervioso central, anestesia epidural, subdural y terapia intratecal.

Clasificación etiológica de las meningoencefalitis infecciosas

- Meningoencefalitis bacterianas:
  - *Neisseria meningitidis.*
  - *Hemophilus influenzae.*
  - *Streptococcus pneumoniae.*
  - Estreptococos del grupo B.
  - *Listeria monocytogenes.*
  - Bacilos gramnegativos.
  - Otros *(Staphylococus aureus* y *Staphylococus epidermis*).
- Meningoencefalitis tuberculosa y afines:
  - *Mycobacterium tuberculosis.*
  - *Cryptococus neoformans.*
  - Otros hongos y parásitos.
- Meningoencefalitis asépticas o víricas y afines:
  - Virus.
  - *Leptospiras* s.p.
  - *Treponema pallidum.*
  - Meningitis bacterianas parcialmente tratadas.
  - Focos supurados parameníngeos.
  - Enfermedades sistémicas (leucemia, linfomas).

Meningoencefalitis bacteriana

La meningoencefalitis bacteriana generalmente es de inicio agudo, en la mayoría de los casos, las manifestaciones tienen menos de 72 h y en raras ocasiones rebasan una semana. En estos casos, por el aspecto del líquido cefalorraquídeo turbio y predominio de leucocitos polimorfonucleares se ha utilizado en forma genérica el término de meningoencefalitis purulenta.

Epidemiología

Las características epidemiológicas de esta infección varían con relación a la población estudiada. Se esperan entre tres a 45 casos por cada 100 000 habitantes/año con tasas de mortalidad que varían según el microorganismo causal, con un promedio del 20 %, los descensos más apreciables en mortalidad se han obtenido en los últimos 10 años. La etiología cambia en concordancia con la edad y los estándares sanitarios; en publicaciones recientes se ha demostrado que la frecuencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* ha disminuido de manera radical en los países desarrollados gracias a las campañas masivas de vacunación en los menores de cinco años.

El Streptococcus pneuomoniae, Hemophilus influenzae y Neisseria meningitidis responden por el 80 % o más de todas las meningitis bacterianas agudas adquiridas en la comunidad. Las meningitis de origen nosocomial causadas por gérmenes gramnegativos están aumentando (hasta 30 % del total). El *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno que más a menudo ocasiona meningitis en adultos mayores de 20 años, y es el microorganismo identificado en casi la mitad de los casos notificados (1,1 por 100 000 personas al año). Existen varios trastornos predisponentes que agravan el peligro de meningitis neumocócica, y el más importante es la neumonía por neumococos. Otros factores de riesgo incluyen la coexistencia de sinusitis u otitis media aguda o crónica por neumococos, alcoholismo, diabetes, esplenectomía, hipogammaglobulinemia, deficiencia de complemento y traumatismo craneoencefálico con fractura de base de cráneo y salida de líquido cefalorraquídeo por las vías nasales (rinorrea del líquido

cefalorraquídeo). La mortalidad sigue siendo de alrededor del 20 % a pesar del uso de antibióticos. La *Neisseria meningitidis* origina el 25 % de los casos de meningitis bacteriana (0,6 casos por 100 000 personas al año) e incluso el 60 % de los casos en niños y adultos jóvenes de dos a 20 años de edad. La aparición de petequias o zonas purpúricas en la piel puede ser un signo importante que orienta hacia el diagnóstico de infección por meningococos. En algunos pacientes la enfermedad es fulminante y causa la muerte en término de horas de haber comenzado los síntomas. La infección puede ser iniciada por la colonización nasofaríngea, que origina el estado de portador asintomático o la enfermedad meningocócica invasora. El riesgo de enfermedad invasora después de la colonización nasofaríngea depende tanto de los factores de virulencia bacteriana como de los mecanismos de defensa inmunitaria del hospedero, entre estos la capacidad de este de producir anticuerpos antimeningocócicos y de lisar los meningococos, tanto por la vía clásica del complemento como por la alternativa. Las personas que sufren algún déficit de cualquiera de los componentes incluida la properdina, tienen susceptibilidad muy alta a las infecciones meningocócicas. El *Staphylococus aureus* y el estafilococo coagulasa negativo son los microorganismos que con mayor frecuencia provocan meningitis tras intervenciones neuroquirúrgicas, principalmente de derivación de una hidrocefalia.

Etiología

La presencia de los gérmenes en el espacio subaracnoideo provoca una reacción inflamatoria desencadenada por los lipopolisacáridos de las paredes y cápsulas bacterianas generando la producción de citoquinas inflamatorias, especialmente interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, fenómeno que facilita el ingreso al sistema nervioso central de células inflamatorias capaces de producir los anticuerpos y el complemento necesarios para opsonizar y lisar los patógenos. La reacción inflamatoria es la encargada de consumir la glucosa y aumentar las proteínas del líquido cefalorraquídeo (del líquido cefalorraquídeo). Es quizá por este mecanismo que las primeras dosis de antibióticos, al aumentar la destrucción de los microorganismos y liberar más lipopolisacáridos, pueden aumentar los signos clínicos de la meningitis, también es la razón por la que algunos antibióticos como la vancomicina mejoran su penetración al sistema nervioso central y producen rápida esterilización del líquido cefalorraquídeo. De otro lado la alteración de la barrera hematoencefálica permite el paso de líquidos al sistema nervioso central causando edema vasogénico y citotóxico, mecanismos responsables del aumento de la presión intracraneana y de la hidrocefalia. La inflamación de los vasos de las leptomeninges favorece la trombosis venosa (capilar en su comienzo) y la isquemia de predominio cortical, eventos ligados a las complicaciones de las meningitis.

Cuadro cínico

Las meningoencefalitis pueden presentarse como una enfermedad aguda fulminante que avanza rápidamente en pocas horas, o como una infección subaguda que empeora progresivamente a lo largo de varios días. La tríada clínica clásica consta de fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Cada uno de estos signos y síntomas ocurre en más del 90 % de los casos. En más del 75 % de los pacientes presentan alteración del estado mental, que puede oscilar desde el letargo hasta el coma; náuseas, vómitos y fotofobia son también manifestaciones frecuentes. Hasta en el 20 % a 40 % de los pacientes las convulsiones forman parte del cuadro clínico inicial de una meningoencefalitis bacteriana. Las convulsiones focales suelen deberse a isquemia o infarto arterial focal, a trombosis hemorrágica de las venas corticales o a edema focal. La actividad convulsiva generalizada y el estado epiléptico pueden ser causados por hiponatremia, anoxia cerebral y, con menor frecuencia, los efectos tóxicos de antimicrobianos como la penicilina en dosis altas. El aumento de la presión intracraneal, es una complicación esperada de las meningoencefalitis bacterianas y es, en esta enfermedad, la causa principal de obnubilación y coma. En más del 90 % de los pacientes la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo es mayor que180 mmH_2O y en el 20 % es mayor que 400 mmH_2O. Los signos de aumento de la presión intracraneal son disminución o deterioro del nivel de conciencia, edema de papila, pupilas dilatadas que reaccionan poco a la luz, parálisis del sexto par craneal, posturas de descerebración y reacción de Cushing (bradicardia, hipertensión y respiraciones irregulares).

La complicación más fatídica de la hipertensión intracraneal es la herniación cerebral. La incidencia de esta en los pacientes con meningitis bacteriana se estima en 1 % a 8 % de los casos. Algunos signos clínicos específicos pueden orientar el diagnóstico de microorganismos individuales, el más importante de estos signos es la erupción de la meningococemia, que comienza en la forma maculopapular eritematosa difusa que se asemeja al exantema vírico, pero las lesiones cutáneas de la meningococemia rápidamente se transforman en petequias, estas aparecen en el tronco y extremidades inferiores, en las membranas mucosas y las conjuntivas, y a veces en las palmas de las manos y las plantas de los pies, en algunos casos, este cuadro se complica con coagulación intravascular diseminada y sepsis (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). En ancianos puede faltar la fiebre y la meningitis se manifiesta exclusivamente como un síndrome confusional. Las alteraciones neurológicas focales se presentan hasta en el 15 % de los pacientes, las más frecuentes son hemiparesia, cuadriparesia, defectos visuales, ataxia y parálisis de nervios craneales (en especial II, IV, VI y VII). Pueden ser resultado de lesión específica del nervio en su paso por el espacio subaracnoideo donde se encuentra exudado purulento o relacionadas con hipertensión endocraneana, colecciones intracraneanas, trombosis venosas e infartos del parénquima. Su presencia es un dato de pobre pronóstico, y se relaciona frecuentemente con secuelas neurológicas permanentes.

Diagnóstico

La realización de una punción lumbar para la obtención del líquido cefalorraquídeo constituye el procedimiento diagnóstico más importante en un paciente con sospecha clínica de meningoencefalitis. La muestra debe ser enviada al laboratorio para realizar estudio citoquímico, frotis con tinción de Gram, cultivo y la búsqueda de antígenos bacterianos (coaglutinación, aglutinación con látex o ELISA). El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo permite orientar e, incluso, establecer el diagnóstico diferencial entre meningoencefalitis viral tuberculosa y bacteriana, facilitando el inicio temprano de tratamiento antimicrobiano empírico.

En la meningoencefalitis bacteriana el aspecto macroscópico del líquido cefalorraquídeo es turbio o incluso purulento debido al mayor contenido de células y proteínas; el número de leucocitos es superior a 500/mm^3; y el predominio de células polimorfonucleares es mayor que 50 %, en la mayoría de los casos. La presencia de hipoglucorraquia (menor que 50 % de la glucemia central o glucorraquia menor que 40 mg/dL) e hiperproteinorraquia moderada (entre 200 mg/dL y 500 mg/dL) sugiere etiología bacteriana. Sin embargo, en casos con cuadros neurológicos de evolución más prolongada, mayor que 10 días, el diagnóstico diferencial debe establecerse con meningoencefalitis de etiología tuberculosa. Generalmente el estudio de citoquímico del líquido cefalorraquídeo puede realizarse en el laboratorio, sin embargo, en los lugares donde no se cuente con laboratorio, el estudio del líquido cefalorraquídeo puede realizarse con una tira reactiva que permita medir glucosa, esterasa leucocitaria y proteínas,

es frecuente encontrar niveles de lactacto elevado (mayor que 3,8 mmol/L). A través de este estudio se tiene una sensibilidad del 75 % con una especificidad del 95 %, lo que la hace una alternativa de estudio. Se puede establecer un diagnóstico etiológico presuntivo, al asociar, la información del frotis teñido con tinción de Gram con los agentes más frecuentes de acuerdo al grupo de edad. Existen diversas pruebas para la identificación de antígenos bacterianos en el del líquido cefalorraquídeo. Las de uso más común son la prueba de aglutinación en látex y la prueba de la coaglutinación. Los equipos comerciales de estas dos, están preparados para la detección de antígenos de *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus* del grupo B. Algunos equipos incluyen *Escherichia coli* K1. Estas pruebas tienen una sensibilidad muy alta, en el orden de nanogramos. La ventaja en la realización de esta prueba es que no se requiere que los antígenos estén viables (bacterias vivas); el volumen necesario del líquido cefalorraquídeo para realizar estas pruebas es de aproximadamente 0,5 mL. Una recomendación es, que en los líquidos muy turbios donde exista la posibilidad de un alto contenido de células o proteínas, se agregue solución fisiológica a la muestra antes de someterla a ebullición.

Los llamados *exámenes básicos*, como biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos o examen general de orina, son útiles para la detección temprana de algunas complicaciones y como controles en el tratamiento del edema cerebral, principalmente cuando se ha decidido utilizar diuréticos osmóticos. El examen general de orina y los electrolitos séricos, brindan información para el diagnóstico temprano de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La biometría hemática suele mostrar leucocitosis o leucopenia en los casos de infección bacteriana, linfocitosis en los casos de infecciones virales, en las formas fulminantes es muy común la presencia de plaquetopenia y granulaciones tóxicas en los neutrófilos. La radiología permite la identificación de diversas complicaciones, tales como higroma y empiema subdural, infartos y la formación de abscesos. La radiografía simple de cráneo, puede mostrar signos indirectos de hipertensión intracraneana como son la separación de suturas y la presencia de las llamadas impresiones digitales. La tomografía axial computarizada, la gammagrafía cerebral y el electroencefalograma pueden ser útiles en la detección de lesiones localizadas.

La tomografía axial computarizada tiene indicación cuando hay déficit neurológico focal, obnubilación prolongada, estado epiléptico o persistencia de crisis convulsivas focales, hipertensión endocraneana grave e hiperproteinorraquia persistente.

En etapas iniciales de meningoencefalitis, en la tomografía axial computarizada simple puede observarse aumento de la densidad de las cisternas basales, fisura interhemisférica y plexos coroides. Los ventrículos laterales y el tercer ventrículo son pequeños en forma simétrica por el edema cerebral difuso. Hay congestión cortical e hipodensidad de la materia blanca. Con el medio de contraste también puede haber reforzamiento y algunas veces simular una congestión viral en las leptomeninges y en las zonas corticales como resultado de la congestión vascular meníngea y de la ruptura de la barrera hematoencefálica.

Actualmente se utiliza la resonancia magnética nuclear que es superior que la tomografía axial computarizada para demostrar áreas de edema y de isquemia cerebral.

Pronóstico

Las meningoencefalitis producidas por *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* o estreptococos del grupo B tienen mortalidad del 3 % al 7 %; las provocadas por *Listeria monocytogenes*, del 15 %, y las debidas a *Streptococcus pneumoniae*, del 20 %. En término generales, el riesgo de muerte por una meningoencefalitis bacteriana aumenta con:

- Disminución del nivel de conciencia en el momento del ingreso hospitalario.
- Aparición de convulsiones en las primeras 24 h del ingreso.
- Signos de hipertensión intracraneal.
- Edad temprana (lactantes) o mayores de 50 años.
- Presencia de otros trastornos simultáneos como choque, necesidad de ventilación asistida, o ambos factores a la vez.
- Retraso en el comienzo del tratamiento.

En algunas series se han considerado como factores predictivos de mayor mortalidad y de peor pronóstico el decremento de la concentración de glucosa en el del líquido cefalorraquídeo menor que 2,2 mmol/L (40 mg/100 mL) y un marcado incremento de la concentración de proteínas en el del líquido cefalorraquídeo mayor que 3 g/L (300 mg/100 mL). Casi el 25 % de los sobrevivientes de una meningitis bacteriana sufren secuelas de grado moderado a grave, aunque la incidencia exacta varía con el agente infeccioso responsable. Las secuelas más frecuentes consisten en disminución de la capacidad intelectual, alteración de la memoria, crisis epilépticas, hipoacusia y mareo, y trastornos de la marcha.

Tratamiento

Tratamiento preventivo

Vacunas

Actualmente se encuentran disponibles vacunas para la prevención de meningoencefalitis por *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis y Streptococcus pneumoniae*. Las vacunas desarrolladas, donde el polisacárido capsular purificado de *Haemophilus influenzae,* se ha conjugado y están actualmente disponibles en el comercio:

- Vacuna polisacárido capsular purificado-D, polisacárido capsular purificado conjugado con toxoide diftérico.
- Vacuna HbOC, constituida por un oligosacárido derivado del polisacárido capsular purificado, conjugado con una toxina diftérica (CRM 197) que proviene de una cepa mutante de *Corynebacterium diphtheriae* no tóxica.
- Vacuna polisacárido capsular purificado-OMPC en la que el polisacárido está conjugado a un complejo de tres proteínas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* del grupo B.
- Vacuna polisacárido capsular purificado-T de polisacárido conjugado con toxoide tetánico.

Solo deben emplearse vacunas conjugadas, iniciando el esquema a los dos meses de edad. Deben administrarse tres dosis con intervalo de dos meses entre cada una y al cumplir los 15 meses, administrar una dosis adicional. Actualmente se encuentra disponible una vacuna cuádruple, que consiste en vacuna DPT más vacuna contra *Haemophilus influenzae*, que facilita su administración. Los niños que han padecido enfermedad invasiva deben ser vacunados ya que no se producen anticuerpos protectores en respuesta a la infección. La vacunación debe realizarse después de los 14 días de haber presentado la enfermedad.

Se recomienda utilizar rifampicina (en menores de cinco años 20 mg/kg/día por cuatro días), para todos los contactos domiciliarios siempre y cuando existan niños menores de cinco años en la casa. Las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* están contraindicadas ante la presencia de infecciones activas concurrentes, embarazo y en personas que hayan presentado reacciones previas al timerosal. Recientemente se tiene disponible una vacuna heptavalente conjugada contra *Streptococcus pneumoniae*. La respuesta inmunogénica en lactantes es satisfactoria, por lo que representa una vacuna prometedora. El impacto en la salud pública está siendo evaluado. La limitación actual para utilizarla en un programa nacional es el costo por vacuna. Las vacunas meningocócicas que actualmente

están autorizadas para uso en humanos consisten de diferentes combinaciones de polisacáridos capsulares de los grupos A, C, Y W-135. Desde 1984 existe en Estados Unidos una vacuna tetravalente constituida por los polisacáridos purificados de los serogrupos A, C, Y y W-135. Solo se recomiendan en niños mayores de 18 meses.

El inicio temprano de un tratamiento adecuado constituye una prioridad, ya que el retardo en este incrementa el riesgo de secuelas neurológicas graves y permanentes, así como la letalidad. Ante la sospecha diagnóstica, las medidas terapéuticas deben iniciarse de forma inmediata.

Tratamiento de la enfermedad

El tratamiento de estos pacientes incluye las medidas de soporte necesarias en cualquier infección aguda grave. La asistencia intensiva puede ser imprescindible en las primeras horas para mantener las adecuadas funciones respiratorias y hemodinámicas, vigilar la administración de líquidos, controlar la fiebre y las convulsiones, e identificar y tratar los eventuales trastornos hidroelectrolíticos, de la coagulación e hipertensión intracraneana.

Tratamiento antimicrobiano empírico

La meningoencefalitis bacteriana es una urgencia médica. El objetivo es comenzar el tratamiento antibiótico en los primeros 60 min de la llegada del paciente al servicio de urgencias. En aquellos pacientes en que se sospeche una meningoencefalitis bacteriana debe comenzarse un tratamiento antimicrobiano empírico antes de conocer los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos del líquido cefalorraquídeo. *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son los microorganismos que con mayor frecuencia provocan las meningoencefalitis extrahospitalarias. Debido a la aparición de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y a cefalosporinas, el tratamiento empírico en niños y adultos de las meningoencefalitis bacterianas extrahospitalarias debe incluir una cefalosporina de tercera generación, por ejemplo, ceftriaxona (4 g/día, cada 12 h o cefotaxima 12 g/día, cada 6 h) y vancomicina (2 g/día, cada 1 2h). La ceftriaxona o la cefotaxima proporcionan buena cobertura contra *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo B y *Haemophilus influenzae* sensibles, y una razonable cobertura contra *Neisseria meningitidis*. La cefepima (6 g/día, cada 8 h) es una cefalosporina de amplio espectro de la cuarta generación, cuya actividad *in vitro* es semejante a la de cefotaxima o ceftriaxona contra *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* y mayor contra especies de *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*. En estudios en seres humanos se ha demostrado que la cefepima equivale a la cefotaxima (6 g/día, cada 8 h) en el tratamiento de meningoencefalitis neumocócica y meningocócica sensibles a penicilina, pero no se ha definido su eficacia en la meningoencefalitis bacteriana causada por neumococos, especies de *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* todos resistentes a penicilina y cefalosporina. Al tratamiento empírico debe añadirse ampicilina para cubrir *Listeria monocytogenes* en niños menores de tres meses de edad y en personas mayores de 55 años, o en las personas en que se sospeche una alteración de la inmunidad celular como consecuencia de enfermedad crónica, trasplante de órgano, embarazo, enfermedad neoplásica o tratamiento inmunodepresor. En las meningoencefalitis intrahospitalarias, principalmente en las que ocurren tras las intervenciones neuroquirúrgicas, estafilococos y bacterias gramnegativos son los agentes etiológicos más frecuentes, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. En estos pacientes, el tratamiento empírico debe incluir una combinación de vancomicina y ceftazidima. En los pacientes neuroquirúrgicos y en los neutropénicos, ceftriaxona y cefotaxima deben sustituirse por ceftazidima, ya que esta es la única cefalosporina con actividad aceptable contra *Pseudomonas aeruginosa* en el sistema nervioso central. El meropenem (3 g/día, cada 8 h) es un carbapenémico muy activo *in vitro* contra *Listeria monocytogenes*, y también se ha demostrado su eficacia en casos de meningitis causada por *Pseudomonas aeruginosa*; posee actividad satisfactoria contra neumococos resistentes a penicilina. En la meningoencefalitis experimental por neumococos, la actividad del meropenem fue similar a la propia de la ceftriaxona, aunque inferior a la de vancomicina, para esterilizar los cultivos del líquido cefalorraquídeo. No fue suficiente el número de pacientes de meningoencefalitis bacteriana que se incluyeron en las investigaciones clínicas del meropenem para evaluar definitivamente su eficacia.

El uso de esteroides es muy controvertido. La dexametasona, ha demostrado mejorar la acción de los mediadores de la respuesta inflamatoria, como son el factor de necrosis tumoral, interleucina-1 e interleucina-6, prostaglandina E2, la adherencia a neutrófilos y la concentración de lactato en el líquido cefalorraquídeo. De esta forma, la dexametasona reduce la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central, disminuye el edema cerebral y, por lo tanto, la presión intracraneana. Se ha atribuido también al uso de la dexametasona, la disminución en la frecuencia de hipoacusia en meningoencefalitis por *Haemophilus influenzae* tipo b en niños, así como una disminución en la mortalidad en meningoencefalitis por neumococo y de otras lesiones graves que condicionan vasculitis leptomeníngea de vénulas, capilares y arteriolas con oclusión por fibrina de los vasos que provocan y edema del tejido cerebral. Las dosis que se recomiendan para el uso de la dexametasona varían de 0,5 mg/kg/día a 1,0 mg/kg/día divididas en cuatro dosis, sin embargo, la dosis más utilizada es de 0,6 mg/kg/día sin haberse documentado en ningún trabajo mayores beneficios con la utilización de las dosis más elevadas. Se recomienda utilizarla solo por 48 h a 72 h, con mejor pronóstico si se administra en fases iniciales de la enfermedad y de preferencia antes de iniciar la primera dosis del antimicrobiano.

Meningoencefalitis tuberculosa

La meningoencefalitis tuberculosa es la inflamación tuberculosa y la forma más grave de tuberculosis extrapulmonar. La in especificidad de sus síntomas, la lentitud en el diagnóstico etiológico y las secuelas neurológicas que puede provocar, hacen de esta enfermedad un problema importante de salud, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Cerca de 2 000 millones de personas en el mundo están infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* y solo el 10 % desarrolla la enfermedad. Un determinante de esta baja tasa de enfermedad en infectados, es la vacunación BCG en niños de países con alta prevalencia de tuberculosis. Antes de la aparición del virus de inmunodeficiencia humana, el principal factor favorecedor para desarrollar una meningoencefalitis tuberculosa era la menor edad. Actualmente la coinfección con virus de inmunodeficiencia humana es el principal factor, aumentando hasta 100 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis, ocurre un pico entre los 20 y 49 años de edad, con un máximo de expresión entre los 35 y 39 años. También asociado a la infección por virus de inmunodeficiencia humana ha ocurrido un incremento de las formas extrapulmonares, en particular de la meningoencefalitis tuberculosa. Este riesgo aumenta en proporción a la disminución del recuento de linfocitos CD4.

Etiología

Rich y McCordock postularon que la meningoencefalitis tuberculosis se desarrolla en dos etapas:

– Diseminación a partir del pulmón con formación de tubérculos en la superficie de la corteza (región subpial) y región subependimaria
– Ruptura subsiguiente de los tubérculos (focos de Rich) liberando antígenos y bacilos en el del líquido cefalorraquídeo

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

produciendo meningitis. El bacilo tuberculosis puede también invadir las meninges a partir de infección focal en cráneo o vértebras. Se considera por lo anterior, que la tuberculosis del sistema nervioso central es la consecuencia de una diseminación hematógena.

Anatomía patológica

Los datos patológicos principales de la neurotuberculosis son el exudado inflamatorio meníngeo, la vasculitis de arterias pequeñas y de gran tamaño y los trastornos en el flujo del líquido cefalorraquídeo. El exudado denso en las meninges basales bloquea las cisternas de la fosa interpeduncular y menos frecuentemente los agujeros de Luschka y Magendie lo que provoca hidrocefalia. La presencia de este exudado inflamatorio en la aracnoides optoquiasmática ocasiona severos trastornos visuales. La encefalitis, por otra parte, se desarrolla por la invasión del bacilo tuberculosis en arterias penetrantes y provoca extensión de la proliferación del bacilo al parénquima cerebral. La vasculitis ocasiona lesiones isquémicas en el tallo cerebral o en el cerebro, produciendo áreas de infarto o necrosis que pueden confundirse con tumor en estudios de neuroimagen, manifestación que se ha descrito como *meningoencefalovasculitis tuberculosis*. Con cierta frecuencia se observa un granuloma grande focal o tuberculoma en cerebro, cerebelo o tallo cerebral aunque más raramente los granulomas son pequeños y múltiples. Se ha descrito la presencia de desmielinización perivascular debido a hipersensibilidad para la tuberculoproteína tanto en la encefalopatía tuberculosa alérgica como en la mielopatía tuberculosis.

Cuadro clínico

En la evolución de las manifestaciones clínicas hay tres periodos:

- Periodo prodrómico: es a veces prolongado y dura varias semanas, el paciente aqueja astenia, inapetencia, adelgazamiento y febrícula.
- Periodo de comienzo: se instaura cefalea, al principio sorda, que se intensifica y se torna difusa, se acompaña de vómitos con o sin nauseas, las febrículas se transforman en fiebre de 38 ºC o 39 ºC. Se establece hiperestesia sensorial sobre todo a la luz (la fotofobia es uno es uno de los signos habituales. El estrabismo por parálisis del VI par es muy común, pueden aparecer otras paresias de los nervios craneales como, por ejemplo, el facial. La exploración demuestra típica rigidez de nuca, así como los signos de Kerning y Brudzinsky. El examen del fondo de ojo a veces revela la presencia de tubérculos coroideos, el edema papilar solo aparece en fases avanzadas de la enfermedad, cuando ya se han establecido complicaciones. La presencia de polipnea y a veces cianosis debe sugerir siempre la asociación con tuberculosis miliar pulmonar.
- Evolución de la enfermedad: si no se trata de modo adecuado, se instaura adelgazamiento rápido, estado estuporoso, posición en gatillo de fusil y muerte en coma.

Diagnóstico

El análisis del líquido cefalorraquídeo es el estudio de mayor valor para el diagnóstico de esta enfermedad clínica, que muestra presión inicial elevada en el 50 % de los casos. El líquido cefalorraquídeo presenta un aspecto opalino debido al incremento de las proteínas que fluctúa entre 100 mg/dL y 200 mg/dL, pero puede llegar a 1 g/dL a 2 g/dL en pacientes con bloqueo espinal (síndrome de Froin). Las células aumentan a menos de 500 células/mm^3 con predominio de linfocitos, aunque la cuenta celular puede ser normal o alcanzar hasta 4000 células/mm^3. En presencia de celularidad normal y sospecha de meningoencefalitis tuberculosa debe considerarse efectuar biopsia cerebral. La glucosa en del líquido cefalorraquídeo disminuye más del 50 % en relación a la glucemia. La tinción de Ziehl-Neelsen (bacilo ácido alcohol resistente) detecta los bacilos en el 25 % de los casos.

La centrifugación de 10 mL a 20 mL del líquido cefalorraquídeo durante 30 min y el frotis del sedimento o las punciones lumbares seriadas aumentan la posibilidad de detección del bacilo. El cultivo puede ser positivo del 25 % al 75 % de los casos, pero requiere cuatro a ocho semanas para su crecimiento. Por las limitaciones descritas, se han desarrollado pruebas diagnósticas alternativas en el líquido cefalorraquídeo: directas (identifican componentes o antígenos del bacilo) como la reacción en cadena de, método inmunoenzimático (ELISA), detección de la presencia de ácido tuberculoesteárico y la prueba de aglutinación de partículas de látex para antígenos; las pruebas indirectas (miden la respuesta del huésped al bacilo) incluyen los niveles de adenosina deaminasa, la permeabilidad anormal de la barrera hematoencefálica con la prueba de partición del bromuro y la detección de anticuerpos para el bacilo tuberculosis. La combinación de pruebas que detectan complejos inmunes (ELISA) con los que detectan ADN específico de tuberculosis (reacción en cadena de polimerasa) ha mostrado 100 % de sensibilidad en casos con cultivo positivo para micobacterias y hasta del 74 % en casos con cultivo negativo.

El rayos X de tórax muestra anormalidades en el 25 % al 50 % de los pacientes adultos. La tomografía axial computarizada o la imagen de resonancia magnética nuclear muestran hidrocefalia en 52 % al 80 % de los casos con meningoencefalitis tuberculosis en adultos y en niños hasta en el 100 %. Se reporta reforzamiento meníngeo en el 60 % de los casos, infarto cerebral en el 28 %, por lo general en ganglios basales. El edema cerebral periventricular y el tuberculoma o absceso se observa con menos frecuencia en casos de meningoencefalitis tuberculosa. La angiografía puede mostrar datos de vasculitis.

Los estadios clínicos de la meningoencefalitis tuberculosa:

- Estadio I:
  - Signos y síntomas inespecíficos.
  - No alteración de la conciencia (temprano).
  - No déficit neurológico.
- Estadio II:
  - Somnolencia o alteración de la conducta.
  - Irritación meníngea (intermedio).
  - Déficit neurológico menor (parálisis de nervios craneales).
- Estadio III:
  - Movimientos anormales.
  - Convulsiones (avanzado).
  - Estupor o coma.
  - Déficit neurológico severo (paresias).

Tratamiento

El factor más importante para la prevención de secuelas y la mortalidad en la meningoencefalitis tuberculosa es el inicio temprano del tratamiento. Los medicamentos de primera línea son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomicina. Los de medicamentos de segunda línea son: etionamida, ácido paraaminosalicilico, cicloserina, amikacina, kanamicina, viomicina y capreomicina. El uso de los corticoesteroides aún se considera en controversia, no obstante, existe consenso acerca de su utilización en edema cerebral y bloqueo espinal, la encefalopatía por tuberculosis en niños, aumento de la presión intracraneal con cefalea intensa, aracnoiditis espinal y vasculitis. La derivación ventrículo peritoneal está indicada en hidrocefalia; la cirugía por esterotaxia o por craneotomía con aspiración de la lesión en casos de tuberculoma o absceso puede sugerirse. Cuando el diagnóstico se encuentra en duda o existe falla terapéutica después de un ensayo por dos meses con drogas antituberculosas se sugiere la realización de biopsia cerebral.

Meningoencefalitis aséptica o víricas

La lista de virus con capacidad de infectar el sistema nervioso central es amplia (provocan típicamente meningitis aséptica o encefalitis y el límite entre ambos procesos es muy sutil por lo que se habla de meningoencefalitis. El 50 % de las formas agudas es secundaria a enterovirus, seguidas de herpes virus (herpes simple tipo 1, virus varicela zóster y citomegalovirus), mixovirus (parotiditis), retrovirus (virus de inmunodeficiencia humana) y arbovirus como agentes causantes más frecuentes.

Cuadro clínico

La meningoencefalitis vírica se inicia con fiebre, cefalea y signos de irritación meníngea junto con un perfil inflamatorio del líquido cefalorraquídeo. La fiebre puede acompañarse de malestar general, mialgias, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal o diarrea. Es frecuente ver un grado leve de letargo o somnolencia. La presencia de alteraciones más profundas de la conciencia, como estupor, coma o gran confusión, debe llevar a considerar un diagnóstico alternativo. De modo similar, la presencia de crisis epilépticas, parálisis de pares craneales u otros signos o síntomas focales neurológicos sugiere afección del parénquima y no es típica de una meningitis vírica no complicada. La cefalea asociada a la meningitis vírica es de localización normalmente frontal o retroorbitaria, y a menudo se asocia a fotofobia y dolor con el movimiento ocular. En la mayoría de los casos hay rigidez de nuca, aunque puede ser leve y presentarse solo en los últimos grados de la flexión anterior del cuello. Por lo general faltan los signos de irritación meníngea intensa, como los de Kernig y Brudzinski.

Virus herpes simple

Es la forma más frecuente de encefalitis esporádica en Estados Unidos (10 % de los casos); el tipo 1 afecta en el 90 % de los casos a adultos y el tipo 2 es más frecuente en neonatos. La encefalitis por virus herpes simple 1 ocurre habitualmente como reactivación y diseminación del virus latente y solo en un tercio de los casos en la primoinfección.

Las manifestaciones clínicas son fiebre y cefalea, generalmente con crisis convulsivas, alteración del nivel de conciencia y del comportamiento, cuadro confusional o signos focales. Debe sospecharse en cualquier paciente con fiebre y alteración de conciencia con o sin otros signos focales. Ambas cepas pueden provocar mielitis. En el análisis del líquido cefalorraquídeo aparece un aumento de la presión, pleocitosis linfocítica (10 linfocitos/mL a 1 000 linfocitos/mL), proteínas moderadamente elevadas (hasta 200 mg/dL) y glucosa normal; pueden haber hematíes o xantocromía. En neonatos y pacientes inmunodeprimidos puede no haber pleocitosis. En la mayor parte de los casos se detecta ADN vírico por reacción en cadena de polimerasa, pero existen falsos negativos si el líquido se analiza en las primeras 24 h. Por esta razón se aconseja no interrumpir el tratamiento antiviral específico si existe una reacción en cadena de polimerasa negativa efectuada en un del líquido cefalorraquídeo obtenido en las primeras 72 h de enfermedad, salvo confirmación de otro diagnóstico distinto a la encefalitis herpética. El tratamiento debe iniciarse precoz y empíricamente con aciclovir 10 mg/kg (máximo de 800 mg) cada 8 h en adultos y 20 mg/kg en neonatos y niños, durante 14 a 21 días, ajustando la dosis según la función renal. El tratamiento ha reducido la mortalidad del 70 % al 20 % y más de un tercio de los pacientes quedan sin secuelas o con secuelas leves.

Virus herpes zóster

Tras producirse la infección primaria, el virus herpes zóster permanece latente en las células de los ganglios de la raíz dorsal. Al reactivarse se manifiesta con dolor y lesiones vesiculosas en el dermatoma correspondiente; posteriormente puede aparecer meningoencefalitis que se manifiesta típicamente de siete a 10 días después de la erupción cutánea con clínica similar a otras meningitis víricas, pero con frecuencia acompañadas de crisis convulsivas. Pueden aparecer síntomas focales tardíos por vasculitis (arteria carótida y sus grandes ramas en el herpes oftálmico y arterias medulares en herpes dorsal). El líquido cefalorraquídeo es similar al del virus herpes simple. El virus puede cultivarse o identificarse por reacción en cadena de polimerasa del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento en la forma cutánea se realiza con aciclovir oral y en las meningoencefalitis igual que en encefalitis por virus herpes simple. Puede administrarse corticoides en caso de mielitis o de vasculopatía e inmunoglobulinas del virus herpes zóster como profilaxis de pacientes inmunodeficientes seronegativos y embarazadas expuestos al virus herpes zóster (125 U/10 kg de peso vía intramuscular, en las primeras 96 h, preferiblemente en las primeras 48 h del contacto).

Otros herpes virus

Otros virus del grupo herpes virus como el citomegalovirus pueden provocar encefalitis severas en fetos y en pacientes inmunodeprimidos. Se trata con ganciclovir o ciclofovir, pero en pacientes con sida la respuesta terapéutica no es buena. También el virus herpes simple tipo 6 está involucrado en meningoencefalitis en pacientes inmunodeprimidos y responde a ganciclovir.

Enterovirus

La familia de los enterovirus generalmente provoca enfermedades subclínicas o ligeramente febriles, pero también pueden provocar meningitis aséptica, encefalitis, poliomielitis anterior aguda, ataxia anterior aguda, neuropatía óptica y periférica, polineuritis de pares craneales y mialgia epidémica. La meningitis por enterovirus es la más frecuente, secundaria mayoritariamente a coxsakie virus y ecovirus que se transmiten por vía orofecal y raramente por la respiración. Generalmente se asocia a cuadros febriles, faríngeos y digestivos a finales del verano y el otoño. Otros hallazgos sugestivos de infección por enterovirus son el exantema característico de la herpangina o el de la boca, manos y pies. El del líquido cefalorraquídeo tiene entre 250 leucocitos/mL y 1000 leucocitos/mL con 10 % a 15 % de polimorfonucleares. El diagnóstico se realiza por reacción en cadena de polimerasa con una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 100 %. La meningitis es autolimitada y únicamente precisa tratamiento sintomático. Rara vez es grave o deja secuelas salvo algunas formas de infección como la provocada por el enterovirus 70, que evoluciona con conjuntivitis hemorrágica y dos semanas después parálisis flácida de miembros inferiores.

Retrovirus

Los virus patógenos para el hombre son el virus linfotrópico T humano tipo I y tipo II y el virus de inmunodeficiencia humana.

Retrovirus de la inmunodeficiencia no humana. Virus linfotrópico T humano tipos I y II

Este virus es endémico en Japón, Taiwán y Caribe. En Europa y Estados Unidos la incidencia de infecciones por virus linfotrópico T humano es más elevada en homosexuales y consumidores de drogas intravenosas. La mayoría de los seropositivos son asintomáticos y menos del 1 % desarrollan la clínica típica consistente en paraparesia espástica. El virus tiene un periodo de incubación de 20 años por lo que la clínica suele aparecer a los 50 años de edad, como una paraparesia espástica o mieloneuropatía progresiva (en raros casos se presenta como mielitis transversa aguda). También puede darse ataxia cerebelosa, miositis,

nistagmus, vértigo, sordera, neuritis del nervio óptico, leucemia de linfocitos T del adulto, uveítis, síndrome de Sjögren, artropatía y alveolitis linfocitaria. El virus linfotrópico T humano II se asocia con la leucemia de células peludas atípicas, micosis fungoide, otros cánceres hematológicos y una mielopatía similar al virus linfotrópico T humano tipo I. El del líquido cefalorraquídeo tiene un aumento de linfocitos y proteínas, bandas oligoclonales y aumento de la fracción de la gammaglobulina con síntesis intratecal. El tratamiento se dirige contra el componente inflamatorio de la enfermedad con metilprednisolona y si no hay respuesta con inmunoglobulinas

Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de inmunodeficiencia humana está asociado a un amplio número de enfermedades neurológicas bien como enfermedad primaria o como infecciones oportunistas. En la primoinfección puede ocurrir una meningoencefalitis aséptica. Las complicaciones posteriores por infección directa del virus de inmunodeficiencia humana son deterioro cognitivo, incluso demencia, mielopatía vacuolar, encefalitis, neuropatía y enfermedad de segunda motoneurona simulando una esclerosis lateral amiotrofica.

En la tabla 103.1 se presentan las diferencias del líquido cefalorraquídeo en las formas principales de meningoencefalitis descritas anteriormente.

Pronóstico

En adultos, el pronóstico en cuanto a una recuperación completa de la meningoencefalitis vírica es excelente. Unos cuantos pacientes se quejan de cefalea persistente, leve trastorno mental, incoordinación o astenia generalizada durante semanas o meses. La evolución en lactantes y neonatos (menos de un año de edad) es más incierta; en algunos estudios se ha comunicado la presencia de deterioro intelectual, problemas de aprendizaje, hipoacusia y otras secuelas persistentes.

Tratamiento

En el caso más frecuente de meningitis vírica, el tratamiento es sintomático y no es necesaria la hospitalización. Las excepciones a esta regla son los pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral, los recién nacidos con infección fulminante y los pacientes en los que el perfil clínico o del líquido cefalorraquídeo sugiere la posibilidad de infección bacteriana o por otros agentes no víricos. Pueden utilizarse analgésicos para aliviar la cefalea, que a menudo se reduce con la punción lumbar diagnóstica inicial. Los antipiréticos pueden ayudar a reducir la fiebre, que raramente supera los 40 ºC.

Un fármaco experimental, el pleconarilo (Viropharma Inc., VP 63843), ha demostrado ser eficaz frente a una variedad de infecciones por enterovirus y tiene buena biodisponibilidad por vía oral y excelente penetración en el sistema nervioso central. Los ensayos clínicos con pleconarilo en infecciones enterovíricas que se están realizando sugieren que reduce la duración de los síntomas comparado con un placebo. Dado que la mayor parte de las infecciones por enterovirus son benignas y se resuelven espontáneamente, tienen que definirse mejor las indicaciones del pleconarilo. El tratamiento antivírico puede ser útil en los pacientes con infecciones enterovíricas crónicas del sistema nervioso central en el contexto de una agammaglobulinemia, o en las personas que contraen una poliomielitis como complicación de la administración de la vacuna de la poliomielitis.

Encefalitis

Encefalitis significa inflamación del cerebro. La encefalitis aguda de causa viral incluye dos enfermedades clinicopatológicas distintas. Una conocida como *encefalitis viral aguda*, comprende la infección directa de las células neuronales, con inflamación perivascular, destrucción neuronal, neurofagia y necrosis tisular, localizando esta patología en la sustancia gris, la otra denominada *encefalitis posinfecciosa*, es una enfermedad que sigue a una variedad de infecciones virales y algunas bacterianas en la que no hay evidencia de infección directa a las células neuronales, pero hay una inflación perivenular ampliamente diseminada y un desmielinización localizada en la sustancia blanca del cerebro.

A diferencia de la meningitis, en la que la mayor parte del proceso infeccioso y de la respuesta inflamatoria asociada se limita a las meninges, en la encefalitis hay, además, afección del parénquima cerebral. Muchos pacientes con encefalitis también sufren una meningitis asociada (meningoencefalitis) y, en algunos casos, afección de la médula espinal o de las raíces nerviosas (encefalomielitis y encefalomieloradiculitis).

Etiología

La etiología más frecuente es la vírica, el virus del herpes es el primero a tener en cuenta por la frecuencia y la gravedad del cuadro que precisa tratamiento lo más precoz posible. Otros agentes implicados son los arbovirus y los enterovirus, aunque estos últimos son menos frecuentes. Hay que tener en cuenta la posibilidad de la tuberculosis, que en raras ocasiones puede provocar estos tipos de cuadros. En pacientes inmunocomprometidos, especialmente pacientes con sida, hay que incluir en el diagnóstico diferencial al citomegalovirus, virus zóster, al propio virus de inmunodeficiencia humana, y al toxoplasma, que de forma excepcional puede dar cuadros de encefalitis. Las epidemias de encefalitis son causadas por arbovirus, que pertenecen a grupos taxonómicos diferentes que incluyen *Alphavirus* (como los virus de las encefalitis equinas oriental y occidental), los *Flavivirus* (como el virus del Nilo occidental, el de la encefalitis de San Luis y el Powassan) y los *Bunyavirus* (como el serogrupo del virus de la encefalitis de California y el virus LaCrosse). Desde la perspectiva histórica, el número mayor de casos de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos fue causado por el virus de San Luis y el serogrupo del virus de la encefalitis de California. Sin embargo, en 2002 el virus del Nilo occidental originó la mayor

Tabla 103.1. Diferencias del líquido cefalorraquídeo en las formas principales de meningoencefalitis

Índices	Bacteriana	Tuberculosa	Viral
Aspecto	Turbio	Opalino	Claro
Células (mm^3)	2 000-5 000 o más	100-200	100-700 o < 100
Tipo de célula	Polimorfonucleares	Linfocitos	Linfocitos
Presión	++++	+++	++
Proteína (mg%)	> 100	> 100	< 100 o normal
Glucosa (mg%)	< 40	< 40	> 40 o normal
Cloruro (mg%)	> 750	> 750	Normal

epidemia de encefalitis registrada en Estados Unidos, en donde hubo 4 156 víctimas y 284 muertes. Constantemente aparecen nuevos agentes que causan encefalitis vírica, como lo demuestra el brote reciente de 257 casos de encefalitis con índice de mortalidad de 40 % en Malasia causado por el virus Nipah, nuevo miembro de la familia Paramyxovirus.

Fisiopatología

Sin duda alguna el cerebro es el órgano que más funciones realiza; por consiguiente, las manifestaciones clínicas resultantes de su inflamación han de ser tan variadas como sus funciones, y dependen de los centros o vías que el proceso patológico haya involucrado. Por otra parte, la correlación anatomoclínica en las encefalitis es precisamente uno de los métodos de investigación que más ha aportado al estudio de la fisiología del cerebro.

Los focos múltiples en el encéfalo son los responsables de la dispersión de los síntomas (trastornos corticales son síntomas subtalámicos, bulbares, entre otros) y la toma de la corteza de las convulsiones generalizadas, catatonía y trastornos motores limitados a un miembro o parte de este.

El cuerpo estriado y los centros del *locus niger* alterados se manifiestan por temblor, rigidez, movimientos coreicos o atetósicos, mioclonías, entre otras, frecuentes en la fase aguda y, principalmente, como secuelas de las encefalitis. Cuando las lesiones afectan el istmo del encéfalo, la toma de núcleos de los nervios craneales allí existentes provoca parálisis oculares y trastornos pupilares, así como parálisis facial.

En el tálamo se afecta la sensibilidad general, por lo que ocurren crisis de hemialgias. También sus lesiones contribuyen a los trastornos de la motilidad mímica.

En el subtálamo y las paredes del III ventrículo, zona de las más afectadas por las encefalitis, se lesionan los centros vegetativos aquí situados, con los consiguientes trastornos del sueño (letargia, inversión del ritmo del sueño, crisis de narcolepsia, entre otros), así como trastornos vasomotores y de las glándulas sudoríparas y sebáceas. A veces se altera la regulación térmica y hasta pueden presentarse signos de diabetes insípida.

Las lesiones del bulbo son las responsables de la salivación, del hipo y de los trastornos respiratorios (crisis de disnea).

Como expresión de la repercusión sobre la función cerebral global, se presentan delirio, trastornos psicóticos, y aún las convulsiones y la letargia.

Anatomía patológica

Las lesiones anatomopatológicas varían de localización según el agente causal y están constituidas por focos de infiltración celular perivascular, pequeños focos hemorrágicos, reacción hiperplástica de la neuroglia, trastornos degenerativos de las células nerviosas (con poca o mucha degeneración de los cilindroejes) y desmielinización de las fibras de la sustancia blanca.

Desde el punto de vista anatomopatológico se distinguen las encefalitis primarias o primitivas y las secundarias.

Encefalitis primarias

Pueden ser:

- Plurifocales: las lesiones predominan en el tronco cerebral y en los núcleos grises de la base, pero a veces se extienden a la corteza y a la sustancia blanca. Comprenden la encefalitis letárgica epidémica y las formas altas de poliomielitis.
- Difusas: las lesiones pueden generalizarse en todo el cerebro y adoptar distintas variantes:
  - Lesiones predominantemente corticales, que se presentan en la encefalitis japonesa, de San Luis y equina.
  - Lesiones predominantemente corticobasales con tendencia a la necrosis, como en las encefalitis herpéticas y necrosantes.
  - Lesiones con predominio axial, como en la leucoencefalitis esclerosante subaguda y otras formas de panencefalitis.

Encefalitis secundarias

Son consecutivas a reacciones de hipersensibilidad y se corresponden con los cuadros de encefalitis pasvacunal, posinfecciosa y posexantemática.

La lesión anatómica encefálica se limita a:

- La sustancia blanca: ocurre un verdadero cuadro de desmielinización, como ocurre la encefalitis por vacunación y exantemas.
- La sustancia gris: están la encefalitis letárgica y la de tipo B.
- Ambas sustancias: se lesionan a la vez la corteza cerebral, los núcleos grises basales y la sustancia blanca; se incluye la encefalitis necrosante y algunas panencefalitis.

Cuadro clínico

Se debe descartar una encefalitis ante un cuadro de alteración del nivel de conciencia, con o sin focalidad neurológica, en el contexto de un síndrome febril o cuando se ha precedido un cuadro infeccioso. Otros síntomas asociados, que incluso pueden ser el síntoma de presentación son las alteraciones siquiátricas inexplicables, cefalea, alteraciones del comportamiento o crisis convulsivas generalmente de inicio focal. En la exploración neurológica suele existir focalidad neurológica siendo más frecuente en el caso del virus herpes, las alteraciones del lenguaje. Es frecuente la alteración del nivel de conciencia incluso el coma. Es importante observar si existen lesiones cutáneas que pueden orientar al diagnóstico etiológico.

Formas clínicas

Se han descrito en el hombre varias infecciones del sistema nervioso central que por su largo periodo de incubación han sido definidas como enfermedades por "virus lentos". Estas afecciones tienen como rasgo común un largo tiempo de latencia, evolución prolongada una vez iniciados los síntomas, localización de las lesiones en un órgano y limitación de la infección a una sola especie de huésped. Entre las enfermedades producidas por "virus lentos" se incluyen la panencefalitis esclerosante subaguda y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El nombre de infección lenta se utilizó por primera vez para describir un grupo de enfermedades infecciosas de las ovejas, de las que dos (*scrapie y visna)* tenían manifestaciones de lesión del sistema nervioso central y se caracterizaban por un periodo de latencia de uno a cuatro años después de inoculado el animal con tejido de oveja infectada. Desde el punto de vista clínico, *scrapie* se caracteriza por ataxia y *visna* por parálisis progresiva, y desde el anatomopatológico, en la primera no existe la inflamación y desmielinización que presenta *visna* y solo se halla proliferación intensa de astrocitos y degeneración neuronal con formación de vacuolas. Hasta la actualidad, el agente productor de *scrapie* no posee las características propias de los virus; no así el de *visna,* que se describe como el tipo viral.

Exámenes complementarios

Estudio del líquido cefalorraquídeo

Es fundamental debe realizarse en todos los pacientes con presunta encefalitis vírica a no ser que esté contraindicado por la presencia de una presión intracraneal muy elevada. El perfil característico del líquido cefalorraquídeo es indistinguible de la meningitis vírica, y consiste en pleocitosis linfocitaria, elevación ligera de la concentración de proteínas y cifra normal de glucosa. La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (mayor que 5 células/L) ocurre en más del 95 % de los pacientes con encefalitis vírica

probada. En casos raros la pleocitosis está ausente en la primera punción lumbar, pero se presenta después. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos por infección por el virus de inmunodeficiencia humana, glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores, quimioterapia o ciertas neoplasias linforreticulares, a veces no muestran en el del líquido cefalorraquídeo una respuesta inflamatoria. Solo en 10 % de los pacientes con encefalitis el recuento celular supera las 500 células/L, otros estudios que pueden realizarse en el líquido cefalorraquídeo son la reacción en cadena de la polimerasa, cultivo del líquido cefalorraquídeo, pruebas serológicas, detección de antígenos y estudios neuroimagenológicos.

Panencefalitis esclerosante subaguda

Concepto

La panencefalitis esclerosante subaguda es una enfermedad poco frecuente provocada por el virus del sarampión. Su incidencia ha disminuido notablemente tras la generalización de la vacuna contra esta enfermedad.

Cuadro clínico

La panencefalitis esclerosante subaguda (encefalitis de cuerpos de inclusión y encefalitis de Dawson) se presenta en niños o adolescentes. Su comienzo es insidioso y se expresa generalmente por trastornos sicointelectuales con una merma del rendimiento escolar; la demencia es casi siempre su manifestación inicial. Evolutivamente se encuentra incoordinación, ataxia, contracciones mioclónicas y otras manifestaciones de tipo extrapiramidal y piramidal (déficit motor). Luego hay hipertonía con desaparición de la hipercinesia, amimia, debilidad grave e intensa rigidez que conduce al paciente a la postración y el encamamiento con existencia vegetativa, diaforesis profusa, consunción e infecciones sobreañadidas que lo llevan a la muerte.

Etiología

La presencia de cuerpos de inclusión hizo sospechar que el virus del herpes simple podía ser el agente causal, pero distintos estudios indican al virus del sarampión como el responsable de la afección. La tinción del tejido cerebral con anticuerpos fluorescentes demuestra antígenos del virus del sarampión en las inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas; asímismo, se han encontrado altos niveles séricos de anticuerpos contra el virus del sarampión.

Clínicamente la panencefalitis esclerosante subaguda no guarda relación inmediata con el sarampión, pero se la considera como una respuesta tardía del sistema nervioso central a la infección viral; es posible que se provoque un estado de portador viral en el sistema nervioso que sirva de estímulo para continuar elaborando antígeno viral intracelular.

Diagnóstico

El diagnóstico de la panencefalitis esclerosante subaguda se basa en la demostración en el del líquido cefalorraquídeo y suero de una elevación del título de anticuerpos contra el virus del sarampión. El del líquido cefalorraquídeo es acelular, con una concentración de proteínas normal o ligeramente elevada e incremento de la tasa de IgG superior al 15 % del contenido proteico total, de forma característica con bandas oligoclonales.

Los estudios de neuroimagen son normales en las fases iniciales de la enfermedad, pero a medida que esta progresa se puede encontrar atrofia encefálica, dilatación ventricular y cambios en los índices de la sustancia blanca.

Tratamiento

No existe tratamiento eficaz. Se han probado diversos antivíricos, pero los resultados no son alentadores.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una afección rara, que fue descrita en 1958. Se presenta en pacientes con linfomas, leucemias, sarcoidosis o carcinomatosis. Afecta a los adultos de ambos sexos, tiene una duración de tres a cuatro meses a partir de los síntomas iniciales y termina con la muerte del paciente. Desde el punto de vista clínico es común la hemiplejía, hemianopsia, afasia o disartria y alteraciones mentales orgánicas. Puede presentarse una mielitis transversa completa o incompleta.

Etiología

La infección afecta a los oligodendrocitos, responsables de la mielinización; el resultado es la aparición de múltiples focos de desmielinización distribuidos por la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, el tronco cerebral y el cerebelo.

Diagnóstico

La leucoencefalopatía multifocal progresiva debe sospecharse en pacientes inmunodeprimidos con manifestaciones focales progresivas y alteración mental.

El líquido cefalorraquídeo es normal; en la tomografía axial computarizada se observan múltiples áreas de bajo índice de atenuación en la sustancia blanca. La resonancia magnética nuclear es superior para la visualización de estas lesiones, que aparecen hiperintensas, el edema cerebral es escaso.

El diagnóstico es anatomopatológico, mediante una biopsia cerebral.

Tratamiento

No existe tratamiento, a pesar de diversos intentos con antivíricos. Recientemente se han comunicado algunos casos como primera manifestación del sida en que la enfermedad ha regresado bajo tratamiento con zidovudina.

Enfermedades causadas por priones

Las enfermedades por priones o encefalopatías espongiformes humanas son un grupo de enfermedades neurodegenerativas transmisibles que se conocen desde 1920, cuando se describió la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Stanley S. Prusiner, premio Nobel de 1997, propuso el término de prion para denominar a las partículas proteicas infecciosas (carentes de ácidos nucleicos) causantes de las encefalopatías espongiformes. La proteína del prion es una modificación de una glucoproteína de membrana normal, llamada PrP celular (PrP^c) cuya función fisiológica, aunque puede tener relación con el metabolismo del cobre, es aún desconocida.

Clasificación de las enfermedades priónicas

Actualmente, se clasifican las enfermedades por priones según su etiología en:

– Esporádicas:
  • Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica.
– Adquiridas:

- Kuru.
- La variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrógena.

– Genéticamente determinadas:
  - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar.
  - Insomnio familiar letal.
  - Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

El primer grupo, es de mecanismo causal desconocido, las adquiridas debidas a la introducción de PrP^{sc} exógeno y las enfermedades por priones genéticas ocurren por mutaciones en el gen PRNP.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica

Afecta a personas mayores de 55 años. El cuadro clínico suele ser rápidamente progresivo, y evoluciona con demencia, mioclonías, otros movimientos anormales y ataxia cerebelosa. Hay una gran variabilidad en el cuadro neurológico que se explica en parte según la "cepa" priónica y el polimorfismo del codón 129. Los casos en los que la proteína priónica es de tipo 1 suelen presentar formas mioclonías, y los de tipo 2, formas atáxicas. Debe sospecharse una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ante cualquier paciente con demencia o ataxia de evolución rápida y sin otra etiología en los exámenes complementarios. El comienzo de la enfermedad es subagudo en la mayoría de los casos, con un promedio de evolución hasta la muerte de unos seis meses. Pero hay casos de comienzo casi agudo, como un ictus y evolución fatal en menos de un mes, y otros, por el contrario, de evolución más prolongada hasta tres años.

Kuru

Constituyó una epidemia entre algunas tribus de Papúa-Nueva Guinea que practicaban canibalismo. De este modo, la proteína priónica anormal se transmitía por la ingesta del cerebro de las personas enfermas. Clínicamente, está dominada por ataxia cerebelosa, disartria, temblor, movimientos oculares anormales, movimientos coreoatetósicos y, finalmente, un estado de invalidez en el que fallecen tras unos 12 meses de evolución.

Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Es la variedad más infrecuente de las prionopatías genéticas. Se manifiesta clínicamente hacia la sexta década de la vida por ataxia cerebelosa, espasticidad de las extremidades inferiores y demencia. La mutación más común es la P102L. La evolución de la enfermedad es relativamente lenta en unos años.

Insomnio familiar letal

Se relaciona con la mutación D178N. La edad de comienzo oscila entre 25 y 60 años y la duración media de la enfermedad es de 18 meses. El cuadro clínico consiste en un insomnio progresivo asociado a disautonomía (hiperhidrosis, hipertensión, hipertermia y taquicardia) y alteración en la secreción hormonal según los ciclos circadianos fisiológicos. Con el paso de los meses aparecen ataxia, mioclonías, asterixis, temblor y signos piramidales.

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación de una prionopatía es anatomopatológico. Dentro del cuadro clínico adecuado hay varias exploraciones complementarias que pueden apoyar el diagnóstico, el electroencefalograma, en el 60 % de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica se registran complejos seudoperiódicos de ondas bifásicas-trifásicas. Pueden ser focales o generalizados. No se detectan al comienzo de la enfermedad y desaparecen en la fase tardía. El electroencefalograma suele ser normal en la variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Los complejos seudoperíodos no son específicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pueden estar también en encefalopatías tóxicas o metabólicas, enfermedades degenerativas, infecciosas o ictus. La determinación de la proteína 14.3.3 en líquido cefalorraquídeo es la prueba complementaria de mayor sensibilidad en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (90 %). La proteína 14.3.3 es un componente normal de la corteza cerebral que también puede estar elevado en encefalitis e ictus. En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar y la variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es positiva con menor frecuencia.

En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica la imagen por resonancia magnética característica es la hiperseñal de la corteza o de los núcleos lenticulares en las secuencias T2, FLAIR y de difusión En la variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se observa el signo del pulvinar que consiste en la hiperintensidad de la parte posterior de los tálamos.

Tratamiento

Las enfermedades priónicas carecen de un tratamiento efectivo.

Abscesos cerebrales

El absceso cerebral es una lesión supurativa local en el parénquima cerebral, en el 75 % a 80 % son únicos.

Etiología

Un absceso cerebral puede formarse por:

– Propagación directa desde un foco de infección craneal contiguo, como sinusitis paranasal, otitis media, mastoiditis o infección dental.
– Después de un traumatismo craneal o de una intervención neuroquirúrgica.
– Como resultado de la diseminación hematógena desde un foco infeccioso distante.

En el 25 % de los casos no se encuentra ningún foco primario de infección (absceso cerebral criptógeno). Hasta el 33 % de los abscesos cerebrales tienen como punto de partida otitis media y mastoiditis, a menudo con un colesteatoma acompañante. Los abscesos otógenos predominan en el lóbulo temporal (55 % a 75 %) y en el cerebelo (20 % a 30 %). En algunas series, hasta el 90 % de los abscesos en cerebelo son otógenos. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son los *Streptococcus*, especies de *Bacteroides, Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*. Los abscesos que resultan de propagación directa de la infección desde los senos frontales, etmoidales o esfenoidales y los debidos a infecciones en piezas dentales por lo común se localizan en los lóbulos frontales. El 10 % de los abscesos cerebrales están vinculados con sinusitis paranasal, y tal relación es particularmente importante en varones jóvenes en su segundo y tercer decenios de vida. Los patógenos detectados con mayor frecuencia en abscesos cerebrales vinculados con sinusitis paranasal son *Streptococcus* (en particular *Streptococcus milleri*), especies de *Haemophilus, Bacteroides, Pseudomonas* y *Streptococcus aureus.* Las infecciones de piezas dentales se vinculan con casi el 2 % de abscesos encefálicos, aunque suele sugerirse que muchos abscesos criptógenos de hecho provienen de las infecciones mencionadas. Los patógenos más comunes en tales situaciones son *Streptococcus*, *Staphylococcus* y especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium*. Los abscesos hematógenos comprenden alrededor del 25 % de estos cúmulos de pus en el encéfalo, muestran predilección por el territorio de la arteria

cerebral media (en los lóbulos frontal o parietal en su zona posterior). Los abscesos suelen estar situados en la unión de las sustancias gris y blanca, y a menudo no tienen una cápsula bien definida. No es sorprendente que los abscesos de tal origen sean múltiples y que estos tengan a menudo un origen hematógeno. Los aspectos microbiológicos de los abscesos hematógenos dependen de la infección primaria y el sitio en que está. Por ejemplo, los abscesos encefálicos que ocurren como complicación de endocarditis infecciosa por lo común son causados por Estreptococos viridans o *Staphylococcus aureus*. Los abscesos vinculados con infecciones piógenas de pulmón como los abscesos pulmonares o la bronquiectasia muy a menudo son producidos por *Streptococcus*, *Staphylococcus* o especies de *Bacteroides* o *Fusobacterium*. *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa* son causas importantes de abscesos vinculados con sepsis de vías urinarias. Los abscesos que ocurren después de traumatismo craneoencefálico penetrante o de procedimientos neuroquirúrgicos a menudo son provocados por *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* y especies de *Pseudomonas*. Las malformaciones congénitas del corazón que ocasionan cortocircuitos de derecha a izquierda como la tetralogía de Fallot, el conducto arterioso persistente y defectos de los tabiques interauricular e interventricular, permiten que las bacterias que viajan en la sangre esquiven el lecho capilar pulmonar y lleguen al encéfalo. Se observan fenómenos similares en el caso de malformaciones arteriovenosas pulmonares. La menor oxigenación arterial y la menor saturación causada por el cortocircuito de derecha a izquierda y la policitemia pueden ocasionar áreas focales de isquemia cerebral y así generar un nido para microorganismos que esquiven la circulación pulmonar para multiplicarse y formar un absceso. En estas situaciones los estreptococos son los patógenos más comunes.

Cuadro clínico

El cuadro clínico puede tener variaciones en su comienzo, según la causa que origine el absceso. Cuando es consecutivo es una fractura del cráneo, usualmente se desarrolla de manera rápida después del traumatismo, aunque si un cuerpo extraño penetra en el cerebro, puede haber un periodo de latencia, sin embargo, estos casos ofrecen poca dificultad diagnóstica.

La anamnesis tiene particular importancia cuando el absceso es secundario a una otitis media o mastoiditis. Algunos de estos casos comienzan en forma aguda o subaguda. Después de la exacerbación de una otitis media persistente, de una supresión temporal de la otorrea, o de una operación de la mastoides, el paciente presenta rápidamente cefalea, vómitos y delirio. En ocasiones existe un intervalo latente que puede durar meses antes de que aparezcan los signos del absceso, y durante el que quizás el paciente aqueje algunos síntomas que deben alertarnos, tales como cefalea, pérdida de peso y apetito, constipación, pirexia ocasional y cambios en el carácter, que consisten en depresión e irritabilidad.

Los abscesos de origen hematógeno pueden desarrollarse en forma lenta e insidiosa, y en tal caso ser muchas veces indistinguibles clínicamente de un tumor intracraneal, antes de que el foco primario sea descubierto.

El 25 % de los pacientes tienen rigidez de nuca y su presencia puede crear confusión diagnóstica con meningoencefalitis bacteriana.

El cuadro clínico de los abscesos cerebrales comprende tres categorías de síntomas: generales de infección, de hipertensión intracraneal y focales neurológicos.

Síntomas generales de infección

La severidad de estos síntomas infecciosos guarda proporción con la agudeza del absceso. En los casos agudos aparece fiebre irregular, y en los crónicos, la temperatura solo está ligeramente elevada o es normal. Las manifestaciones de orden general comprenden astenia, anorexia, pérdida de peso, constipación, entre otros.

Síntomas de hipertensión intracraneal

La cefalea constituye el síntoma inicial más frecuente y aparece de manera brusca o lenta e insidiosa; cuando se trata de un absceso crónico, adopta la forma paroxística, se incrementa con los esfuerzos y ejercicios, y presenta todas las características de la cefalea causada por un aumento de la presión intracraneal. Por lo común es también muy severa en los casos agudos. La cefalea puede localizarse del mismo lado del absceso o es generalizada. El papiledema, signo tardío que a veces falta, usualmente tiene mayor intensidad en el lado de la lesión.

La bradicardia, más común en los abscesos que en los tumores, no es constante y cuando se presenta, indica casi siempre un aumento rápido de la severidad de la lesión.

En los casos graves aparece delirio, somnolencia, estupor y coma.

La hipertensión intracraneal es causa de parálisis del III y IV pares, y principalmente del VI, manifestaciones estas que en ocasiones confunden la localización de la colección séptica cerebral.

Síntomas focales neurológicos

Varían en relación con la localización del absceso y no difieren de los que se encuentran en los tumores intracraneales. En ocasiones faltan totalmente o son muy poco manifiestos, lo que se debe a la localización de la lesión en las llamadas zonas mudas cerebrales (abscesos muy profundos, algunos de localización frontal, parietal o temporal y del hemisferio no dominante).

Exámenes complementarios

Hemograma

Los estudios hematológicos revelan habitualmente leucocitosis con desviación hacia la izquierda.

Eritrosedimentación

Está acelerada.

Examen del líquido cefalorraquídeo

La punción lumbar está contraindicada ya que su utilidad diagnóstica es pobre y los riesgos del procedimiento son elevados. No obstante, en muchas ocasiones se realiza ante la sospecha de una meningoencefalitis, y para esto deben extremarse los cuidados en su técnica.

Cuando el absceso está encapsulado, el líquido es claro. Las alteraciones más constantes consisten en pleocitosis moderada (más de 100 células/mm^3), inicialmente con predominio de polimorfonucleares, pero si la cápsula que cubre al absceso se ha completado y este queda aislado, comienza a disminuir esta estirpe celular y aparece una franca pleocitosis linfocítica. Hay aumento de las proteínas locales con reacciones globulínicas positivas. La glucosa y los cloruros no se alteran.

El examen bacteriológico del líquido es negativo. Solo es posible aislar el microorganismo cuando el foco séptico se ha abierto en las meninges y hay una meningitis concomitante. En esta condición predominan los polimorfonucleares y hay disminución de la glucosa y los cloruros.

Ecoencefalograma

Puede demostrar la presencia de una neoformación en uno de los hemisferios.

Radiografía simple de cráneo

En ocasiones este estudio ayuda a realizar el diagnóstico presuntivo del absceso cerebral, al mostrar algunos signos de hipertensión intracraneal o, con escasa frecuencia, calcificaciones en la cápsula del absceso. También aporta datos en cuanto al origen traumático del absceso, si este fuera el caso, por el hallazgo de fracturas o desplazamientos óseos.

Gammagrafía cerebral

Los estudios por medios isotópicos cerebrales resultan un procedimiento seguro para la localización de manera gráfica de la zona de la lesión.

Tomografía axial computarizada

Es el método por excelencia y hasta tal punto es importante en el tratamiento de los abscesos, que se considera el factor aislado que más ha contribuido a disminuir su mortalidad. Posibilita un diagnóstico más temprano y permite determinar la transición de la fase de encefalitis circunscrita a la de absceso encapsulado, valorar el espesor de la cápsula, el tamaño de la lesión y la distorsión de los ventrículos, y controlar el periodo posoperatorio y la evolución terapéutica. En los cortes simples se aprecia una zona hipodensa rodeada de edema. Luego del contraste, se aprecia captación anular homogénea de la lesión. Es frecuente observar anillos satélites adheridos a la lesión principal o lesiones anulares confluentes (Fig. 103.1). Estas imágenes no son patognomónicas

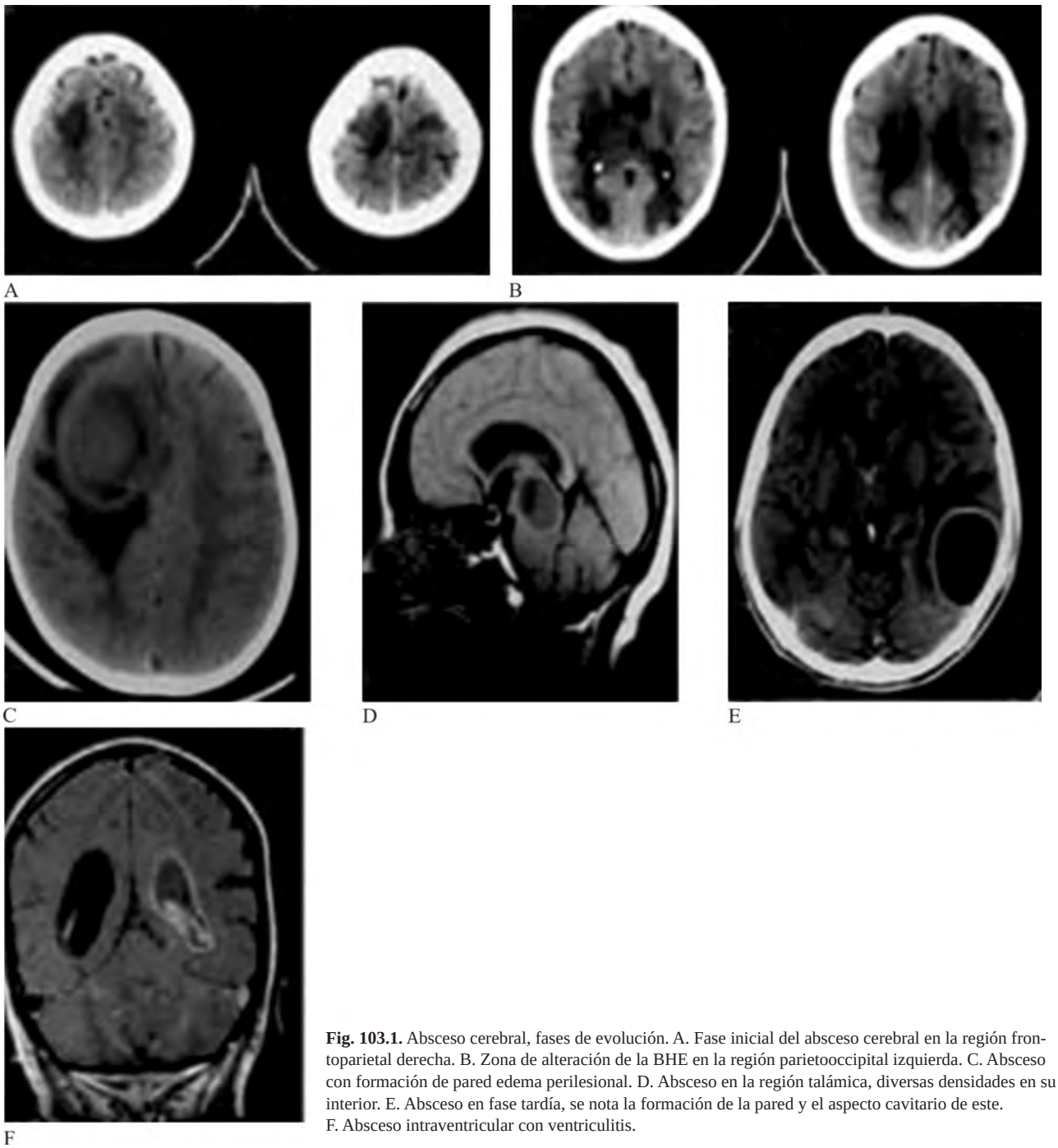


Fig. 103.1. Absceso cerebral, fases de evolución. A. Fase inicial del absceso cerebral en la región frontoparietal derecha. B. Zona de alteración de la BHE en la región parietooccipital izquierda. C. Absceso con formación de pared edema perilesional. D. Absceso en la región talámica, diversas densidades en su interior. E. Absceso en fase tardía, se nota la formación de la pared y el aspecto cavitario de este. F. Absceso intraventricular con ventriculitis.

de abscesos, ya que granulomas tuberculosos, micóticos o parasitarios, o incluso neoplasias gliales, pueden evolucionar con hallazgos similares.

Resonancia magnética nuclear

Es más sensible para detectar lesiones pequeñas en fase de encefalitis o las localizadas en fosa posterior; en los abscesos que se encuentran en fase de cerebritis temprana, detecta la zona central de la lesión antes que la tomografía computarizada.

La tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética nuclear han desplazado a otros métodos diagnósticos, como la angiografía cerebral y la ventriculografía, y en menor escala a la gammagrafía cerebral en el diagnóstico y ubicación topográfica del absceso cerebral.

Están indicados otros exámenes: hemocultivos, como en todo cuadro de sepsis, y estudios radiológicos de los senos perinasales, mastoideos, tórax, entre otros, en la búsqueda del foco séptico primario.

Diagnóstico

En el absceso cerebral generalmente existe una evidencia de infección previa, que permite sospechar el diagnóstico; cuando no ocurre así, se suele confundir con un tumor cerebral.

Cuando se detecta un foco infeccioso, hay que distinguir el absceso de otras complicaciones infecciosas intracraneales. La meningitis puede coexistir con el absceso, pero se identifica por la presencia de signos de irritación meníngea (a veces presentes también en el absceso). La trombosis del seno lateral causa pocas alteraciones cerebrales, aunque la congestión resultante puede ocasionar un papiledema discreto, más marcado del lado afectado, y ligeros signos de deficiencia motora del lado opuesto. Tiene valor la maniobra de Queckenstedt, ya que no hay aumento de la presión al comprimir las yugulares del lado afectado.

Cuando el absceso está localizado en el cerebelo no resulta fácil diferenciarlo de una laberintitis aguda; sin embargo, en el absceso laberíntico predomina el vértigo, y los trastornos de la marcha están íntimamente ligados a este; mientras que en el cerebeloso el síntoma llamativo lo constituye la cefalea, y los trastornos de la marcha, que son constantes, no guardan relación con las crisis de vértigo, que por otra parte no suelen existir.

Por último, la laberintitis suele acompañarse de trastornos auditivos, mientras que una hipotonía muscular evidente indica lesión cerebelosa.

Pronóstico y complicaciones

La mortalidad, antes muy alta (cerca del 50 %), se ha reducido a cifras del 5 % al 10 %. A esto han contribuido diversos factores, entre otros, la moderna quimioterapia antimicrobiana y la mejora de las técnicas radiológicas y neuroquirúrgicas.

Los principales factores pronósticos son el estado neurológico al ingreso, la localización y tamaño del absceso y la naturaleza de la enfermedad preexistente.

Una de las complicaciones más graves y de pronóstico desfavorable la constituye la irrupción del absceso en el sistema ventricular.

Otra complicación que ensombrece el pronóstico es la trombosis de las venas cerebrales, especialmente la del seno cavernoso, así como la encefalitis diseminada y las meningitis.

Tratamiento

Tradicionalmente, la terapéutica efectiva de los abscesos cerebrales se basaba en una combinación de agentes antimicrobianos apropiados con la extirpación quirúrgica del foco. El primer paso es un tratamiento con antibióticos adecuados. Si no se tiene una presunción etiológica, se debe considerar seriamente la aspiración de la lesión, bajo guía estereoatáxica y así obtener material para cultivo. Esto es particularmente necesario en el huésped comprometido, ya que los agentes productores pueden ser bacterias, hongos o protozoarios.

Tratamiento antimicrobiano

Los regímenes antimicrobianos comúnmente recomendados para la terapéutica del absceso cerebral son totalmente empíricos y reflejan las consideraciones sobre penetración de los antibióticos en el tejido cerebral, así como de los patógenos que habitualmente intervienen. Las medidas empíricas para tratar un absceso encefálico provocado por microorganismos de la comunidad en una persona inmunocompetente de manera típica comprenden alguna cefalosporina de la tercera generación como cefotaxima o ceftriaxona y metronidazol. En personas con traumatismo craneoencefálico penetrante o en los en que se han realizado en fecha reciente métodos neuroquirúrgicos, el tratamiento debe incluir la ceftazidima como cefalosporina de la tercera generación, para ampliar la protección contra especies de *Pseudomonas*, y vancomicina para proteger contra *Staphylococcus*. La combinación de meropenem y vancomicina también brinda protección satisfactoria en las situaciones mencionadas. El tratamiento se continúa de seis a ocho semanas

Empleo de esteroides

No deben administrarse glucocorticoides de manera sistemática a los pacientes con un absceso cerebral. El tratamiento con dexametasona intravenosa (10 mg cada 6 h) suele reservarse para los pacientes que tienen un considerable edema en torno al absceso, con efecto de masa y aumento de la presión intracraneal. Para evitar retrasar el proceso natural de encapsulamiento del absceso hay que comenzar en cuanto se pueda la retirada escalonada de la dexametasona.

Tratamiento quirúrgico

Los objetivos en el tratamiento de los abscesos cerebrales son combatir la infección y disminuir el efecto de masa ocupante. El abordaje neuroquirúrgico de estas lesiones permite satisfacer ambos objetivos, ya que con la evacuación del pus se obtiene material para los exámenes bacteriológicos y se disminuye el volumen de la lesión. El tratamiento quirúrgico de los abscesos establecidos consiste en el drenaje por aspiración del pus o en la escisión del absceso en su totalidad. Existen controversias sobre cuál de estos métodos deben utilizarse en cada situación en particular.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

104

Enfermedades cerebrovasculares

Concepto

Son las afecciones que resultan de la pérdida funcional, transitoria o permanente, de una parte cualquiera del sistema nervioso central, generalmente de instalación súbita, causada por la oclusión trombótica, embólica o la rotura de una arteria encefálica.

Epidemiología

Las enfermedades cerebrovasculares ocupan el primer lugar por su frecuencia entre todas las perturbaciones neurológicas y son, además, las patologías neurológicas invalidantes más prevalentes de la población adulta mayor de 65 años. No menos del 50 % de los problemas neurológicos que se presentan en un hospital general son por esta causa. Aproximadamente el 80 % se deben a isquemias, dadas por trombos o embolias, estas tienen una recurrencia del 25 % al 30 % en los cinco años siguientes, del 12 % al 13 % en el primer año y entre el 4 % y el 8 % en el primer mes; un número menor corresponde a causas inflamatorias o espasmo arterial. A los eventos vasculares hemorrágicos les corresponde cerca del 20 % de estas enfermedades y se deben fundamentalmente a hipertensión arterial, aneurismas o malformaciones vasculares.

Este tipo de enfermedades predomina en las edades media y avanzada de la vida y provocan muchas defunciones anuales; cada 6 s alguien muere en el mundo por una enfermedad cerebrovascular. Son comunes los accidentes cerebrovasculares recurrentes en casi todas las formas clínicas, por lo que causan un gran número de ingresos hospitalarios y generan enormes gastos directos de atención medica; cada recidiva conlleva a un gran peligro de muerte. Para los sobrevivientes suele quedar invalidez y dependencia, tanto económica como social; una cantidad importante de estas personas están en edad laboral, todo lo que determina su importancia socioeconómica.

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen la tercera causa de muerte en los países industrializados; la prevalencia mundial se sitúa entre 500 a 700 casos por 100 000 habitantes y fallecen cerca del 25 % de los pacientes.

La situación internacional tiene un comportamiento muy similar. En muchos países de América Latina también son la tercera causa de muerte, después de las muertes violentas y las cardiopatías, y presenta una tendencia ascendente. En Cuba con el avance alcanzado por el Sistema Nacional de Salud permitió que en la década de los 70 del siglo xx, las enfermedades trasmisibles dejaran de ser un problema de salud para el país, por lo que en la siguiente década las enfermedades crónicas no transmisibles se convirtieron en las principales causas de morbilidad y mortalidad; a esto se asocia desde inicios del siglo xx el proceso de transición demográfica que presenta un ritmo de crecimiento moderado con tendencia a ser lento, por un descenso intenso de la fecundidad y un aumento creciente de la esperanza de vida, encontrándose la población cubana en una franca etapa de envejecimiento. En respuesta a esto las enfermedades cerebrovasculares ocupan un lugar relevante entre las causas de morbilidad y mortalidad; en la actualidad constituyen la tercera causa de muerte en Cuba, con una tendencia secular ligeramente ascendente.

La hipertensión arterial constituye el factor de riesgo más importante y su control periódico pudiera resultar una de las vías, sino la más importante para la disminución de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cerebrovascular.

Recuento anatomofisiológico de la circulación cerebral

El cerebro consume el 20 % del gasto cardiaco aunque tiene apenas el 2 % del peso del organismo y de esto se encargan dos sistemas arteriales fundamentales:

- El sistema carotídeo o anterior.
- El sistema vertebrobasilar o posterior.

Ambos sistemas vasculares parten de los troncos supraaórticos que nacen del cayado de la aorta. La arteria carótida común tiene un origen diferente en cada lado; la derecha tiene su nacimiento en el tronco arterial braquiocefálico, mientras que la izquierda sale directamente del cayado aórtico. El sistema carotídeo o anterior se encarga de irrigar los lóbulos frontales, parietales y la cara externa de los temporales, quiasma óptico, retina, putamen, núcleo caudado, brazo anterior de la cápsula interna y las 4/5 partes anteriores del cuerpo calloso. El sistema vertebrobasilar o posterior está constituido por las dos arterías vertebrales y el tronco basilar; las arterias vertebrales habitualmente nacen como la primera rama colateral de la arteria subclavia a cada lado; el tronco basilar es una arteria impar resultante de la unión de las dos vertebrales y se encargan de irrigar el tálamo, núcleo subtalámico, núcleo rojo, tallo cerebral, cerebelo, porción retrolenticular de la cápsula interna, cara inferior de los lóbulos temporales y los lóbulos occipitales.

Uno de los hechos distintivos de la vascularización arterial encefálica es la red de suplencias en cada uno de los niveles del dispositivo arterial cerebral y se trata de un sistema de anastomosis aterioarteriales no funcionante en condiciones normales, que trata de asegurar el flujo sanguíneo a los distintos territorios encefálicos en caso de oclusión de un tronco arterial. El circuito o polígono de Willis es el punto más importante de asiento de anastomosis arteriales, pone en comunicación, a cada lado, los

sistemas carotídeos y vertebrobasilar y a la vez ambos sistemas carotídeos entre sí, este se sitúa en la base del cerebro. Existen otros sistemas de anastomosis como el de las arterias carótidas externa e interna, el de la arteria occipital y sus ramas meníngeas y la arteria cerebral posterior que enlazan la circulación de la carótida con la vertebrobasilar (Fig. 104.1).

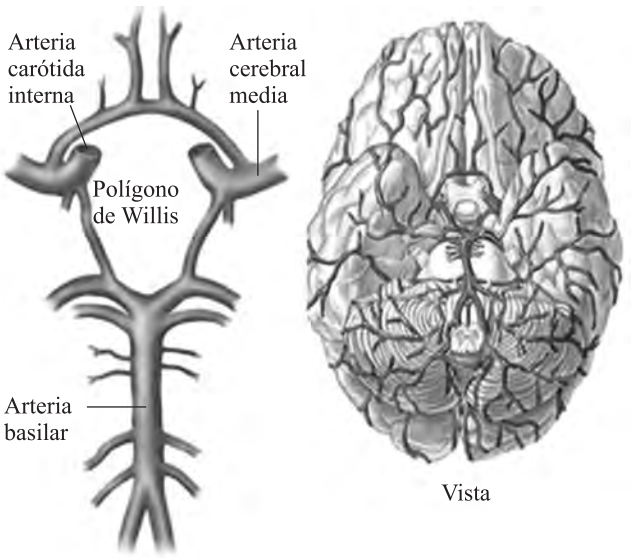


Fig. 104.1. Circulación sanguínea cerebral.

Las células cerebrales son muy especializadas y muy activas funcionalmente, pero no poseen reservas energéticas, lo que hacen que requieran grandes cantidades de energía que tienen que producir de forma constante a expensas del oxígeno y la glucosa de la sangre, por lo que necesitan un árbol vascular óptimo que garantice un flujo adecuado para abastecer estos elementos y eliminar todos los productos de desecho originados por su activo metabolismo. Se conoce que el flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante gracias a las regulaciones fisiológicas que en distintas circunstancias ocurren (autorregulación cerebral). Esto puede verse afectado por la influencia de la tensión arterial, la presión venosa cerebral, la presión intracraneal, la viscosidad de la sangre y el radio de los vasos cerebrales.

El flujo sanguíneo cerebral normal oscila entre 50 mL/min y 100 mL/min por cada 100 g de masa encefálica, aunque esto es muy variable y suele afectarse de forma importante sin dar manifestaciones, pero cuando disminuye a menos de 20 mL/100 g/min, comienzan a ocurrir cambios fisiológicos en las neuronas con alteraciones funcionales que por lo común se recuperan y se restituye el flujo, pero si disminuye por debajo de 10 mL/100 g/min (umbral de agotamiento energético), tiene lugar daño estructural irreversible de la neurona.

Existen mecanismos que protegen al encéfalo de cambios fisiológicos bruscos, como el mecanismo de autorregulación cerebral, que actúa ante variaciones de la tensión arterial, el conocido reflejo isquémico y el reflejo de Cushing, que provoca vasoconstricción periférica para mejorar flujos cerebrales ante una isquemia o aumento de la presión intracraneal. Existen además otras barreras protectoras como son la barrera hematoencefálica, barrera encefalomeníngea y la barrera hematomeníngea.

El sistema nervioso asegura las funciones de control del organismo, es único en la gran complejidad de reacciones de control que puede llevar a cabo.

Impacto de la tecnología

Estudios con animales han demostrado que la lesión cerebral ocurre dentro de pocos minutos de ocurrir el ataque cerebrovascular y puede hacerse irreversible dentro de un periodo de solo 1 h. En los seres humanos, el daño cerebral comienza en el momento en que empieza el ataque cerebrovascular y a menudo continúa por días después de ocurrir este. Los científicos saben actualmente que hay una ventana de oportunidad, denominada "ventana terapéutica", muy reducida para tratar la forma más común del ataque cerebrovascular. Debido a estos estudios y a diversos adelantos en el campo de la enfermedad cerebrovascular, los pacientes que sufren esta enfermedad tienen la probabilidad no solo de sobrevivir, sino de recuperarse adecuadamente, además, esto ha propiciado un mejor conocimiento de la anatomía y fisiología de la circulación cerebral.

El diagnóstico precoz, en las primeras 3 h de haber ocurrido el episodio (periodo de ventana terapéutica) en la actualidad es de gran valor para poder realizar el tratamiento trombolítico oportuno de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas. Pero esto se logra, entre otras cosas, con un diagnóstico positivo y precoz del evento de causa isquémica. Para esto se dispone de varias técnicas diagnósticas como tomografía axial computarizada (monocorte y multicorte), resonancia magnética nuclear, tomografía eléctrica cerebral, electroencefalograma, tomografía axial computarizada por emisión de positrones, tomografía axial computarizada por emisión de fotón único, resonancia magnética nuclear por difusión, resonancia magnética nuclear por perfusión y potenciales evocados; aunque algunas de estas técnicas no se encuentran disponibles en Cuba ni en la mayoría de los centros hospitalarios del tercer mundo, por lo costosas que son, además, necesitan de un personal altamente calificado en su utilización; no se dejan de mencionarlas por el hecho de que los médicos brindan servicios en cualquier parte del mundo donde estas se puedan emplear.

Valor de la tomografía axial computarizada en el ictus

- Establece el diagnóstico correcto de infarto o hemorragia cerebral.
- Descarta otras etiologías que puedan simular un ictus, especialmente los tumores.
- Permite el estudio evolutivo y control de las complicaciones.
- Puede ser utilizada en pacientes con marcapasos, *clips* metálicos o con monitorización.

Tomografía axial computarizada multicorte

Posibilita el estudio angiográfico tridimensional, aporta información de la vascularización intracraneal y extracraneal y puede ser utilizada en la medición y evaluación del flujo sanguíneo cerebral.

Es de utilidad en las urgencias, pacientes intubados, en coma o pacientes que cooperen poco, ya que es un estudio que requiere poco tiempo para la adquisición de las imágenes.

Resonancia magnética nuclear

En los pacientes con diagnóstico clínico de infarto agudo, el 82 % de las resonancias magnéticas demuestran alteraciones en las primeras 24 h del ictus, en comparación con la tomografía axial computarizada (58 %), define mejor la extensión del infarto, tiene una gran superioridad diagnóstica respecto a la tomografía axial computarizada en los infartos lacunares, ya que no solo es capaz de identificar lesiones de menor tamaño sino que también facilita información respecto a su cronología, puede ser negativa en el 10 % a 20 % de los casos con infarto agudo.

La importancia de un diagnóstico dentro de las 4 h a 6 h de establecido un accidente vascular encefálico de tipo isquémico para un tratamiento trombolítico inmediato, es bien conocido. Las nuevas técnicas de resonancia magnética nuclear como difusión, perfusión

y espectroscopia, pueden dar información del estado metabólico y flujo sanguíneo de las regiones cerebrales isquémicas, esto permite un diagnóstico temprano del infarto, zona de penumbra isquémica y de manera adicional con la técnica de angiorresonancia se puede observar los vasos intracraneales y extracraneales.

Los infartos venosos se estudian mejor con la angiorresonancia, mientras que la mayoría de las hemorragias intracraneales se valoran mejor con la tomografía axial computarizada. En todos los casos es útil el Doppler carotídeo y el Doppler transcraneal, así como la tomografía axial computarizada por emisión de fotón único, la tomografía por emisión de positrones y la angiografía carotídea, esta última previa al tratamiento quirúrgico cuando está indicada.

Electroencefalograma

En la evaluación funcional del sistema nervioso central han alcanzado un extraordinario valor la introducción de novedosas técnicas neurofisiológicas que partiendo del análisis del electroencefalograma en el dominio de las frecuencias ha aportado métodos de diagnóstico funcionales de alta resolución temporal que permite evidenciar de forma objetiva y muy precoz el estado funcional de la corteza cerebral y áreas subcorticales. El electroencefalograma convencional demuestra desde estadios muy incipientes en las enfermedades cerebrovasculares signos de sufrimiento cortical. Algunos hallazgos en el electroencefalograma posibilitan diferenciar el tipo de enfermedades cerebrovasculares.

Tomografía eléctrica cerebral

Son imágenes funcionales cerebrales asociados a una solución espacial que localiza el origen y distribución topográfica de la anatomía cerebral de determinada actividad eléctrica cerebral. Se obtiene mediante la integración de la información funcional aportada por el electroencefalograma con la información de carácter anatómico brindada por tomografías como las imágenes de la resonancia magnética nuclear o la tomografía axial computarizada. Mediante la tomografía eléctrica cerebral es posible la localización espacial en el cerebro de los generadores de diversos procesos tanto fisiológicos como originados por trastornos en el funcionamiento del sistema nervioso central.

Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares

La III Clasificación de Enfermedades Cerebrovasculares propuesta por *The National Institute of Neurological communicative Disorders and Stroke* en 1990, tiene la finalidad de definir de forma precisa los tipos de enfermedades cerebrovasculares, así como los diversos aspectos etiológicos, patogénicos y diagnósticos:

1. Enfermedades cerebrovasculares asintomática.
2. Enfermedades cerebrovasculares focal:
   a) Ataque transitorio de isquemia.
   b) Ictus (*stroke*):
      – Infarto cerebral.
      – Hemorragia intracerebral.
      – Hemorragia subaracnoidea.
3. Demencia vascular.
4. Encefalopatía hipertensiva.

Enfermedad cerebrovascular asintomática

Concepto

Es la que todavía no ha dado síntomas cerebrales o retinianos, pero que ha provocado algún daño vascular demostrable y se puede diagnosticar en pacientes con estenosis carotidea asintomática o que se diagnostique por hallazgo de infartos cerebrales silentes en tomografía axial computarizada (tomografía axial computarizada) o resonancia magnética nuclear (resonancia magnética nuclear), o se detecte la presencia de aneurismas o malformaciones vasculares cerebrales asintomáticos.

Las enfermedades cerebrovasculares focal engloba los ataque transitorio de isquemia de cualquier localización y los ictus isquémicos (infarto cerebral) o hemorrágicos como la hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea.

Existen otras clasificaciones, pero la clasificación de enfermedades cerebrovasculares según su naturaleza parece más didáctica y desde esta perspectiva se dividen en:

1. Isquémicas:
   a) Ataque transitorio de isquemia.
   b) Trombosis cerebral.
   c) Embolia cerebral.
   d) Infartos lacunares.
2. Hemorrágicas:
   a) Espontáneas:
      – Hemorragia subaracnoidea.
      – Hemorragia intraparenquimatosa.
      – Hemorragia intraventricular primaria.
      – Hemorragia cerebromeníngea.
   b) Traumáticas:
      – Hematoma subdural.
      – Hematoma epidural.
3. Otras formas de enfermedades cerebrovasculares:
   a) Demencia vascular.
   b) Encefalopatía hipertensiva.
   c) Trombosis de origen venoso.

Clasificación evolutiva de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas

Estas tienen valor pronóstico para el paciente en fase aguda:

- Ataque transitorio de isquemia cerebral: en menos de 24 h regresa completamente.
- Defecto neurológico isquémico reversible: es un déficit neurológico de más de 24 h y menos de tres semanas.
- Infarto isquémico en evolución: es el déficit neurológico que empeora o aparecen nuevos síntomas.
- Infarto cerebral estable o completado: no hay progresión del cuadro clínico después de instalado.

Ataque transitorio de isquemia

Concepto

Se conoce por ataque transitorio de isquemia al cuadro clínico resultante de la interrupción focal y transitoria (generalmente unos minutos), de la circulación encefálica, sin provocar necrosis y que provoca un déficit neurológico por menos de 24 h.

Etiología

La etiología está en dependencia de dos factores:

- Según su etiología.
- Según el territorio vascular afectado.

Según su etiología

Se consideran cuatro causas:

- Isquemia provocada por un émbolo arteria-arteria: esta es la teoría más aceptada y frecuente, se plantea que es un émbolo que se origina en la aorta, grandes vasos del cuello y en menor frecuencia de origen cardiaco, que viaja desde estas grandes arterias, a las arterias del cerebro.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Isquemia secundaria a vasoespasmo focales cerebrales: se observa fundamentalmente en la evolución de una encefalopatía hipertensiva (crisis espástica de Pall), causantes de isquemia cerebrales transitorias que regresan al controlar la crisis o por fenómenos de autorregulación del flujo cerebral.
– Fenómenos hemodinámicos por disminución del gasto cardiaco o espasmos de grandes vasos que afectan un área previamente dañadas, susceptible a la disminución del flujo cerebral, por ejemplo: hipotensión aguda.
– Por aumento de la viscosidad de la sangre que provoca disminución del flujo sanguíneo cerebral fundamentalmente en zonas estenóticas, malformadas u otras.

Según el territorio vascular afectado

Se consideran dos formas:

– Afección del territorio carotídeo o anterior: en este caso la teoría que más se acepta es el émbolo arteria-arteria y se debe a un daño del endotelio vascular por cualquier causa, pero la más frecuente es la ateroesclerosis, en que se expone el tejido conectivo subendotelial y esto estimula la agregación plaquetaria a este nivel, como mecanismo de defensa ante una lesión vascular se forma un coágulo sobre la superficie dañada. Cuando estos agregados plaquetarios aumentan de tamaño, de su cola se desprenden fragmentos por el impulso de la corriente sanguínea, como ocurre durante una crisis hipertensiva, estos fragmentos desprendidos se comportan como émbolos que viajan por la luz del vaso cerebral correspondiente hasta encontrar un vaso de menor calibre donde se enclava provocando una isquemia a ese nivel, pero por ser un émbolo es más friable y poco estructurado por lo que se destruye con mayor facilidad al actuar sobre este, la presión sanguínea del extremo anterior del vaso ocluido y la acidosis, por disminución del oxígeno, aumento del dióxido de carbono que provocan una vasodilatación del vaso en el extremo posterior a la oclusión, facilitando la restitución del flujo sanguíneo cerebral de la zona isquemiada (Fig. 104.2). Todo esto ocurre en breves minutos por eso su carácter transitorio, restableciéndose todo su funcionamiento y por su puesto sin dejar necrosis en el tejido cerebral.
– Afección del territorio vertebro basilar o del territorio posterior: en este caso se afectan fundamentalmente las zonas del tallo y cerebelo secundario a trastornos hemodinámicos, vasoespasmos y hematológicos. La disposición de las arterias del sistema vertebrobasilar permite que el flujo sanguíneo cerebral sea aportado por una arteria única con escasa o nula circulación colateral, este mismo fenómeno explica como la artrosis cerebral con osteofitos marginales, sea causa comprobada de isquemia cerebral transitoria, pues el giro de la cabeza unos 60º puede estrecharla y reducir el flujo de la arteria vertebral ipsilateral o se asocia a hipotensión arterial que favorece la disminución del riego sanguíneo cerebral del territorio posterior y cerebeloso con la consiguiente isquemia.

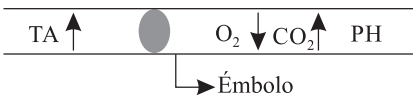


Fig. 104.2. Émbolo en una arteria cerebral y causas de su destrucción.

Cuadro clínico

Se presenta por lo general de forma brusca, caracterizado por síntomas y signos de breve duración (habitualmente unos minutos), con recuperación completa de la función neurológica en la evolución de 1 h por lo general. Cuando algunos síntomas se mantengan por más de 24 h de haber comenzado el cuadro clínico, deja de ser un ataque transitorio de isquemia; por el contrario es muy frecuente que, al acudir al médico, el examen físico sea negativo y ya no presente síntomas subjetivos; por lo que necesita de la pericia del médico al evaluar los factores de riesgo, la forma de presentación y los síntomas y signos descritos por el paciente o familiar.

Clínicamente esta afección se manifiesta según el territorio vascular afectado.

Si la afección es del *territorio carotídeo o anterior*, también denominada insuficiencia carotídea se caracteriza por dos formas clínicas:

– El primero es la ceguera monocular transitoria o amaurosis fugaz; que consiste en pérdida brusca de la visión, indolora, que se recupera en 5 min a 10 min, rara vez duran más de 30 min, por isquemia retiniana.
– El segundo son ataques isquémicos transitorios hemisféricos caracterizados por:
  • Trastornos motores como hemiparesia o monoparesia.
  • Trastornos sensitivos dados por hemihipoestesia o parestesias de un hemicuerpo o de un segmento de este.
  • Trastornos del lenguaje: disartria y afasia con parálisis facial central o sin estas.
  • Trastornos de la conciencia dados por estados confusionales y convulsiones.

Cualquiera de estos síntomas y signos pueden asociarse a ausencia o disminución de los latidos de la arteria carótida a nivel del cuello o de la arteria temporal superficial, pero si se ausculta un soplo en el trayecto del vaso, fundamentalmente en la bifurcación de la carótida primitiva en el cuello o en la mastoide, por supuesto su hallazgo refuerza o confirma el diagnóstico clínico.

Si la afección es del *territorio vertebrobasilar*, el cuadro predominante es el vértigo, siempre asociado a otros síntomas, que tienen características particulares en dependencia si la afección es vertebral o basilar.

El ataque transitorio de isquemia por *insuficiencia vertebral* puede causar vértigos, cefalea occipital, algia e hipoestesia facial ipsilateral, en la hemicara del mismo lado de la lesión cerebral y el hemicuerpo contralateral además de diplopía, nistagmos, disfonía, hipo, disfagia, tos y disartria, con carácter intermitente y alterno.

El ataque transitorio de isquemia por *insuficiencia basilar* del segmento proximal puede provocar síntomas de ambos lados del cuerpo y de forma intermitente como parestesias en forma de entumecimiento facial y peribucal, hipoestesia, disartria, diplopía y vértigos descritos con frecuencia como inestabilidad, aturdimiento, balanceo y a veces perciben como si la habitación estuviese al revés o que el suelo se mueva hacia ellos. Cuando se afectan las ramas de la arteria basilar los síntomas se presentan en un solo lado del tronco, por lo general con una duración de 5 min a 30 min y carácter repetitivo, apareciendo varias veces en el día.

Una variedad de insuficiencia vertebrobasilar es el que se conoce con el nombre de síndrome del robo de la subclavia y ocurre por la estenosis marcada de la arteria subclavia en un punto proximal con respecto al origen de la arteria vertebral por lo que disminuye la tensión sanguínea más allá de la estenosis, lo que da lugar a que la sangre circule en sentido retrógrado desde la arteria vertebral contraria hacia el segmento de la subclavia, situado más allá de la estenosis, en vez de circular normalmente a lo largo de la arteria vertebral hacia el tronco basilar y el polígono de Willis (Fig. 104.3). La cantidad de sangre aspirada cuando el brazo está en reposo puede ser insuficiente, pero durante el ejercicio, en que el riego sanguíneo del brazo puede duplicarse, puede provocar isquemia del tronco cerebral, del cerebelo y de los lóbulos occipitales; manifestándose clínicamente por cefalea occipital durante el ejercicio del brazo debido a la dilatación de las colaterales, trastornos isquémicos pasajeros vertebrobasilares, de

la visión, retardo o poca amplitud del pulso, soplo sobre la arteria subclavia y tensión arterial de los dos brazos con una diferencia de por lo menos 20 mmHg en la tensión arterial sistólica y de 10 mmHg en la diastólica.

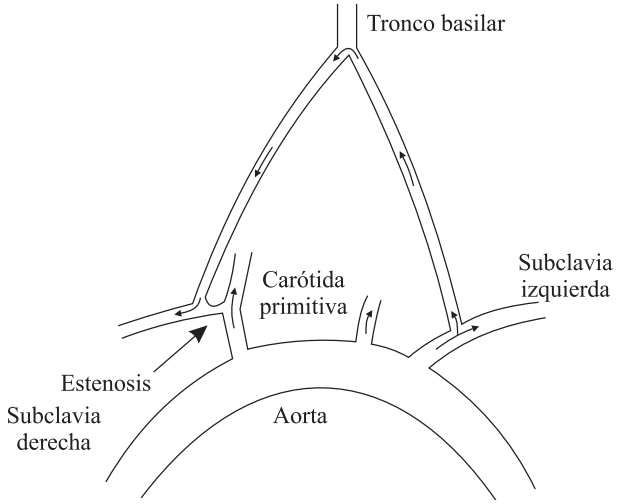


Fig. 104.3. Esquema para indicar el mecanismo de el robo de la subclavia.

Cualquiera de estas formas clínicas puede venir asociadas con cefalea, parestesias, náuseas, vómitos, falta de atención, poca memoria, disgrafía, movimientos involuntarios y todas las formas clínicas tienen en común:

- El carácter transitorio que puede ir desde varios segundos hasta pocas horas, pero siempre menos de 24 h.
- Un síntoma aislado no forma un cuadro clínico, es necesario la combinación de dos o más.
- No deja lesión cerebral.
- Puede ocurrir durante el sueño y no percibirlo el paciente o los familiares.
- Puede ocurrir y el paciente no darles valor a algunos síntomas, por lo que se debe ser exhaustivo en el interrogatorio y en examen físico.

Exámenes complementarios

Exámenes de laboratorio clínico

Con el objetivo de evidenciar factores de riesgos presentes o causales de la enfermedad como la hiperlipidemia, hiperuricemia, policitemia, poliglobulia, hiperproteinemia, entre otras.

Electrocardiograma

Buscando arritmias cardiacas como fuente de microémbolos.

Ecocardiograma

Permite diagnosticar trombos murales, zonas acinéticas y morfología valvular que son potencialmente formadoras de émbolos.

Radiografía de columna cervical

Puede mostrar una artrosis de la columna cervical, como causa de la insuficiencia vertebrobasilar.

Oculopletismografía

Permite determinar la presión sistólica de las arterias oftálmicas, que refleja con bastante fidelidad la presión de perfusión de los hemisferios cerebrales correspondientes. Cuando existe una diferencia en la amplitud del pulso entre ambas arterias oftálmicas, mayor que 2 mmHg, se puede afirmar que hay una estenosis no compensada en una arteria carótida interna. La interpretación del estudio se hace compleja cuando la lesión es bilateral.

Ultrasonido Doppler de las arterias carótidas

El modo B de ultrasonido permite determinar la morfología tridimensional de la arteria, el calibre, la presencia de ateromatosis, estenosis, trombos, que obstruya o disminuya el flujo sanguíneo; el Doppler permite evaluar parámetros de flujo vascular como calidad y dirección del flujo arterial, al igual que el metabolismo cerebral, hace posible evaluar los efectos de la enfermedad oclusiva extracraneal (síndrome del robo de la subclavia o flujo intracraneal).

Angiografía

Permite visualizar estenosis a cualquier nivel incluyendo la estenosis de la subclavia que provoca el síndrome de robo de la subclavia, malformaciones vasculares, placas de ateroma, ulceraciones, trombos y otras causas de disminución de flujo. Esta técnica, además, es imprescindible para el tratamiento quirúrgico o intervencionista.

Técnicas de neuroimágenes

Se pueden utilizar la tomografía axial computarizada, tomografía axial computarizada multicorte con contraste, resonancia magnética nuclear, resonancia magnética nuclear por difusión y perfusión, y la tomografía axial computarizada por emisión de fotón único, brindan información de las posibles causas que pueden ocasionar el cuadro transitorio, pero además confirman la ausencia de una lesión permanente del tejido cerebral, que es una de las condicionantes para el diagnóstico de los ataques transitorios de isquemia.

La *tomografía por perfusión cerebral* en el ataque transitorio de isquemia es útil para la identificación de áreas con riesgo isquémico y evaluación de la reserva vascular cerebral mediante la prueba de la acetazolamida. Este consiste en la realización de una tomografía axial computarizada por emisión de fotón único cerebral de perfusión basal tras administración de este estímulo vasodilatador que ejerce su acción a través de un aumento del dióxido de carbono cerebral y provoca un fenómeno de robo de las áreas con flujo reducido que ya están en máxima vasodilatación. Mediante la comparación de planos transversales de tomografía axial computarizada por emisión de fotón único posacetazolamida y tomografía axial computarizada por emisión de fotón único basal se observa la reversibilidad de algunas de las lesiones isquémicas, sugerentes de reserva vascular disminuida.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Se realiza con el cuadro clínico ya descrito que tiene que tener una recuperación en menos de 24 h y la confirmación a través de los medios de neuroimagen que demuestren la ausencia de lesión del tipo de infarto isquémico u hemorragia. Si se demuestra un infarto u hemorragia aunque el cuadro clínico dure menos de 24 h, no se considera un ataque transitorio de isquemia y viceversa, si el cuadro clínico o algunas de sus manifestaciones neurológicas persisten por más de 24 h y en los estudios de neuroimagen no aparece lesión cerebral, tampoco se considera un ataque transitorio de isquemia.

Diagnóstico diferencial

- Cuadro convulsivo: convulsiones focales del tipo somatomotriz, al final del cuadro convulsivo suele quedar una parálisis

facial central residual que cede en pocas horas, en otros cuadros pueden aparecer parestesias focalizadas; pero estos cuadros vienen asociados a un cortejo sintomático característico dado por la presencia de aura, movimientos tónico clónicos, periodo posictal propios de las convulsiones y que se diferencian del ataque transitorio de isquemia.

- Hipoglucemia: provoca cuadros agudos de disartrias, relajación de esfínteres, toma de conciencia y hasta déficit motor focalizado que lo pueden confundir con un cuadro de ataque transitorio de isquemia, pero por lo general viene acompañado de sudoración, frialdad, palidez, hipotensión arterial, y se recoge el antecedente de ser diabético o en casos de ancianos con ayunos prolongados o alcohólicos, además, se recuperan fácilmente al administrarle dextrosa hipertónica.
- Síndrome de Meniére: se plantea frente a los cuadros de vértigos persistentes y recidivantes, pero se acompañan de hipoacusia, vómitos, ticnitus y las crisis por lo general vienen precedidos de aura y tienden a ser más prolongadas que lo diferencian del ataque transitorio de isquemia.
- Ataque migrañoso: se puede plantear en la migraña de debut tardío, que se acompaña de síntomas visuales hemianopsias, oculomotores como oftalmoplejía, motores como hemiparesia, monoparesia o sensitivos como hemiparestesias, entre otros; sin cefalea acompañante o solo discreto dolor de cabeza. El diagnóstico diferencial se hace difícil en estas circunstancias y solo la historia clínica permite descubrir la instalación y progresión sucesiva de los síntomas migrañoso en un periodo de 5 min a 20 min, lo que no ocurre en el ataque transitorio de isquemia.
- Amnesia global transitoria: en este caso solo se afecta la memoria, sobre todo la reciente, con recuperación total antes de 24 h.
- Síndrome de Stokes-Adams, el síndrome de seno carotídeo hipersensible, la hipotensión postural, las crisis acinéticas con caída del anciano, el síncope tusígeno, entre otros: son raras situaciones que plantean el diagnóstico diferencial y en todos los casos requieren de un examen clínico exhaustivo donde se indague forma de presentación de los síntomas, recuperación con los cambios de posición, manipulación de los senos carotideos, crisis de tos, asociados a estos cuadros y no a las enfermedades cerebrovasculares.

Por último cuando el ataque transitorio de isquemia se presenta con amaurosis fugaz se debe diferenciar de procesos como *glaucoma, neuritis retrobulbar, oclusión de la arteria central de la retina, desprendimiento de retina,* que aunque tienden a durar más tiempo deben ser descartadas por exámenes oftalmológicos especializados, además, por lo general vienen como único síntoma el estrés síquico, el estreñimiento y la tos; se recomienda una sedación ligera. Se considera al ataque transitorio de isquemia, como la angina del cerebro y se le debe dar el valor que amerita.

Ante el diagnóstico de un ataque transitorio de isquemia, la labor de prevención es esencial, principalmente cuando se sabe que además de ser una forma de enfermedad cerebrovascular, es un factor de riesgo de otras enfermedades vasculares isquémicas y hemorrágicas; por lo que se deben desarrollar actividades de promoción de salud encaminadas a la prevención o modificación de factores de riesgo, promover estilos de vida saludables y el cumplimiento de la terapéutica de los pacientes hipertensos.

Se debe realizar la pesquisa activa de la enfermedades cerebrovasculares asintomática y de los ataque transitorio de isquemia no diagnosticados, en los pacientes de riesgo, mediante un correcto y adecuado examen físico integral y en particular la auscultación de soplo carotídeo a nivel del cuello.

Evolución y pronóstico

Los ataques transitorios de isquemia pueden evolucionar con crisis que se repiten en ocasiones de forma espaciadas en el año y otras tan frecuentes como varias veces en el día. Su ocurrencia tiene una significación importante ya que es un predictor de enfermedad isquémica tanto cerebral como coronaria, además, se conoce que los pacientes que han sufrido un ataque transitorio de isquemia tienen un riesgo 16 veces mayor de padecer una trombosis cerebral, habitualmente el riesgo es mayor en el primer año consecutivo al ataque inicial, principalmente en los dos primeros meses.

Tratamiento

Está encaminado a eliminar factores de riesgo, el tratamiento de la causa y la profilaxis de un nuevo episodio.

El paciente diagnosticado con un cuadro agudo de ataque transitorio de isquemia, debe ingresarse en sala de ictus, necesita reposo físico e intelectual, evitar las emociones fuertes y

Tratamiento de la causa

Si la causa es una enfermedad cardiaca del tipo valvular o arritmias, el tratamiento es corregirlas o indicar anticoagulantes igual que en la embolia cerebral; si se trata de procesos inflamatorios arteriales como la arteritis, se indican esteroides en dosis antiinflamatorias, si es una inflamación de origen séptico, indicar antibióticos (por ejemplo, penicilina para la arteritis sifilítica). Si es artrosis cervical, se realiza tratamiento medicamentoso, fisioterapéutico o quirúrgico según requiera.

Cuando hay hiperviscosidad sanguínea como en el caso de la poliglobulia, trombocitosis, hiperproteinemia, se puede hacer tratamiento con pentoxifilina 800 mg cada 12 h por vía oral o hemodilución con dextrán 40 de bajo peso molecular de estas formas:

- Hipervolémica: se administra el dextrán 40 a una cantidad mayor que el volumen de sangre que se extrae.
- Isovolémica: se administra la misma cantidad de dextrán que la cantidad de sangre que se extrae.
- Hipovolémica: se administra menor cantidad de dextrán que la cantidad de sangre que se extrae.

Si la causa es un foco generador de émbolos demostrado por los complementarios, el tratamiento es específico en dependencia del origen del foco; si el émbolo es de origen cardiaco se debe usar la heparina de bajo peso molecular o antiagregantes plaquetarios; en caso de estenosis carotídeas sintomáticas, superior al 70 %, se ha demostrado que la endarterectomía reduce de 50 % a 70 % el riesgo de ictus; en caso de contraindicaciones a la anestesia general, la alternativa a la endarterectomía, es la angioplastia carotídea transluminal percutánea.

Profilaxis de un nuevo episodio

Los antiagregantes plaquetarios tienen efectos preventivos de nuevos episodios, se aplican desde el inicio una vez confirmado la causa isquémica:

- Ácido acetilsalicílico a dosis de 80 mg/día a 125 mg/día, preferentemente con alimentos. Es el más eficaz, barato y asequible de los productos antiagregantes. Es un fármaco conocido hace más de 100 años, su acción antitrombótica se basa en la inhibición de la producción de tromboxano A2 de las plaquetas, una prostaglandina que induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción en respuesta a varios estímulos como la trombina, es un inhibidor de la ciclooxigenasa.
- Clopidogrel a dosis de 75 mg/día en dosis única.
- Ticlopidina a dosis de 250 mg dos veces al día.
- Dipiridamol a dosis de 25 mg, se dan de 300 mg a 600 mg cada 6 h a 8 h, es la terapéutica alternativa del ácido acetilsalicílico en nuestro medio, en caso de intolerancia digestiva.
- Policosanol tiene efecto antiagregante plaquetario por elevación de la prostaciclina y efecto sinérgico con la aspirina,

hipolipemiante, no prolonga el tiempo de sangrado. Se recomienda una dosis de 20 mg/día.

Los neuroprotectores más usados son los que protegen la membrana neuronal, mejoran las relaciones interhemisféricas y las vitaminas liposolubles que eliminan radicales súper óxidos del oxígeno en el área de isquemia:

- Piracetán a dosis de 800 mg a 1 600 mg cada 8 h o 12 h.
- Citicolina a dosis de 500 mg 1000 mg en infusión.
- Vitamina A (2 5000 U) a dosis de 5 000 U a10 000 U diarias.
- Vitamina C (500 mg) a dosis de 500 mg/día.
- Vitamina E (50 mg) a dosis de 50 mg/día.

Ictus (*stroke*)

El ictus es un término latino que, al igual que su correspondiente anglosajón *stroke*, significa "golpe", ambos describen perfectamente el carácter brusco y súbito del proceso. Son sinónimas las denominaciones de accidente cerebrovascular, ataque cerebrovascular, accidente vascular encefálico, enfermedad cerebrovascular y apoplejía, representan de forma genérica un grupo de trastornos que incluyen el infarto cerebral, la hemorragia cerebral y la hemorragia subaracnoidea.

El infarto cerebral ocurre cuando la isquemia cerebral es lo suficientemente prolongada en el tiempo como para provocar un área de necrosis tisular. Hay diferentes tipos de infarto cerebral según su mecanismo de producción, la etiología en la que se encuadra y la localización topográfica:

Clasificación según el mecanismo de producción del infarto cerebral

- Trombótico (incluye al infarto lacunar).
- Embólico.
- Hemodinámico.

Clasificación etiológica del infarto cerebral

- Infarto cerebral aterotrombótico.
- Infarto cerebral cardioembólico.
- Infarto lacunar o del pequeño vaso.
- Infarto cerebral de causa inhabitual.
- Infarto cerebral de etiología indeterminada.

Clasificación según localización topográfica

- Infartos totales de la circulación anterior.
- Infartos parciales de la circulación anterior.
- Infartos lacunares.
- Infartos de la circulación posterior.

Trombosis cerebral

Concepto

Es el cuadro neurológico que se provoca cuando ocurre la muerte de una zona determinada del cerebro por falta de riego sanguíneo, como consecuencia de una obstrucción de la luz de la arteria por un coágulo desarrollado en su interior de manera lenta y gradual.

Etiología

Son múltiples las causas que dan lugar a la formación de un coágulo en el interior del lecho vascular a partir del daño en el endotelio, pero la más frecuente de todas es la arteriosclerosis, que disminuye la luz vascular, además de que constituye un estímulo para la agregación plaquetaria y fibrina, entre las que quedan atrapados elementos formes de la sangre que facilitan la formación de un coágulo y en la medida que este aumente de tamaño, reduce la luz del vaso e induce grados variables de isquemia cerebral hasta ocluirlo totalmente y provocar el infarto cerebral; esto se puede ver favorecido por la hipertensión arterial, que interactúa simultáneamente, ya que esta es uno de los principales factores aterogénicos conocidos, a causa de los daños que provoca en el endotelio vascular, y puede desencadenar el evento durante una crisis hipertensiva al causar vasoconstricción con la consiguiente disminución de la luz vascular en un vaso ya parcialmente ocluido por un trombo y al aumentar la velocidad de circulación de la sangre a ese nivel, que en el caso de un trombo no bien estructurado, como ocurre en los que se forman en las arterias a nivel del cuello, esto facilita el desprendimiento de fragmentos del trombo a nivel de su cola, como ocurre en los ataque transitorio de isquemia y en el embolismo cerebral.

La arterioesclerosis puede comenzar desde la infancia, incluso desde la vida intrauterina, pero por lo general se hace evidente después de los 50 años, aumenta de forma proporcional con la edad y es agravada por la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, hiperlipemia y el hábito de fumar. Esta se desarrolla en todas las arterias cerebrales, pero la carótida interna a nivel del cuello y la cerebral media en su bifurcación, resultan muy frecuentemente afectadas; también las arterias vertebrales, la bifurcación del tronco basilar, las arterias carótidas primitivas, subclavia, tronco arterial braquiocefálico y arterias vertebrales en su trayecto extracraneal son asiento de placas de ateroma y oclusión trombótica.

No siempre que ocurre una oclusión arterial trombótica se presenta el cuadro clínico de la trombosis cerebral, ya que en ocasiones el flujo sanguíneo que llega a la zona isquémica por las arterias colaterales anastomótica es suficiente para mantener su función; por el contrario, un vaso arterial puede estar obstruido de forma incompleta y, sin embargo, ocurrir un infarto cerebral extenso, porque en este caso la circulación colateral no está lo suficientemente desarrollada y el tejido nervioso muere. La rapidez con que tiene lugar la oclusión del vaso y el estado de la tensión arterial, son otros factores importantes en el desarrollo del infarto cerebral.

Al obstruirse el vaso sanguíneo, la falta de circulación ocasiona una disminución del aporte de los principales substratos energéticos de las células del sistema nervioso central (oxígeno y glucosa); como alternativa, las células aumentan la captación de glucosa y oxígeno de la sangre, pero si continua la isquemia y el aporte de sangre cae a menos de 30 mL/100 g de tejido cerebral por minuto, se comienzan a manifestar los signos neurológicos; si persiste la isquemia y el aporte disminuye a menos de 15 mL/100 g a 18 mL/100 g de tejido cerebral por minuto, se provoca una ausencia de actividad eléctrica que se traduce por una inactividad funcional neuronal, pero potencialmente reversible si se restituye el flujo; pero si continua el problema y el flujo se reduce a 10 mL/100 g de tejido cerebral por minuto, ocurren alteraciones electrofisiológicas en la membrana celular y muerte cerebral.

Generalmente la zona central dependiente de la arteria nutricia ocluida, queda expuesta de forma brusca a una importante reducción del flujo, y si la circulación colateral demora en suplir esta merma, también se extiende el tiempo de exposición a la isquemia, por lo que es frecuente que a este nivel ocurra un área de infarto (muerte cerebral), la que queda rodeada de una "zona de penumbra isquémica" (Fig. 104.4) irrigada por las arterias colaterales, que permite que las células se mantengan vivas, aunque aletargadas, afuncionales, sin actividad eléctrica, que es potencialmente reversible sí se restablece el flujo sanguíneo, ya que las células de esta región mueren si la reperfusión no

PROHIBIDA SU VENTA

se establece durante las primeras horas, porque la circulación colateral es insuficiente para mantener la demanda neuronal de oxígeno y la glucosa de forma indefinida.

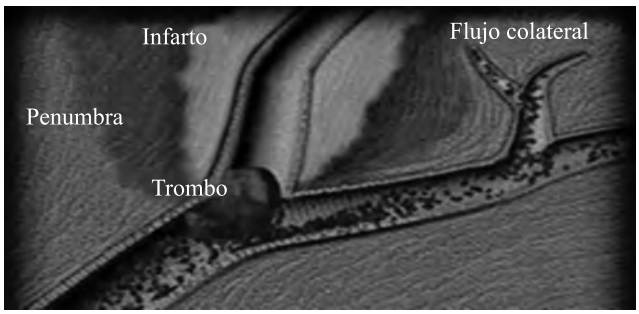


Fig. 104.4. Zona de penumbra isquémica

Cuadro clínico

Los pacientes presentan con frecuencia pródromos en las horas o días que preceden al *stroke*, como parestesias, paresias, afasia, trastornos visuales, en ocasiones asociados a descontrol de la tensión arterial y no es raro que se recoja el antecedente de ataque transitorio de isquemia previos.

La instalación del cuadro suele ocurrir por la noche durante el sueño y el paciente se despierta por la mañana con un hemicuerpo paralizado o el familiar nota algún trastorno en el ritmo de la respiración, ronquido anormal, incontinencia esfinteriana, entre otros. A veces el cuadro ocurre en las primeras horas del día, se instala de forma gradual y progresiva, a saltos, en horas o más rara vez en días (ictus en evolución). El síndrome neurológico por excelencia de la trombosis cerebral es la hemiplejía, muchas veces se acompaña de parálisis facial central, afasia, signo de Babinski y de Hoffman e hiperrreflexia, la cefalea posee un valor localizador, ya que si la trombosis ocurre en la carótida o sus ramas, tiene localización frontoparietal homolateral, pero si el territorio vertebrobasilar es el afectado, la ubicación es occipitocervical o frontal difusa. El cuadro clínico es muy variable y depende de la arteria ocluida, del territorio cerebral afectado, estado físico de la sangre y de la presencia de arterias colaterales; por lo que se puede plantear que cuando ocurre una hemiplejía directa, disartria o afasia, convulsiones, trastornos sensitivos del lado paralizado y alteraciones siquiátricas, la lesión radica en el territorio anterior o carotídeo; pero cuando ocurre una hemiplejía alterna, trastornos sensitivos cruzados, ataxia, nistagmo, temblor y mioclonias, la afectación es del territorio posterior o vertebrobasilar. Por último, hay síntomas como náuseas, vómitos, disartria, ceguera y trastornos de la conciencia que son expresión de una oclusión en cualquier territorio y es entonces que se deben precisar los otros signos acompañantes y la evolución del cuadro que permite la orientación en el territorio vascular afectado. Se exponen los cuadros clínicos en relación con la topografía de la lesión.

Arteria carótida interna

Hay hemiplejía contralateral, directa, total y proporcional, trastornos sensitivos en el hemicuerpo contralateral, hemianopsia homónima. Si la lesión cerebral es izquierda hay una afasia mixta.

Arteria cerebral media profunda

Se presenta con una hemiplejía contralateral directa, total y proporcional. Si la lesión cerebral es izquierda, hay una afasia motora.

Arteria cerebral anterior

Es poco frecuente y se caracteriza por una hemiplejía contralateral no proporcional, con trastornos sensitivos en el miembro inferior, trastornos síquicos de origen frontal, abulia, lentitud, en ocasiones hay signos piramidales bilaterales, paraplejía cortical, incontinencia urinaria, reflejo de presión contralateral y reflejo de succión. Si la lesión cerebral es izquierda hay afasia motora.

Arteria basilar

Ocurre una hemiplejía alterna, parálisis de los pares craneales, ataxia cerebelosa, mioclonias, temblor y alteraciones sensitivas en el lado de la lesión y hemiplejía contralateral, puede aparecer parálisis de la mirada conjugada, nistagmo y vértigos.

Arteria cerebral posterior

Se presenta un cuadro complejo que consiste en ceguera cortical, hemianopsia homónima bilateral o una cuadrantanopsia (ceguera en un cuarto del campo visual), ceguera para los colores, incapacidad para contar o enumerar objetos, dislexia (dificultad para leer), alucinaciones visuales, distorsión de los límites del campo visual, trastornos sensitivos, temblor, ataxia cerebelosa y una hemiplejía del lado contrario de la lesión.

Diagnóstico

Para lograr un diagnóstico correcto es necesario un buen interrogatorio al paciente y sus familiares, un examen físico minucioso y los exámenes complementarios.

Hemograma

Ayudan en la orientación en cuanto a la hemoglobina, leucograma que permite diagnosticar una sepsis concomitante siempre y cuando se constaten al examen físico estos signos de sepsis, ya que este puede tener desviación hacia la izquierda secundario a este evento agudo, glucemia que puede estar elevada sin diabetes mellitus asociada, creatinina que puede ser normal o alterada si tiene alguna patología asociada que lo provoque. Así como radiografía de tórax, electrocardiograma, ionograma y gasometría.

Técnicas de neuroimagen

Tomografía axial computarizada en el ictus isquémico

Descarta la presencia de un proceso de etiología hemorrágica, tumoral u otra causa que pueda simular un ictus isquémico. En el infarto establecido puede ser normal en las primeras 24 h. Se observa como una imagen hipodensa después de 24 h de ocurrido el cuadro clínico isquémico hemorrágico.

Se pueden observar signos indirectos de isquemia cerebral en las primeras 6 h, aunque se plantea que la presencia de estos signos precoces, hablan de un infarto de gran tamaño, que no tiene criterio de trombolisis. Estos signos indirectos son:

- Signo de la arteria cerebral media hiperdensa.
- Pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca.
- Atenuación del núcleo lenticular.
- Peor diferenciación entre la sustancia gris, núcleo lenticular y cápsula interna y externa.
- Asimetría de surcos corticales y valles silvianos.

Pasadas las primeras 12 h a 24 h y hasta siete días se observa un área hipodensa menor que 35 UH cuneiforme, que afecta la sustancia gris y blanca y sigue una clara distribución vascular. Puede asociarse al efecto de masa por edema perilesionar, máxima entre el primer y tercer día desapareciendo a los siete días. En el infarto establecido de una a ocho semanas de evolución desaparece el efecto de masa y aumenta la hipodensidad; asimismo, en el de meses y años de evolución se produce una transformación encefalomalácica.

Resonancia magnética nuclear

El factor fundamental que posibilita el diagnóstico de la isquemia cerebral mediante resonancia magnética nuclear es el incremento tisular de agua en la zona afectada, dado por un alargamiento de los tiempos de relajación en las secuencias ponderadas en T1 en que aparece el área de isquemia hipointensa, oscura, respecto a la sustancia gris normal y en T2 un área hiperintensa, brillante, semejante al líquido cefalorraquídeo. En la fase aguda del infarto son más demostrativas las secuencias en T2, en las que después de 6 h a 8 h del episodio ya puede establecerse un área de hiperseñal. En los pacientes con diagnóstico clínico de infarto agudo, el 82 % de las resonancias magnéticas demuestran alteraciones en las primeras 24 h del ictus, en comparación con la tomografía axial computarizada (58 %). La resonancia magnética define mejor la extensión del infarto. Puede ser negativa en el 10 % a 20 % de los casos con infarto agudo.

Resonancia magnética por difusión

Esta técnica es sensible al movimiento al azar de los protones de las moléculas de agua, conocido como coeficiente de difusión aparente. Múltiples estudios demuestran que el coeficiente de difusión aparente disminuye en cerca del 50 % en las áreas de isquemia, lo que se explica por el edema citotóxico y la falla de la bomba potasio/sodio por falta de energía. La resonancia magnética convencional tiene una sensibilidad levemente superior a la tomografía axial computarizada (50 %) en el periodo hiperagudo. La resonancia magnética por difusión posee sensibilidad entre el 94 % y 100 % en múltiples estudios. Esta permite determinar precozmente el territorio y la extensión del accidente cerebral isquémico.

Resonancia magnética por perfusión

El examen por perfusión se hace en resonadores superconductores de alto campo magnético (a partir de 1,5 T), que aporta imágenes de alta resolución y permite la concepción tridimensional. La resonancia magnética por perfusión, también conocida como *resonancia magnética hemodinámica*, mide el flujo, el volumen y el tiempo en que la sangre irriga el parénquima cerebral total o regional. La perfusión se refiere a la entrega de oxígeno y nutrientes a través de los capilares. Se basa en los cambios inducidos por la susceptibilidad magnética intravascular. Utilizan moléculas paramagnéticas extrínsecas (gadolinio) o intrínsecas (deoxihemoglobina).

El uso de la difusión y la perfusión de la resonancia ha demostrado clara superioridad para el diagnóstico del accidente isquémico cerebral, en las primeras 3 h a 6 h y en fases tardías. Permite estimar la diferencia entre el tejido cerebral dañado y el área de perfusión alterada. Esta diferencia corresponde al tejido sano en riesgo de dañarse. La imagen difusión potenciada con imagen de perfusión potenciada provee información sobre el área de penumbra isquémica; asimismo, el hallazgo de una mayor área de anormalidad en la imagen de perfusión potenciada que en la de difusión (tejido isquémico) sugiere que el tejido adicional se encuentra todavía en riesgo debido a la falta de perfusión, lo que es útil para seleccionar los pacientes que se benefician de una intervención aguda (trombolisis). Existen limitaciones ya que esta técnica no es capaz de diferenciar con gran precisión áreas en riesgo vital de áreas solo hipoperfundidas.

Hallazgos por resonancia magnética funcional (por difusión y perfusión)

En el infarto agudo (0 h a 96 h), la resonancia magnética por difusión muestra una región hiperintensa tan pronto como a los 2 min de la oclusión arterial, lo que demuestra una isquemia hiperaguda. Esta intensidad progresa a infarto en ausencia de reperfusión o de intervención neuroprotectora.

La resonancia magnética por perfusión muestra una imagen hipointensa, debido a que la desoxigenación de la hemoglobina (deoxihemoglobina) incrementa la susceptibilidad magnética de los eritrocitos y esto da una pérdida de intensidad de la señal. En el infarto subagudo (cuatro a 10 días), la resonancia magnética por difusión da una imagen normal o hiperintensa y el coeficiente de difusión aparente se normaliza o estaá algo disminuido. La resonancia magnética por perfusión no presentacambios significativos.

En el infarto crónico, la resonancia magnética por difusión muestra una isointensidad o hipointensidad con un incremento del coeficiente de difusión aparente.

El coeficiente de difusión aparente y la resonancia magnética por perfusión muestra una imagen con una intensidad cercana a la del líquido cefalorraquídeo en la secuencia T2.

Tomografía de emisión de fotón

En la tomografía axial computarizada por emisión de fotón único la radiación es emitida por la administración de un radionúclido (tomografía por emisión de fotones), a diferencia de la tomografía axial computarizada, que utiliza la transmisión de rayos x. La imagen que se logra es el reflejo de la distribución tridimensional del radiotrazador en el órgano objeto de estudio, lo que depende de las propiedades fisiológicas y farmacodinámicas del radionúclido.

En la actualidad se tienen moléculas biológicamente activas, capaces de unirse a radionúclidos de uso clínico y atravesar la barrera hematoencefálica intacta, que mediante las técnicas topográficas, permiten la obtención de imágenes funcionales cerebrales.

Tomografía por emisión de positrones

Realiza estudios sobre el metabolismo celular que han dado paso a un nuevo concepto de tomografía molecular.

La tomografía por emisión de fotón único es más asequible económicamente y con unas indicaciones precisas que en algunos casos son insustituibles por la tomografía axial computarizada por emisión de positrones. Es un método de imagen funcional no excluyente de las de tipo estructural, es complementario y permite información funcional sin lesión estructural; asimismo, las imágenes estructurales pueden fusionarse con las funcionales y ofrecer mayor información.

La tomografía axial computarizada por emisión de fotón único es la técnica de neuroimagen que con mayor precocidad detecta la isquemia cortical, de manera que su sensibilidad en las primeras 24 h es del 88 % a 95 % frente al 20 % a 63 % de la tomografía axial computarizada y al 80 % de la resonancia magnética nuclear, lo que se debe a que la tomografía axial computarizada por emisión de fotón único pone de manifiesto la isquemia sin necesidad de que tengan lugar los fenómenos de cambio de densidad necesarios para la detección por neuroimagen estructural. El aspecto de la lesión varía según el estadio evolutivo de la isquemia, así, en fase aguda el tamaño del defecto de captación suele ser mayor que el observado en la tomografía axial computarizada, dado por la existencia de una zona de penumbra periférica en la zona infartada, constituida por tejido potencialmente viable.

Durante la fase subaguda, el tamaño de la lesión puede estar infraestimado por la existencia de una hiperemia reactiva (hiperperfusión de lujo), probablemente ocasionada por la dilatación asociada a la acidosis láctica o a la rotura de la barrera hematoencefálica, que enmascara el defecto de captación de la zona isquémica, que puede tener valor pronóstico, por ejemplo, los defectos inferiores al 25 % del córtex homolateral tienen una evolución favorable, por lo que está indicado evitar el riesgo asociado al tratamiento trombolítico. Si el tamaño es superior al

75 % se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad, por lo que es asumible el riesgo de la trombolisis.

Cuando la disminución de perfusión observada es superior al 40 % respecto al córtex contralateral, la lesión es probablemente irreversible y, por tanto, el tratamiento trombolítico no es beneficioso. La tomografía axial computarizada por emisión de fotón único pone de manifiesto los fenómenos de diasquisis provocados por la reducción de la actividad neurometabólica en áreas remotas a la infartada, debido al efecto de la desaferentación de otras estructuras cerebrales.

Durante la fase aguda y subaguda es frecuente observar disminución de la captación en el hemisferio cerebeloso contralateral (diasquisis cerebelar cruzada) y ausencia en el área isquémica, junto a la que se distingue un foco con la hipercaptación sugerente de hiperemia reactiva, así como una hipocaptación del hemisferio cerebeloso contralateral, sugerente de diasquisis cerebral cruzada.

Angiografía cerebral

Es un método que permite evaluar el sistema vascular cerebral puesto que detecta la presencia de estenosis arteriales, placas aterotrombóticas con o sin ulceraciones, circulación colateral, malformaciones vasculares, zonas de compromiso vascular y la oclusión del vaso sanguíneo. Sin embargo, los riesgos de complicaciones como embolizaciones por desprendimiento de microémbolos de colesterol, vasoespasmos que puede provocar o disección de la arteria carótida, limitan su uso sobre todo si existen más inocuos que pueden llegar a ese diagnóstico.

Otros exámenes

Electroencefalograma en las enfermedades cerebrovasculares isquémicas

Es característica la lentificación de la actividad de base constituida por grafoelementos en las enfermedades cerebrovasculares por presencia de actividad lenta en trazado y en contadas ocasiones paroxismos lentos difusos. Las alteraciones pueden ir desde la simple lentificación del alfa, disminución de la reactividad de la actividad de base hasta el silencio eléctrico cerebral. Los paroxismos se pueden observar en los primeros estadios de disfunción cerebral: isquemia o hemorragia. Así, cuando el infarto cerebral se ha instalado, en la zona afectada se observa la caída de las amplitudes, actividad lenta focal que depende de la magnitud del infarto, actividad lenta (theta-delta polimorfa).

En arteria cerebral media se distingue la presencia de actividad theta focal fronto-centro-temporal.Puede llegar hasta el delta polimorfo y ocupar todo el trazado. Generalmente es más lento del lado del infarto. Mientras más profundo sea este, el polimorfismo se va borrando y encuentran alteraciones lentas más monomorfas. Después de instalado el infarto, el aspecto del electroencefalograma depende de la evolución del paciente, mientras que en la zona de penumbra que rodea al infarto se registra actividad lenta variable. Otros signos pueden orientar la topografía de la lesión, así en los infartos talámicos es característico registrar una actividad lenta monomorfa en regiones frontales y en forma intermitente.

En la arteria cerebral anterior no suele conformarse un foco tan notable como en el anterior. Se ve actividad lenta difusa (theta) de regiones anteriores muy poco marcadas y una actividad lenta monomorfa en regiones frontales y en forma intermitente bilateral bifrontal o una actividad theta monomorfa en vértex.

En la arteria cerebral posterior se puede apreciar una disrupción o asimetría del alfa en regiones posteriores, es decir, una desincronización del alfa en región posterior del lado afectado. Como secuela de los infartos lo que queda es una actividad rápida de bajo voltaje.

En la trombosis del tronco basilar el trazado es lento generalizado, disrupción de los ritmos, fundamentalmente en todas las derivaciones, pero es más lento y polimorfo en regiones anteriores.

En los infartos interterritoriales cualquier espasmo vascular u oclusión de las ramas terminales de cualquiera de las ramas de esta zona, puede provocar una isquemia mantenida y aparecen los llamados *parietal lateralized epileptiforme discharges* o complejos trifásicos mientras dura la isquemia. Aparecen descargas epilépticas en un solo lado (parietotemporooccipital), en los periodos de isquemia, lo que indica sufrimiento cerebral agudo. La evolución de los *parietal lateralized epileptiforme discharges* puede desaparecer cuando se corrige la isquemia o ser sustituidas por ondas lentas delta.

Durante la evolución del electroencefalograma en un infarto cerebral la actividad lenta tiende a disminuir con el tiempo. La disminución de la amplitud es lo que se encuentra en los infartos antiguos y la actividad de bajo voltaje dentro de las bandas rápidas, por ejemplo, la actividad rápida en una región específica en un paciente de edad avanzada indica un infarto antiguo.

En la evaluación funcional del sistema nervioso central ha alcanzado un valor extraordinario la introducción de novedosas técnicas neurofisiológicas que parten del análisis del electroencefalograma en el dominio de las frecuencias, que ha aportado métodos de diagnósticos funcionales de alta resolución temporal que permite evidenciar de forma objetiva y muy precoz el estado funcional de la corteza cerebral y áreas subcorticales.

Técnicas de flujometría no invasoras

Oftalmodinamometría, oculopletismografía y Doppler supraorbitario

Miden de forma indirecta la presión de la carótida interna e identifican placas de ateroma a ese nivel y en su bifurcación.

Doppler transcraneal

Mide el flujo sanguíneo cerebral, tanto en el territorio carotídeo como en el vertebrobasilar, así como el flujo colateral en el polígono de Willis; además, identifica estenosis o vasoespasmos y la dirección y velocidad del flujo sanguíneo, se usa con frecuencia para corroborar el diagnóstico de muerte encefálica.

Evolución y pronóstico

La recuperación neurológica del paciente varía desde prácticamente total hasta nula. Si después de dos semanas de ocurrir el evento no se ha iniciado la recuperación de los movimientos, la función neurológica que se logra es pobre, y puede afirmarse que la parálisis que persiste durante cinco o seis semanas casi con toda seguridad es definitiva; aunque se aceptan hasta dos años para recuperar la función motora con una fisioterapia óptima. Estos pacientes están por lo general deprimidos y malhumorados, hacen negativismo y resistencia al tratamiento medicamentoso y rehabilitador, lo que ensombrece el pronóstico. Tiene mejor pronóstico la afasia motora que la sensorial. La función esfinteriana debe recuperarse junto con el estado de conciencia. Algunos pacientes quedan con un síndrome convulsivo y en otros persiste un molesto vértigo, a causa de la disfunción vestibular y con mucha frecuencia mantienen las parestesias en un hemicuerpo o en un miembro.

Cuando existe un estado de coma inicial, el pronóstico es malo debido a las complicaciones que se pueden asociar (Tabla 104.1).

La trombosis cerebral puede repetir en los tres meses siguientes a un primer episodio, con más riesgo que en el primer año.

Tratamiento

Medidas generales

– Pasar sonda nasogástrica (levine) para evitar la broncoaspiración. Procurar alimentación enteral en cuanto sea posible

y evitar más de 24 h sin aporte calórico. Cuidar posición en el lecho mientras se alimenta. Sonda de gastrostomía si se sospecha sondaje prolongado (por ejemplo, infarto de bulbo).
- Pasar sonda vesical y profilaxis de la infección con sulfaprin a dos tabletas cada 12 h, cambiar esta dos veces por semana y mantener el colector en un plano inferior al de la vejiga para evitar el reflujo urinario, la estasis y la infección. No utilizar rutinariamente la sonda vesical. Eliminar la sonda lo antes posible y rehabilitación vesical precoz.
- Aseo ocular y luego protección de los ojos con fomentos de solución salina fisiológica o agua estéril durante 20 min cada 4 h hasta las 10:00 p.m., para evitar la queratoconjuntivitis.
- Higiene y protección de la mucosa oral.
- Aseo corporal las veces que sea necesario.
- Mantener el lecho del paciente seco, limpio y estirado.
- Aspirar las secreciones traqueobronquiales las veces que sea necesario y fisioterapia respiratoria precoz.
- Oxigenoterapia a 3 L/min. Intubación y asistencia respiratoria si hay afectación del estado de conciencia (índice de Glasgow menor que 8) y criterios de gasometría.
- Proteger las zonas o puntos de apoyo con rodillos, además de cambio frecuente de posición para evitar las escaras.
- Alinear las estructuras corporales y evitar acostarse encima del lado hemipléjico.
- Hacer abordajes venosos profundos y mantener sus cuidados. Diluir adecuadamente las soluciones hipertónicas. Rotar los sitios de abordajes venosos periféricos.
- Vigilancia estricta de los signos vitales.
- Mantener al paciente en posición horizontal sin almohada en las primeras 48 h.
- Vigilar los signos de alarma neurológica como convulsiones, modificaciones del estado de conciencia, alteraciones de la conducta, entre otros.
- Tratamiento oportuno y enérgico de cualquier infección extrahospitalaria. Antibioticoterapia rápida y adecuada según cultivo y antibiograma. Vigilar y tratar signos de *shock*.

Tabla 104.1. Complicaciones en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares

Infecciosas	No infecciosas	Neurológicas
Bronconeumonía	Tromboembolismo pulmonar y arritmias cardiacas	Hipertensión endocraneana
Escaras	Broncoaspiración	Resangramiento
Flebitis	Trombosis venosa profunda	Vasoespasmo
Infecciones orales	Íleo adinámico	Coma
Infección urinaria	Desequilibrio acidobásico e hidroelectrolítico	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Queratoconjuntivitis	Globo vesical	Convulsiones
Septicemia	Sangramiento digestivo y luxación articular	

Tratamiento medicamentoso

La terapia con medicamentos o fármacos es el tratamiento más común para el accidente cerebrovascular. Los tipos más populares de medicamentos utilizados para prevenir o tratar el accidente cerebrovascular son los agentes antitrombóticos (agentes contra plaquetas y anticoagulantes), agentes trombolíticos y neuroprotectores. Los agentes antitrombóticos evitan la formación de coágulos de sangre que pueden quedar alojados en una arteria, y los medicamentos contra plaquetas evitan los coágulos reduciendo la actividad de las plaquetas. El medicamento más ampliamente conocido y utilizado contra las plaquetas es la aspirina. Otros medicamentos contra plaquetas son el clopidogrel y la ticlopidina.

Los anticoagulantes reducen el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular al reducir la propiedad de coagulación de la sangre. Entre los anticoagulantes más comúnmente utilizados figuran la warfarina (conocida también como coumadin) y la heparina. Los anticoagulantes se aplican en algunos casos de trombosis en evolución y después de confirmar la etiología isquémica.

Trombolisis

En caso de que hayan transcurrido menos de 3 h de iniciado los síntomas del cuadro isquémico, que se confirme la etiología isquémica por los complementarios, la tensión arterial por debajo de 180 mmHg la máxima y de 110 mmHg la mínima. Se utiliza el activador del plasminógeno hístico recombinante; la uroquinasa, la estreptoquinasa y el *single-chain urokinase plaminogen activador*, se consideran aún agentes en experimentación. Estos medicamentos detienen el accidente cerebrovascular disolviendo el coágulo de sangre que está bloqueando el flujo de la sangre al cerebro. El activador plasminógeno de tejido recombinante es una forma genéticamente elaborada de activador plasminógeno tisular, una sustancia trombolítica fabricada naturalmente por el cuerpo. Este tratamiento debe ser el más eficaz y evita la aparición de grandes secuelas y en muchos casos evitaría la lesión cerebral, pero en Cuba no se ha podido desarrollar, por el tiempo tan pequeño de ventana terapéutica (3 h), que ha impedido tener al paciente en ese periodo de tiempo, con el diagnóstico positivo confirmado y en una institución con los medios adecuados.

Vasodilatadores cerebrales

Mejoran la actividad de la membrana neuronal y la conexión interhemisféricas, con lo que se logra un efecto neuroprotector, se recomiendan:
- Nicardipino: 20 mg a 30 mg dos a tres veces al día. Tiene además efecto hipotensor.
- Cinarizina: 75 mg a 150 mg diarios en dosis única o fraccionada.
- Flunarizina: 5 mg a 10 mg diarios.
- Dihidroergotoxina: 2 mg a 5mg en dosis única o cada 8 h.
- Isoxuprina: 10 mg a 20 mg cada 6 h a 8 h.
- Trimetazidina: 20 mg cada 8 a 12 horas.
- Vimburnina: 20 mg cada 6 h.
- Vincamina: 40 mg a 80 mg en dos a cuatro dosis.
- Nicergolina: 5 mg a 10 mg cada 8 h.

Neuroprotectores

Son medicamentos que protegen el cerebro contra lesión secundaria, ocasionada por un accidente cerebrovascular que eliminan radicales superóxidos del oxígeno en el área de isquemia como piracetán, citicolina, vitamina A, vitamina E y vitamina C.

Modificadores hemorreológicos

Mejoran el flujo sanguíneo cerebral en el área isquémica y abren la circulación colateral, además tienen efectos antiagregantes plaquetarios como pentoxifilina y hemodilución con dextrán 40.

Si el paciente está consciente, deglute sin dificultad, no tiene secreciones traqueobronquiales y coopera para los procedimientos médicos, se pone tratamiento por vía oral y se vigila su evolución.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía puede utilizarse para prevenir un accidente cerebrovascular, para tratar un accidente cerebrovascular agudo o para reparar el daño vascular o las malformaciones en el cerebro

y alrededor de este. Hay dos tipos predominantes de cirugía para prevención y tratamiento de los accidentes cerebrovasculares: la endarterectomía carótida y la derivación extracraneal/intracraneal

Rehabilitación

Se recomienda desde el principio y se mantiene en el egreso. Para la mayoría de los pacientes, la terapia física es la piedra angular del proceso de rehabilitación. Un terapista físico utiliza el adiestramiento, los ejercicios y la manipulación física del cuerpo del paciente con la intención de restaurar el movimiento, el equilibrio y la coordinación.

El objetivo de la terapia física es lograr que el paciente vuelva a aprender actividades motoras simples, tales como caminar, sentarse, ponerse de pie, acostarse, y el proceso de cambiar de un tipo de movimiento a otro.

Otro tipo de terapia que incluye volver a aprender actividades del diario es la terapia ocupacional, que también incluye ejercicios y adiestramiento para ayudar a los pacientes a volver a aprender actividades cotidianas, tales como comer, beber y tragar, vestirse, bañarse, cocinar, leer y escribir, y el cuidado personal. El objetivo de la terapia ocupacional es ayudar al paciente volverse independiente o alcanzar el nivel más alto posible de independencia. Los problemas del habla y del lenguaje surgen cuando ocurre daño cerebral en los centros del lenguaje del cerebro. Debido a la gran capacidad que tiene el cerebro para aprender y cambiar (cualidad conocida como *plasticidad* cerebral), otras áreas del cerebro pueden adaptarse para asumir las funciones pérdidas. La terapia del lenguaje ayuda a los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular a volver a aprender el lenguaje y la dicción o aprender otras formas de comunicación. La terapia del habla es apropiada para los pacientes que no tienen déficit cognoscitivo o de pensamiento, pero que tienen problemas en comprender las palabras habladas o escritas o en como formar frases. Un terapista del habla ayuda a los pacientes a ayudarse a sí mismos trabajando por mejorar las destrezas del lenguaje, encontrar otras formas posibles de comunicación y adquirir otras aptitudes para hacerle frente a la frustración de no ser capaz de comunicarse plenamente. Con tiempo y paciencia, una persona que sobrevive a un accidente cerebrovascular debe poder recuperar algunas de las capacidades del lenguaje y del habla y, a veces, todas.

Muchos de los pacientes requieren terapia sicológica o siquiátrica durante el proceso de rehabilitación. Los problemas sicológicos tales como la depresión, la ansiedad, la frustración y el coraje, son condiciones comunes después de ocurrir un accidente cerebrovascular. La terapia del habla, junto con medicación apropiada, puede ayudar a aliviar algunos de los problemas mentales y emocionales que resultan como consecuencia del accidente cerebrovascular. Muchas veces, también es beneficioso que los miembros de la familia del paciente reciban ayuda sicológica.

También se puede utilizar la medicina natural y tradicional y la oxigenación hiperbárica.

Infarto cerebral del tipo lacunar

Es un infarto trombótico, que tiene como particularidad que ocurre en zonas profundas del encéfalo, en las áreas irrigadas por las pequeñas arterias perforantes cerebrales procedentes del polígono de Willis, ya sea de la arteria cerebral media en su porción proximal o de las vertebrobasilares, son lesiones de pequeño tamaño que suelen producir un defecto neurológico de más de 24 h.

Etiología

Las arterias perforantes son ramas arteriolares pequeñas de entre 100 µm y 400 µm de diámetro y sin anastomosis, por lo que su oclusión por cualquier causa provoca un infarto cerebral isquémico que deja una cavidad generalmente ocupada por líquido y se pueden ver al microscopio los cambios vasculares subyacentes y todo esto da el aspecto de una laguna, por eso su nombre. La oclusión ocurre con mayor frecuencia por procesos aterotrombóticos y lipohialinosis y se incrementa el riesgo si se asocia a diabetes mellitus. Desde el punto de vista topográfico se localizan con frecuencia los infartos lacunares en el putamen, protuberancia, sustancia blanca, corona radiata, núcleo caudado, cuerpo calloso, cápsula interna, tálamo, globos pallidus, entre otros. Son cavidades menores que 2 cm de diámetro, aunque algunos autores consideran las mayores que 1,5 cm, lo más común es de 1 mm a 4 mm.

Cuadro clínico

Existen cuatro síndromes lacunares clásicos descritos por Miller Fisher en 1960 y que varían según el sitio de la lesión:

- Hemiparesia motora pura.
- Síndrome sensitivo puro.
- Paresia crural con ataxia homolateral (hemiparesia atáxica).
- Disartria mano torpe.

Posteriormente se describió el síndrome sensitivo motriz y aunque después se han hecho decenas de descripciones clinicopatológicas solo se reconocen las mencionadas, las que constituyen aproximadamente el 10 % de todos los eventos cerebrovasculares.

Hemiparesia motora pura

Hay paresia o parálisis motora de un hemicuerpo, proporcional o no, sin déficit sensitivo, visual, trastornos de conciencia u otra función nerviosa superior.

Síndrome sensitivo puro

Es un trastorno sensitivo de un hemicuerpo que puede ser deficitario comportándose como una hipoestesia o de forma irritativa, que se comporta como parestesia, que afecta tanto la sensibilidad superficial como profunda o solo una de estas lo que depende de la magnitud y localización de la lesión.

Paresia crural con ataxia homolateral (hemiparesia atáxica)

Se caracteriza por un síndrome piramidal asociado a ataxia del mismo lado; la dismetría braquiocrural no se justifica por el grado de paresia.

Disartria mano torpe

Consiste en la asociación de disartria con paresia facial central, hiperrreflexia ipsilateral, signo de Babinski y torpeza en la mano, que se hace evidente al realizar tareas manuales que requieran habilidad, sin que exista un defecto motor concomitante.

Síndrome sensitivo motor

Es un síndrome piramidal total o parcial, proporcional o no, asociado a cualquier defecto sensitivo del mismo lado.

Desde el punto de vista clínico los infartos lacunares tienen aspectos comunes dados por signos que están ausentes, independientemente de la forma clínica:

- Defectos visuales y oculomotores.
- Toma de la conciencia.
- Convulsiones.
- Afasia.
- Apraxia.

– Agnosia.
– Negligencia.
– Trastornos de memoria.
– Deterioro de funciones superiores.
– Vómitos.
– Cefalea.
– Síntomas vegetativos.

Cuando el infarto lacunar se presenta en un hemisferio y luego en el otro, separado por un tiempo superior a dos meses, ocurre la base histopatológica del estado seudobulbar.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico es muy importante hacer una buena anamnesis y un examen físico exhaustivo, que permitan detectar la presencia de los síntomas que identifican las formas características del infarto lacunar, al igual que la ausencia de otros, que precisamente por faltar caracterizan a estos cuadros; la resonancia magnética es de gran superioridad diagnóstica en relación con la tomografía axial computarizada, pues no solo es capaz de identificar lesiones de menor tamaño sino también facilita información respecto a su cronología. Estos infartos deben diferenciarse de la eventual dilatación de espacios perivasculares normales de Virchow-Robin.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico inicial es bueno y la recuperación total casi siempre posible, pero con la repetición de estos eventos, progresan a un síndrome seudobulbar y a la demencia vascular. El tratamiento es muy similar al de la trombosis cerebral en su forma consciente.

Embolia cerebral

Concepto

Es el cuadro clínico resultante de la oclusión súbita de una arteria cerebral por un fragmento desprendido de un coágulo (émbolo) u otro agregado de materia sólido, que provoque la muerte por isquemia de las neuronas situadas en el territorio cerebral irrigado por la arteria ocluida.

Etiología

Múltiples causas pueden originar un émbolo, aunque en sentido general se desencadenan los mismos mecanismos fisiopatológicos descritos en la trombosis cerebral y el ataque transitorio de isquemia, pero la rapidez con que ocurre el fenómeno y su evolución le confiere un perfil temporal muy peculiar.

La oclusión vascular ocurre siempre que el diámetro de la luz arterial sea menor que el émbolo circulante por el lecho vascular, lo que hace que se ocurra una isquemia cerebral local en el territorio afectado, cuya magnitud está en dependencia del tamaño del émbolo y del vaso ocluido. El tamaño del émbolo está en relación con su origen, por ejemplo, los émbolos de origen cardiaco suelen tener un volumen superior a los de origen arterial, por lo que a menudo den lugar a infartos de gran tamaño (masivos); sin embargo, las placas de ateroma de las grandes arterias del tórax y del cuello son fuentes de émbolos pequeños que provocan crisis transitoria de isquemia, pero con menos frecuencia se desprenden émbolos mayores de su cola y da el cuadro clínico de una embolia. Los vasos ocluidos más frecuente son donde ocurre una reducción súbita del diámetro de la luz arterial, lo que facilita que el émbolo se detenga; esto se puede apreciar en las bifurcaciones arteriales, particularmente de la carótida interna (cerebral media o sus ramas en el 80 %), en la cerebral posterior y la basilar distal (11 %); también el material embolico puede detenerse en las zonas arteriales estenosadas por ateromatosis y las ramas arteriales intracraneales distales.

La fibrilación auricular es la primera afección cardiaca asociada al embolismo cerebral y es el más importante factor de riesgo de los pacientes mayores de 80 años, especialmente mujeres, además, tienen una mayor mortalidad, recurren con más frecuencia, son más graves y tienen un peor pronóstico funcional que los que evolucionan sin esta, otra causa importante es la endocarditis infecciosa, en que las vegetaciones friables de la válvula enferma fácilmente desprenden émbolos que suelen alojarse en el cerebro. El infarto agudo del miocardio anterior con trombo mural incrementa hasta el 20 % el riesgo de ictus embolico. La presencia de cardiopatías congénitas con comunicación anormal de las cavidades cardiacas o comunicación del circuito pulmonar con el sistémico, ocasiona el embolismo cerebral paradójico, llamado así porque los émbolos se originan en la periferia, pero se desvían en las cavidades cardiacas y no pasan por el filtro de la red arterial pulmonar, encaminándose directamente al cerebro. Existen otras causas de embolia cerebral como las cardiopatías reumáticas, prótesis valvulares, enfermedad del nodo sinusal, prolapso de la válvula mitral, miocardiopatías, aneurisma ventricular, tumores cardiacos, cirugía de cuello y de tórax, entre otras.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son parecidas a la de cualquier paciente con isquemia cerebral, pero tiene características clínicas, específicas del ictus embolico, que lo diferencian: por lo general puede ocurrir en cualquier horario del día, principalmente cuando el paciente está en actividad física que aumenta el trabajo cardiovascular y por ende la velocidad de circulación de la sangre, que facilita el desprendimiento del émbolo; aunque en pocas ocasiones (20 %) también puede ocurrir durante el sueño o al levantarse por la mañana; tienen un inicio brusco en segundos o minutos (80 % de los casos) y el 20 % puede instaurarse de forma progresiva y con pródromos, como cefalea desde unas horas antes; hay una alta prevalencia de disminución del nivel de conciencia, debido a que suelen provocar infartos de mayor tamaño y de localización inferior, que los secundarios a embolia arteria-arteria que tienen frecuentemente una pérdida transitoria de la conciencia, se presentan crisis comiciales(epilépticas) al inicio en el 15 % de los casos, en algunos de los casos coexisten embolias sistémicas. Las manifestaciones clínicas están en relación con la topografía de trombosis cerebral, pero la hemiplejía derecha con afasia, representa el cuadro neurológico más frecuente por afección de la arteria cerebral media profunda. Es importante explorar para buscar los síntomas y signos cardiovasculares, centrales o periféricos que originan el embolismo cerebral.

Exámenes complementarios

Estudios de neuroimagen

Tomografía axial computarizada

Permite la localización y extensión del infarto cerebral al igual que en los casos de trombosis cerebral, solo que en los casos en que se encuentren infartos múltiples se debe de sospechar el origen embolico y buscar su fuente de origen, que por lo general es cardiovascular, además puede aparecer con más frecuencia la trasformación hemorrágica del infarto, que es más común en los ganglios de la base y en la corteza cerebral del 10 % a 20 %, característico del embolismo cerebral. Puede asociarse al efecto de masa por edema perilesionar, máxima entre el primer y tercer día y desaparece a los siete días.

Resonancia magnética nuclear

Los cambios hemorrágicos se pueden presentar en el 40 % de los infartos cerebrales y se manifiestan como hemorragia

petequial cortical, de forma serpiginosa que sigue los contornos de las circunvoluciones en la corteza infartada, dada por la presencia de la metahemoglobina en las imágenes potenciadas en T1.

Electrocardiograma

Es muy importante para determinar la presencia de alguna arritmia cardiaca generadora de émbolos como la fibrilación auricular, que representa casi la mitad de las causas de embolismo cerebral.

Ecocardiograma

Permite determinar si el émbolo estuvo originado por un trombo cardiaco o disquinesia del miocardio. Es muy recomendada la ecocardiografía transesofágica por su alta sensibilidad.

Estudio del líquido cefalorraquídeo

Cuando existen las técnicas de neuroimagen no es necesario hacerlo, pero si estas no están disponibles se realizan y se obtiene un líquido claro como agua de roca, pero lo más frecuente es que sea xantocrómico y en caso excepcional es hemorrágico con proteínas y células por lo general normales o ligeramente elevadas.

Estudios de la coagulación

Buscando coagulopatías que originen embolismo.

Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico se basa en la aparición súbita del cuadro neurológico, sin pródromos, la rapidez con que este cuadro se completa, el hallazgo de un foco embolígeno y la presencia de eventos embólicos en otras partes del organismo, con evolución regresiva de los síntomas neurológicos y, por supuesto, la confirmación por los complementarios.

Este cuadro hay que diferenciarlo con la hemorragia intraparenquimatosa en los casos que no se detecte foco embolígeno, pero la evolución progresiva de la hemorragia y regresiva del embolismo cerebral, los diferencia.

Pronóstico

Uno de cada 10 casos muere a las pocas horas ocurrir el accidente, bien sea por lesión de los centros nerviosos vitales o por el desarrollo de un edema cerebral masivo.

El peligro de recidiva es grande y la mortalidad en un segundo accidente es cuatro veces mayor; sin embargo, hay pacientes jóvenes con más de un episodio sin secuela. Las complicaciones ensombrecen el pronóstico y es de las enfermedades cerebrovasculares que menos secuelas presenta.

Tratamiento

En los primeros días las medidas dependen del estado de conciencia del paciente y son similares a las de la trombosis cerebral, al igual que el tratamiento neuroprotector, el tratamiento anthipertensivo está en dependencia de sus valores ya que en el embolismo cerebral es poco frecuente la hipertensión arterial. Si existe la hipotensión asociado a infarto agudo del miocardio, es conveniente mejorarla con su tratamiento específico.

El edema cerebral se trata cuando se hace sintomático o cuando es extenso en la neuroimagen. Las convulsiones deben ser tratadas con fenitoína y el fenobarbital a dosis de 100 mg/día a 300 mg/día.

La anticoagulación inmediata encuentra en la embolia cerebral su mejor indicación, previene la recurrencia de los ictus y constituye un pilar importante en la profilaxis de los casos de fibrilación auricular crónica y paroxística, cardiopatía reumática con valvulopatía mitral, después de una cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, en la sustitución valvular, cardioversión eléctrica y en los pacientes con infarto agudo del miocardio después del tratamiento trombolítico. No se puede usar esta terapéutica si se visualiza en las técnicas de neuroimagen un infarto hemorrágico o el paciente se mantiene hipertenso, en la endocarditis infecciosa, las úlceras pépticas, los trastornos de la coagulación, daño hepático, trombocitopenia y en los mayores de 85 años.

Se utiliza heparina sódica intravenosa (preferiblemente en perfusión continua) a dosis de 25 000 U/día o con heparina de bajo peso molecular subcutánea cada 12 h, manteniendo el tiempo de tromboplastina parcial activado entre 1,5 y 2,5.

A partir del cuarto día se inicia el tratamiento con anticoagulantes orales: acenocumarol (3 mg), warfarina (5 mg) que se mantiene simultáneamente con la heparina durante tres días. Posteriormente los pacientes deben continuar tratamiento con anticoagulación oral ajustando la dosis según la razón normalizada internacional entre 2 y 3.

Cuando los pacientes presentan déficits neurológicos graves, con cifras de tensión arterial no controladas y cuya tomografía axial computarizada muestre una hipodensidad extensa (mayor que 3 cm), también se recomienda retrasar el inicio del tratamiento anticoagulante de una a tres semanas y repetir la tomografía axial computarizada. Si entonces no existe transformación hemorrágica ni otra contraindicación para la anticoagulación se inicia esta.

La asociación con antiagregantes plaquetarios es frecuente sin mayor riesgo.

La fisioterapia respiratoria y rehabilitadora se debe instaurar de forma precoz, se recomienda la oxigenación hiperbárica en las primeras 24 h.

Infarto cerebral hemodinámico

Ocurre cuando la perfusión global cerebral está críticamente disminuida, debido a una hipotensión arterial importante y el flujo compensatorio colateral es insuficiente. Se favorece si coexiste una estenosis grave o una oclusión arterial previa que por lo general afecta la arteria cerebral media y la anterior o la posterior y entre los territorios superficial y profundo de la misma arteria. Suelen ocurrir en el área limítrofe entre dos territorios arteriales principales por lo que suelen llamarse *infartos fronteras o de último prado*.

Ictus hemorrágico o enfermedad cerebrovascular hemorrágica

Concepto

Es el cuadro neurológico resultante de la ruptura de un vaso intracraneal que provoca extravasación de sangre dentro del parénquima cerebral o intraventricular o en el espacio subaracnoideo o sus combinaciones; generalmente de instalación brusca y que ocurre con frecuencia en pacientes hipertensos.

Hemorragia intraparenquimatosa o cerebral

Etiología

La hipertensión arterial y dentro de esta la forma maligna, es antecedente frecuente en los que sufren una hemorragia cerebral (78 % a 88 %) y esta es la llamada causa primaria; si además de hipertenso, el paciente es diabético o tiene aterosclerosis, arteritis, aneurismas cerebrales de cualquier etiología, malformaciones arteriovenosas e infarto cerebral isquémico anterior, el riesgo de daño arterial es mucho mayor; existen otras causas llamadas *secundarias* como los angiomas cavernosos, las drogas, el alcohol, las discrasias sanguíneas, la terapia anticoagulante, la angiopatía amiloide y los tumores cerebrales; estas son menos frecuentes, pero es necesario identificarlas como causas del evento ya que necesitan tratamiento específico y así evitar las recurrencias.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

El sangrado no es un fenómeno que cede inmediatamente, sino que puede progresar, de hecho hasta el 38 % de los casos se ha observado crecimiento del hematoma en las primeras 20 h. La sangre se extiende disecando las fibras de sustancia blanca, con escasa destrucción, lo que permite conservar nidos de tejido sano dentro y alrededor del hematoma. En ocasiones, si las hemorragias son grandes o de localización profunda, la sangre invade los ventrículos (hemorragia ventricular), lo que empeora el pronóstico. Acompañado al coágulo se encuentra desde el inicio la presencia de edema e isquemia, el primero resulta del efecto osmótico de las proteínas liberadas desde el coágulo en su inicio, y luego es consecuencia de un complejo proceso en el que influye la alteración de la barrera hematoencefálica, el fallo de la bomba de sodio y la muerte neuronal, pero fundamentalmente la acción de una serie de proteínas y sustancias vasoactivas como la trombina, liberadas desde el interior del coágulo y la isquemia, que se puede ocurrir tras la lisis de un trombo, dando lugar a un infarto hemorrágico o por compresión vascular, vasoespasmo en la hemorragia o ambos. En los ancianos se han descrito hemorragias únicas y recidivantes causadas por angiopatía amiloidea, que solo puede ser diagnosticada mediante estudios de necropsia, al teñir con rojo congo los vasos cerebrales.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos de la hemorragia intracerebral están determinados por la localización y el volumen del coágulo o hematoma o sangramiento (significan lo mismo). Las localizaciones más frecuentes son las profundas (59 %) como en el núcleo lenticular, cápsula interna y externa, tálamo y corona radiata, seguidas de las situadas en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (31 %) y las del cerebelo y tronco cerebral (10 %).

Las hemorragias del putamen y el centro oval constituyen el 50 % de las hemorragias intraparenquimatosa, habitualmente aparecen pródromos en las horas o días precedentes al cuadro clínico, dado por vértigos, zumbidos de oídos, cefalea, somnolencia, cambio de carácter, parestesias, entre otros. Casi siempre el paciente está despierto o al levantarse, lo que coincide con el pico alto del ritmo circadiano de la tensión arterial o se asocian con tensiones emocionales fuertes (estrés) y de súbito cae en estado de coma, con la facies vultuosa, congestionada y resolución muscular completa; a las pocas horas ya se detectan signos de deficiencia motora hemilateral y desviación conjugada de la cabeza y los ojos hacia el lado de la lesión cerebral. En ocasiones el cuadro se instala en pocos minutos, a veces en 1 h o 2 h y la toma de conciencia es parcial, los trastornos esfinterianos son casi constantes (incontinencia) y en ocasiones se presentan convulsiones tonicoclónicas. El cuadro puede evolucionar en pocas horas desde el coma hacia la muerte cuando las hemorragias son muy voluminosas o estabilizarse en tres a cinco días, después que cede el sangramiento y el edema cerebral acompañante. En este caso el paciente entra en una fase lenta de recuperación.

La hemorragia que ocurre en el tálamo óptico se caracteriza por ser de poca cuantía, evoluciona con ligera toma de conciencia y provoca una hemiparesia discreta y un síndrome sensitivo característico. Rara vez se presenta un síndrome de Parinaud (parálisis de los movimientos oculares hacia arriba, sin parálisis de convergencia). Las pupilas a veces son anisocóricas y hay ausencia de reflejo fotomotor.

En la hemorragia protuberancial se observan signos de lesión piramidal bilateral y parálisis de pares craneales como V, VII, VIII, entre otros, rigidez de descerebración y miosis con reflejo fotomotor conservado. Si el paciente sobrevive, a veces aparece un síndrome de Foville, que se caracteriza por una hemiplejía alterna (parálisis de la cara del lado de la lesión con parálisis del hemicuerpo contralateral) acompañado de pérdida del movimiento conjugado de los globos oculares hacia el lado de la lesión.

Cuando la hemorragia ocurre en el núcleo lenticular, la hemiplejía es poco evidente y transitoria.

En la hemorragia cerebelosa al comienzo no hay toma de conciencia y los vómitos son frecuentes y repetidos, la cefalea es intensa y de localización occipital. Suele observarse nistagmos y vértigos. Las pupilas son mióticas y el reflejo fotomotor está presente.

Si la hemorragia no se detiene o el paciente no es intervenido, ocurre compresión del tallo cerebral con estupor y luego estado de coma.

Hemorragia intraventricular

Se presenta cuando el sangramiento ocurre inicialmente en el ventrículo o en la capa subependimaria subyacente. Se considera primaria cuando el sangrado se localiza de forma exclusiva en el sistema ventricular y las secundarias son las originadas en el espacio subaracnoideo o en el parénquima y que el sangrado se ha extendido al sistema ventricular. La causa más frecuente es la hipertensión arterial.

Clínicamente se manifiesta por un comienzo repentino con cefalea, náuseas, vómitos, trastornos de conciencia que pueden variar desde la confusión hasta el coma, puede haber rigidez de nuca, anomalías pupilares, temblor, hipertermia y poliuria con glucosuria; si el sangrado es masivo ocurre rigidez de descerebración con un pronóstico muy malo y una alta letalidad.

Hemorragia subaracnoidea

Concepto

También llamada *hemorragia meníngea* es el cuadro clínico resultante de la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo.

Etiología

Es una enfermedad frecuente, que predomina en el sexo masculino y en menores de 50 años de edad; se reconocen factores desencadenantes como el coito, esfuerzos físicos bruscos, emociones fuertes, estreñimiento, exposiciones prolongadas al sol, crisis hipertensiva, entre otros.

La causa más frecuente es la traumática y la segunda causa frecuente son los aneurismas arteriales tanto congénitos (50 % a 70 %) como los adquiridos; otras causas pueden ser los angiomas o malformaciones arteriovenosas congénitas, los tumores cerebrales, principalmente el gliobastoma multiforme, las discrasias sanguíneas que evolucioan con trastornos hemorrágicos y de la coagulación son causa ocasional, generalmente terminal de hemorragias meníngeas; con alguna frecuencia no se encuentra la causa de la hemorragia por lo que se le denomina *idiopática*.

La extravasación de sangre determinante de la hemorragia subaracnoidea puede ocurrir por tres mecanismos:

– Rotura más o menos extensa de la pared de un vaso de características anormales, como un aneurisma o un angioma, es el proceso más habitual.
– Rotura masiva de un vaso aneurismático, que puede estar precedida por pequeñas fisuraciones, que ocasionan la salida de mínimas cantidades de sangre al espacio subaracnoideo.
– Diapédesis de los elementos sanguíneos a través de la pared capilar alterada secundario a diátesis hemorrágica por trastornos de la coagulación, infecciones o intoxicaciones.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es muy variable en dependencia de la causa, de la topografía del sangrado y de la magnitud de la hemorragia.

PUBLICACIÓN PROPIEDAD INTELECTUAL SUPERPRODUCCIÓN

El cuadro inicial puede presentarse espontáneamente, sin motivo aparente, pero en una tercera parte de los casos aparecen los factores desencadenantes ya descritos. La forma clínica más frecuente es la presentación brusca con cefalea brutal y sensación de estallido en la cabeza, raquialgia, a menudo se acompaña de manifestaciones vegetativas como náuseas, vértigos, vómitos, cuadro de inquietud y agitación, alteraciones de la conciencia que pueden llegar al coma profundo en dependencia del calibre de la arteria rota, hay arritmia respiratoria del tipo de Biot, signos de descerebración, paro cardiorrespiratorio y muerte. Toda esa rápida y fatal evolución se debe a la enorme hipertensión intracraneal que ocurre a causa de la gran cantidad de sangre que pasa al espacio subaracnoideo.

Cuando lo que ocurre es el fisuramiento aneurismático o la ruptura de una arteria de pequeño calibre o arteriola, a la pérdida inicial del conocimiento sigue la recuperación de la conciencia en un periodo de tiempo variable, el estado de estupor suele durar varios días y la cefalea es generalmente constante e intensa, el paciente se muestra irritable y puede aquejar fotofobia, con frecuencia hay un estado febril que dura varios días.

La hemorragia subaracnoidea a veces comienza con agitación sicomotora, convulsiones y en el fondo de ojo se observan hemorragias retinianas o subhialoideas, especialmente en casos de aneurismas rotos con localización anterior.

Se han constatados episodios frecuentes, precedidos de hipertensión arterial descompensada, con cefalea pertinaz de más de 24 h, que se mantienen en cualquier posición o circunstancia y al hacer una punción lumbar ha resultado ser una hemorragia subaracnoidea, con una evolución bastante benigna y sin complicaciones

Al examen físico se puede constatar la rigidez de nuca que está presente casi de forma constante y es de grado variable, desde muy intensa y acompañada de todos los signos de irritación meníngea hasta aparecer poco aparente en la que se hace evidente solo con la maniobra de Lewinson, puede haber signo de Babinski bilateral, hemiplejia, afasia u otro déficit focal que puede ser causado por diferentes posibilidades como:

– Espasmo y obstrucción arterial como respuesta vascular a la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, esto por lo general ocurre al séptimo día de evolución y puede causar infarto cerebral.
– Invasión de sangre al tejido cerebral del espacio subaracnoideo.
– Hemorragia cerebromeníngea.

La fase de estado de la enfermedad se caracteriza por tres tipos de síndromes:

– Síndrome de hipertensión endocraneana: caracterizado por cefalea, vómitos en proyectil, papiledema y estupor que alterna con agitación.
– Síndrome meníngeo: dado por rigidez de nuca, signos meníngeos positivos, hiperestesia cutánea, abolición de los reflejos cutáneo abdominales, Babinski bilateral y en los miembros inferiores aparece el reflejo de triple retirada.
– Síndrome vegetativo: se caracteriza por elevación tardía de la temperatura, bradicardia o taquicardia, arritmias, estreñimiento, sudoración y aceleración del ritmo respiratorio.

Hemorragia cerebromeníngea

Es el cuadro de hemorragia intraparenquimatosa con afectación meníngea o ventricular, también puede ocurrir en hemorragias subaracnoidea masivas por rotura de aneurismas intracraneales que lesionan la piamadre e irrumpe la sangre por el parénquima cerebral, que son más frecuentes cuando ocurre un resangrado. Estos cuadros se ven por lo general en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, pero también se ha descrito en pacientes con trastornos de la coagulación o durante el tratamiento con anticoagulantes.

El cuadro clínico generalmente comienza de forma brusca, en la evolución de una crisis hipertensiva o una descompensación de la tensión arterial de varios días de evolución, con cefalea y pérdida brusca del conocimiento. La sangre extravasada puede labrarse camino a los ventrículos y si es masiva la inundación ventricular da un cuadro de profundización del estado de conciencia hasta el coma, hipertermia (40 ºC a 42 ºC), arritmias cardiaca y respiratorias, desviación de la mirada hacia el lado contrario de la lesión cerebral, hay contractura tónica de los miembros con rigidez de descerebración.

Puede ser también que se limite a la aparición de un síndrome meníngeo sumado al cuadro inicial, por extensión del proceso hemorrágico al espacio subaracnoideo (sin inundación ventricular); en este caso el pronóstico es mejor.

En otras ocasiones el proceso ocurre a la inversa, es decir, una hemorragia subaracnoidea o intraventricular masiva, irrumpe en el parénquima cerebral, dando un cuadro clínico con mezcla de signos neurológicos focales como déficit motor, sensitivo, sensoriales y de pares craneales, y con signos meníngeos de acuerdo con el grado de coma y de resolución muscular; comportándose con muy mal pronóstico y generalmente fallecen en poco tiempo. Algunos autores denominan esta enfermedad como una hemorragia intraventricular secundaria.

Esta forma clínica muestra una mortalidad muy superior a todas las otras formas de enfermedad cerebrovasculares (70 %), es además la forma clínica con más mortalidad precoz y pérdida de años de vida potencialmente útiles y tienen mayor riesgo de contraer infecciones nosocomiales.

Diagnóstico

Para un diagnóstico adecuado y certero es necesario un interrogatorio y examen físico riguroso que permita dilucidar las posibles causas, forma de comienzo y signos neurológicos útiles para el diagnóstico topográfico.

Las técnicas de neuroimagen permiten confirmar ese diagnóstico.

Tomografía axial computarizada en el ictus hemorrágico

Es la exploración esencial en la fase aguda, más sensible que la resonancia magnética nuclear, puede detectar todas las hemorragias intracerebrales, ofrece información indispensable acerca del tamaño, localización, efecto de masa, invasión ventricular e hidrocefalia:

– En la fase aguda es una imagen hiperdensa (50 UH a 100 UH), bien delimitada, homogénea, con parénquima circundante normal que puede estar rodeado de un área hipodensa por edema y aparece de forma inmediata.
– En la fase subaguda la hiperdensidad disminuye (1,5 UH por día) debido a la reabsorción y licuefacción del coágulo hasta hacerse isodenso.
– En la fase crónica es hipodensa, bien delimitada, pequeña, entre 5 mm a 15 mm, la resonancia magnética puede distinguir depósito de hemosiderina, causa de un sangrado antiguo.

En el caso de las hemorragias cerebromeníngeas aparecen combinaciones de imágenes secundarias a sus diferentes formas de presentación topográfica. Puede precisar si ocurre infarto por vasoespasmo o hidrocefalia como complicación y hasta aneurisma o angiomas causantes del sangrado.

Resonancia magnética nuclear en la enfermedad cerebrovascular hemorrágica

El aspecto de un hematoma intracraneal observado mediante resonancia magnética depende fundamentalmente de la cronología del sangrado.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

La señal generada por la sangre depende de una compleja interacción:

- Hematócrito.
- Contenido de oxígeno.
- Tipo de hemoglobina.
- Estado químico de la molécula que contiene hierro.
- pH del tejido.
- Contenido en proteínas del coágulo.
- Integridad de las membranas de los hematíes.
- Estado de oxidación y localización de los átomos de hierro de las moléculas de hemoglobina.

La resonancia magnética es la técnica de elección en las hemorragias cerebrales en fases subaguda y crónicas, a la vez que constituye la única técnica que puede demostrar la hemosiderosis del sistema nervioso central por sangrado subaracnoideo crónico recurrente. Es útil en el diagnóstico de aneurismas (localización, morfología, trombosis parcial, aneurismas pequeños de 3 mm, únicos o múltiples), así como la presencia de otras malformaciones vasculares. Cuando las lesiones son de menos que 1 cm de diámetro no es fácil distinguirlas por la tomografía axial computarizada, lo que sí se puede hacer por la resonancia magnética nuclear, también permite ver el edema perilesionar, colapso ventricular y extensión de la lesión a los ventrículos o espacios subaracnoideo así como aneurismas y malformaciones pequeñas.

La técnica de angiorresonancia sin la administración de contraste es uno de los métodos para su diagnóstico.

En todos los casos es útil el Doppler carotídeo, el transcraneal, así como la tomografía axial computarizada por emisión de fotón único, la tomografía por emisión de positrones y la angiografía carotídea, esta última previa al tratamiento quirúrgico cuando está indicada.

Tomografía axial computarizada por emisión de fotón único

Permite detectar áreas isquémicas debidas a fenómenos de vasoespasmo, asociados a hemorragia subaracnoidea y áreas hipofuncionantes por desaferentación tras hemorragia parenquimatosa, en ambos casos con valor pronóstico.

Doppler transcraneal

Facilita la evaluación de malformación vascular arteriovenosa en pacientes con vasoespasmos después de una hemorragia subaracnoidea. Permite identificar la magnitud del sangrado, el territorio vascular dañado y diagnosticar espasmo vascular como complicación de la hemorragia subaracnoidea.

Angiografía cerebral

Es fundamental para el diagnóstico de la causa de la hemorragia subaracnoidea, esto puede demostrar el aneurisma, angioma u otra causa, así como para precisar la localización, tamaño, forma y arterias que involucra y es importante cuando se va a realizar tratamiento quirúrgico, pero en la actualidad se desplazado por la angiorresonancia.

Electroencefalograma en las enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas

En las hemorragias subaracnoideas en pacientes sin toma de la conciencia, ni focalización neurológicas se observan electroencefalograma normales, pero con corrimiento hacia la actividad rápida y disminución de la amplitud. Existe, además, aumento de la actividad rápida en regiones anteriores. Cuando el sangrado es importante se puede ver la actividad paroxística rápida en el trazado, que son punticas muy pequeñas y rápidas multifocales. Cuando este es muy grande con edema cerebral, aparece actividad lenta generalizada del tipo theta o delta polimorfo según la intensidad de la lesión, de manera que pueden observarse los ritmos o la actividad propia del coma y el silencio eléctrico cerebral. En la hemorragia intraparenquimatosa existen alteraciones focales delta polimorfo. Si aparece sangrado al ventrículo hay alteraciones globales. La diferencia con la hemorragia subaracnoidea es la focalización del electroencefalograma.

Punción lumbar

Se recomienda no practicarla si es posible disponer de algunas de las técnicas de neuroimagen por los riesgos que implica. Cuando se realiza se debe realizar bajo control de manometría por el riesgo de hipertensión intracraneal.

Evolución y pronóstico

Las primeras 72 h de una hemorragia cerebral son críticas para la vida del paciente, ya que la violenta agresión al sistema nervioso central es capaz de provocar la muerte sin que pueda hacerse nada para evitarlo, pues la hipertensión intracraneal es capaz de lesionar centros vitales. La localización y tamaño de una hemorragia cerebral tienen valor pronóstico, por ejemplo, son muy graves las de la protuberancia, cerebelo y la putaminocapsulares. El estado de conciencia tiene valor pronóstico en las primeras 24 h, pues se ha observado que cuanto más consciente esté el paciente, mayor oportunidad de recuperación tiene.

Tratamiento

El paciente aunque no tenga una gran toma de conciencia está grave, se debe mantener en reposo, acostado en posición horizontal, sin almohadas, la habitación en penumbras, libre de ruidos y se toman todas las medidas de la trombosis cerebral con toma de conciencia:

- Se debe evitar además todo lo que sea capaz de provocar un resangrado como vómitos, estreñimiento que provoque esfuerzo al defecar, hipo, tos intensa y esfuerzos físicos y para lo que se toman las medidas específicas en cada caso.
- El edema cerebral es tratado con diuréticos osmóticos del tipo del manitol al 20 %, a razón de un bolo inicial 0,75 g/kg a 1 g/kg seguir con 0,25 g/kg a 0,50 g/kg cada 3 h a 6 h para mantener osmolaridad menor que 310 mOsm/L, no más de tres días y en la medida que el paciente mejore la conciencia y desaparezcan los signos de edema cerebral, la dosis de este se reduce de forma paulatina, espaciando las dosis para evitar el fenómeno de rebote.
- Se recomienda como profilaxis de las convulsiones y arritmias cardiacas el uso de fenitoína en dosis de 10 mg/mL a 20 mg/mL, de forma práctica se utiliza de 200 mg a 600 mg fraccionado en tres dosis diarias.
- La hiperglucemia en fase aguda se asocia a mayor mortalidad, se observa en cerca del 30 % de los no diabéticos por lo que se deben evitar soluciones glucosadas (aumentan acidosis en el área de isquemia) y se debe tratar (ideal por debajo de 8 mmol/L) con insulina simple según esquema, al igual que el tratamiento de la hipoglucemia debe ser vigoroso con dextrosa hipertónica al 20 %.
- La cefalea, si es muy intensa, se indica analgésicos del tipo del espasmoforte un ámpula, en 20 mL de dextrosa al 5 % por vía intravenosa lenta tres a cuatro veces al día o meperidina (demerol) 50 mg a 100 mg intramuscular cada 4 h a 6 h.
- Si hay arritmias respiratorias se utiliza aminofilina 250 mg disuelto en 20 mL de dextrosa al 5 % por vía intravenosa lenta cada 8 h o 12 h.
- Para prevenir la aparición del vasoespasmo con infarto cerebral subsecuente, se recomienda el uso de anticálcico del tipo

del nimodipino intravenoso a razón de 30 mg cada 4 h; en la primera semana se puede utilizar a razón de 60 mg por dosis.
- En los pacientes que se asocia agitación sicomotora se emplea con buenos resultados las clorpromacina a 25 mg por vía intramuscular cada 6 h u 8 h, además, potencializa el efecto hipotensor y posee una ligera acción antiedema cerebral. Otros autores recomiendan el uso del haloperidol 2 mg a 5 mg cada 1 h o 2 h en menores de 65 años y 0,5 mg a 1 mg cada 1 h a 2 h en mayores de 65 años.
- El tratamiento de la hipertensión arterial tiene particularidades, no se debe tratar la hipertensión arterial salvo límites o excepciones y es que la reducción de esta debe realizarse para evitar el resangramiento y el aumento del edema cerebral, pero por otro lado puede ser perjudicial para el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral; en el caso que se trate de un paciente hipertenso conocido se puede ser tolerante, pero en el que no lo es, hay que disminuir la tensión arterial cuando está descontrolada, para esto se recomienda disminuir el 25 % de las cifras iniciales de tensión arterial en 1 h o 2 h y mantener cifras de tensión diastólica entre 100 mmHg y 110 mmHg, con reducción a niveles de normotensión en dos o tres días. Para esto los medicamentos recomendados en son betabloqueadores o priles por vía intravenosa y se pueden utilizar priles por vía oral. Existen otros medicamentos de uso intravenoso, de gran utilidad en todo el mundo (Tabla 104.2).

Tabla 104.2. Otros medicamentos de uso intravenoso

Fármaco	Infusión intermitente	Infusión continua
Labetalol (ámpula de 100 mg)	5-20 mg cada 15 min	2 mg/min (máximo de 300 mg/día)
Nicardipino (suspension de 20 mg/mL)		5-15 mg/h
Esmolol	250 µg/kg	25-300 µg/kg/min
Enalapril	0,625-5 mg/5h	
Hidralazina (ámpula de 20 mg)	5-20 mg cada 30min	1,5-5 µg/kg/min
Nitroprusiato (50 mg)		0,25-10 µg/kg/min
Nitroglicerina(1 mg/mL a 5 mg/mL)		5-100 µg/min

- En el caso de que se desarrolle hidrocefalia con deterioro del nivel de conciencia está indicada la colocación de un drenaje ventricular transitorio o una válvula de derivación ventriculoperitoneal o ventriculoauricular permanente que se inserta en el sistema ventricular (generalmente en el ventrículo lateral) a través de un pequeño trépano en el cráneo, y que se conecta a un sistema colector para el drenaje de líquido cefalorraquídeo. También se puede conectar a un transductor de presión para medir la presión intracraneal.
- Se pueden aplicar todas las medidas para la neuroprotección descritas en la trombosis cerebral.
- Existen estudios experimentales en que se postula la disolución del coágulo intraventricular con el uso de fibrinolíticos del tipo activador plasminógeno de tejido recombinante, puede reducir la hipertensión endocraneana, incrementar la presión de perfusión cerebral, disminuir el riesgo de hidrocefalia crónica y de vasoespasmo y disminuir la morbilidad y mortalidad.

Tratamiento quirúrgico

- La reparación temprana del aneurisma es la base del tratamiento que previene el resangrado y permite utilizar técnicas que mejoran el flujo cerebral como el clipaje microcirugía y embolectomía endovascular *coiling*.
- Una nueva terapia que está obteniendo amplia atención es la técnica de bucle desmontable para el tratamiento de los aneurismas intracraneanos de alto riesgo. Se inserta un pequeño bucle de platino a través de una arteria en el muslo y se pasa a través de las arterias hasta el lugar del aneurisma. El bucle se suelta luego en el aneurisma donde evoca una respuesta inmunológica del cuerpo. El cuerpo produce un coágulo de sangre dentro del aneurisma, fortaleciendo las paredes arteriales y reduciendo el riesgo de ruptura. Una vez que el aneurisma se ha estabilizado, un neurocirujano puede cortar el aneurisma con menos riesgo de hemorragia y muerte para el paciente.

Tratamiento rehabilitador

- Rehabilitación física, ocupacional y terapia lenguaje, antidepresivos y sicoterapia como en los casos de trombosis cerebral.
- El estado físico del cerebro cambia en respuesta a la actividad cerebral. A los cerebros les gusta el ejercicio, ¡el ejercicio mental por supuesto! De la misma forma que los músculos se hacen mayores cuando se realiza un ejercicio físico; por lo que parece evidente que las conexiones sinápticas se hacen más numerosas y están más organizadas cuanto más se utilizan. Por lo que la ejercitación de la memoria ayuda en su rehabilitación.

Otras formas de enfermedad cerebrovascular

Demencia vascular o demencia multinfarto

Es una de las variantes de presentación clínica de enfermedad cerebrovascular, es una de las menos conocidas, la de más difícil diagnóstico y tratamiento socio familiar. Esta afección ocurre aproximadamente en el 20 % a 30 % de todos los pacientes con enfermedades cerebrovasculares y ocupa el 15 % a 25 % de todas las demencias. Con el aumento de la expectativa de vida en Cuba, la demencia vascular debe incrementarse de forma progresiva.

Concepto

Todo cuadro que evolucione con deterioro global de las funciones intelectuales y que sea secundario a lesiones en el parénquima cerebral por alteraciones de origen vascular.

Se observa fundamentalmente en pacientes ancianos, mayores de 60 años, que han sufrido isquemias transitorias e infartos cerebrales por enfermedades cerebrovasculares; hay casos que las enfermedades cerebrovasculares no se expresan y solo se encuentra en los estudios de neuroimagenes al buscar la causa de demencia.

Desde el punto anatómico, siempre hay pérdida de neuronas a causa de infartos múltiples u otra lesión vascular. Las demencias por infartos ocurre por lesiones en zonas que participan en importantes funciones mentales superiores como *girus angularis*, cara medial del lóbulo frontal y temporal, además, en áreas posteriores de asociación como el sistema límbico, hipocampo y tálamo medial.

Desde el punto de vista clínico la demencia vascular aparece en personas entre la quinta y sexta década de la vida, fundamentalmente en hombres con antecedentes de factores de riesgo vasculares como hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre otros. La sintomatología abarca síntomas de tipo subcortical o mixto, caracterizado por lenguaje lento y mal articulado (disartria), hay hipofonía (disminución del tono o timbre de la

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

voz), los problemas de memoria se expresan por lentitud en la evocación, fallas en la datación de hechos que se recuerdan, la función cognitiva se altera, bradipsiquia, apraxia y agnosia en los casos con síntomas corticales asociados; existen alteraciones sensitivo motoras focales, trastornos de la marcha, esfinterianos, parálisis seudobulbar, trastornos emocionales con labilidad afectiva, apatía, agresividad y depresión; es frecuente su asociación con los síntomas y signos vasculares cerebrales.

La evolución de la enfermedad es fluctuante, con periodos de estabilización e inclusive discreta mejoría, pero la enfermedad sigue evolucionando y en aproximadamente en cinco a 15 años, la persona pierde su vida de relación, se postra, deja de comer y por lo general fallece por una enfermedad asociada como bronconeumonía, sepsis asociadas en otros sistemas, desnutrición, entre otras.

El diagnóstico positivo es anatomopatológico, no obstante, existen unas series de herramientas clínicas, neurosicológicas y neuroimagenológicas que permiten definir la existencia de un estado demencial en el paciente.

Tratamiento

Se basa en primer lugar en la prevención de la enfermedad cerebrovascular. El tratamiento específico del paciente con demencia, está sustentado por el apoyo familiar y el tratamiento de los distintos problemas de conducta que se presenten: las conductas del paciente que no sean peligrosas como caminar, hablar constantemente, entre otras, deben ser toleradas y por lo general no necesitan medicamentos; las ilusiones y alucinaciones si no comprometen su integridad física deben ser toleradas, en caso de necesitar tratamiento medicamentoso deben usarse los antipsicóticos o neurolépticos como la tioridazina, haloperidol, risperidona, clozapine y olanzapine. Se ha ensayado el uso de carbamazepina y valproato sódico con algún éxito en determinados pacientes. En los casos de depresión se puede utilizar de primera línea el paroxetine y sertraline, si se acompaña de insomnio es útil la trazadona, desipramine y nortriptilina, el tratamiento debe mantenerse por varios meses y semanalmente debe aumentarse la dosis del fármaco si no hay respuesta adecuada. Si se asocia a trastornos del sueño se debe evitar las siestas por el día.

Encefalopatía hipertensiva

Concepto

Se designa un síndrome agudo que se presenta con una hipertensión arterial severa, que sobrepasa el límite superior de la autorregulación. Es una consecuencia aguda o subaguda de la hipertensión arterial grave, es un trastorno cerebral potencialmente reversible, limitado a los casos graves de hipertensión.

Etiología

Desde el punto de vista etiológico puede ser consecuencia tanto de causas primarias como secundarias de hipertensión arterial, además, puede ser una manifestación de la hipertensión arterial maligna.

El mecanismo por el que ocurre la elevación de la tensión arterial para provocar una encefalopatía no está totalmente conocido en humanos, aunque se ha comprobado que ocasiona una elevación aguda de las resistencias vasculares debido a un incremento de la vasorreactividad provocado por sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II, la norepinefrina, acetilcolina y la sustancia P, unida a la fuerza de cizallamiento ejercida sobre el endotelio en la hipertensión severa, que causa una vasculopatía inflamatoria donde la angiotensina II tiene un efecto citotóxico directo sobre la pared vascular. El fallo endotelial agudo está mediado por:

- Alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Pérdida de los mecanismos vasodilatadores endógenos (óxido nítrico y prostaciclina).
- Aumento de los mediadores proinflamatorios.
- Liberación de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina I.

No se ha establecido con claridad la causa de disfunción neurológica secundaria a la elevación de la tensión arterial. Existe una teoría que se sustenta en la observación de vasoespasmos en el fondo de ojo de arterias retinianas. Por lo que se pensaba que este vasoespasmo estaba presente en los vasos intracerebrales y ocasionaba isquemia focal con la consiguiente disfunción neurológica. El flujo sanguíneo cerebral se regula hasta un límite específico, por ejemplo, en pacientes normotensos se alcanza con una tensión arterial media entre 60 mmHg y 120 mmHg, mientras que, cuando la tensión arterial es de 180 mmHg o más, la autorregulación no ocurre.

Esta alteración de la autorregulación cerebral de la perfusión sanguínea provoca ciertas áreas de vasodilatación cerebral con aumento de la permeabilidad capilar, trasudación, exudación de plasma y ciertos elementos celulares de la sangre hacia el tejido cerebral vecino, que causan edema cerebral de la sustancia blanca de los lóbulos parietales y occipitales secundarios al síndrome leucoencefálico. Este síndrome es potencialmente reversible si se administra rápidamente un tratamiento precoz y oportuno. Se ha pensado que el edema local y difuso resultante origina las alteraciones neurológicas presentes en la encefalopatía.

El incremento del flujo sanguíneo cerebral en algunas áreas coexiste con fenómenos de isquemia localizada, microinfartos o hemorragias petequiales en otras.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es muy variado; se acompaña de cifras de tensión arterial mínima por encima de 140 mmHg en pacientes hipertensos, pero en pacientes previamente normotensos los valores suelen ser inferiores a esto se asocia síntomas de hipertensión endocraneana como cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones visuales como visión borrosa, ceguera cortical transitoria, papiledema, déficit neurológico transitorio, convulsiones, disminución del nivel de conciencia, confusión, estupor y coma; al examen físico se ha encontrado síndrome de Babinski bilateral y al examen fondoscópico se encuentran hemorragias, edema y exudados retinianos que pueden ser duros o algodonosos, aunque en ocasiones lo único que se encuentra en el fondo de ojo es la presencia de espasmo de las arterias retinianas.

Otra forma clínica de encefalopatía hipertensiva es la eclampsia, que aparece en las mujeres embarazadas durante la segunda mitad del embarazo y que se acompaña de convulsiones tónico clónicas generalizadas.

Diagnóstico

El diagnóstico es eminentemente clínico y se debe realizar inmediatamente debido a la reversibilidad del cuadro si se controlan las cifras de tensión arterial.

Cuando existen manifestaciones neurológicas persistentes se debe realizar estudios de neuroimagen con el objetivo de descartar un evento cerebrovascular permanente.

Se deben realizar luego estudios complementarios que permitan determinar las causas de la hipertensión arterial o de su descompensación.

Tratamiento

Medidas generales

- Mantener vías aéreas permeables.

– Si convulsiones restringir al paciente para evitar su caída. Poner depresor de lengua para evitar mordeduras.
– Sonda nasogástrica para evitar broncoaspiración.
– Canalizar dos venas periféricas.
– Oxigenoterapia.
– Vigilancia de los signos vitales y de los signos de insuficiencia cardiaca.
– Vigilar diuresis.

Control de la tensión arterial

El objetivo del tratamiento es disminuir el 20 % la tensión arterial media en las primeras 3 h a 6 h y lograr una tensión arterial diastólica entre 100 mmHg y 110 mmHg a las 24 h, para evitar la posibilidad de isquemia o infarto cerebral por descenso brusco de esta o pueden aparecer cuadros de opresión torácica y trastornos de la conciencia. El medicamento de elección en la encefalopatía hipertensiva es el nitroptusiato de sodio, que no se puede mantener por más de 48 h por el riesgo de toxicidad por cianuro o tiocianato principalmente en pacientes con hepatopatía e insuficiencia renal y requiere un control estricto del ritmo de infusión. Se puede utilizar:
– Nitroprusiato de sodio: 0,5 µg/kg/min a 8 µg/kg/min.
– Labetalol: bolo de 10 mg a 20 mg en 10 min hasta 160 mg.

También puede administrarse el nimodipino, nicardipino y el uradipil. Están contraindicados fármacos que provooquen sedación como la reserpina, metildopa, clonidina y el diazóxido puede descender el flujo sanguíneo cerebral y no se debe utilizar el nifedipino sublingual por la misma causa.

Control de la hipertensión endocraneana

Se puede usar furosemida 1 mg/kg/dosis y manitol 0,25 g/kg/dosis cada 4 h.

Las convulsiones pueden tratarse con sulfato de magnesio o diazepam de 5 mg a 10 mg hasta que cesen las convulsiones, puede repetirse a los 10 min.

Trombosis de los senos venosos

La patología venosa encefálica es uno de los capítulos de la neurología, que por una serie de circunstancias, todavía está pendiente de una estructuración definitiva. Al contrario de las enfermedades arteriales, cuyos problemas más importantes ya se han resuelto, por lo menos en cuanto a diagnóstico se refiere, la patología venosa ha quedado olvidada o relegada a un segundo plano.

Una causa probable del actual desconocimiento de estas afecciones es lo poco que se piensa en estas. La mayor parte de los neurólogos e internistas, ante todo proceso cerebral de causa oscura en el que se puede descartar un origen tumoral o arterial, tienden a etiquetar el proceso como una encefalitis vírica antes que pensar en una flebitis cerebral.

Por lo anterior, es de fuerza dejar algunas lagunas en el desarrollo de este tema. La razón principal de presentarlo a los estudiantes y médicos jóvenes es suscitar interés por este aspecto de la patología cerebral, pues en el futuro ocupará un papel mucho más importante que el que tiene asignado en la actualidad.

Anatomía de los senos venosos

Los senos venosos son verdaderos repliegues de la duramadre, recubiertos por un endotelio vascular y de forma especial protegidos contra las presiones que se originan en la cavidad craneana. Recogen la sangre venosa del encéfalo procedente de las venas propiamente encefálicas y la llevan a las venas del cuello, de la superficie externa del cráneo y a las del diploe. Los más importantes son el seno longitudinal superior, el longitudinal inferior, el recto, el lateral o transverso, el cavernoso y los senos petrosos.

Seno longitudinal superior

Está situado en el borde superior de la hoz del cerebro y corre desde la cresta frontal hasta la prensa de Herófilo, donde desemboca. Recibe afluentes desde las caras interna y externa de los hemiferios cerebrales y desde la duramadre (venas meníngeas medias).

Seno longitudinal inferior

Es mucho más pequeño que el inferior y está situado en un repliegue del borde inferior de la hoz del cerebro. Recibe afluentes desde la cara interna de ambos hemisferios y del cuerpo calloso, es corto y desagua en el seno recto de la base de la hoz.

Seno recto

Es corto y ocupa un repliegue dural de la base de implantación de la hoz del cerebro, sobre la parte media de la tienda del cerebelo. Por su extremidad anterior recibe a la gran vena de Galeno y por su extremidad posterior desagua en un punto de confluencia con el seno longitudinal superior, que recibe el nombre de *prensa de Herófilo o torcular*.

Seno lateral

Sale de la prensa de Herófilo y se dirige horizontalmente hacia fuera dentro de un repliegue del borde convexo de la tienda del cerebelo y al llegar a la cara interna de la apófisis mastoides, se curva hacia abajo y adentro, hasta el agujero rasgado posterior, donde confluye también el seno petroso inferior, de ahí continúan ambos hacia la vena yugular interna.

Seno cavernoso

Está constituido por un repliegue de la duramadre, a ambos lados de la fosa pituitaria. Comunica hacia adelante con los plexos venosos de la órbita y hacia abajo con los plexos venosos de las fosas estenopalatina y pterigomaxilar; hacia atrás se continúa con los senos petroso superior, por medio de los que desagua en la vena yugular interna. Es de sumo interés clínico resaltar las íntimas relaciones que tiene con distintos pares craneales; así, el VI par craneal atraviesa la cavidad del seno y por la pared externa de este corren el III y IV pares y la rama oftálmica del trigémino.

Senos petrosos

Son dos: el superior, que sigue el borde superior del peñasco en un repliegue de la duramadre del borde externo de la tienda del cerebelo y que termina por su extremidad posteroexterna en el seno lateral, y el inferior, que va por el borde inferior del peñasco, desde el seno cavernoso hasta el agujero rasgado posterior, donde se une al seno lateral para formar la gran vena yugular interna.

Concepto

La trombosis de los senos venosos de la duramadre es un cuadro clinicopatológico provocado por la oclusión total o parcial de estos, caracterizado en la clínica por cefalea, edema de la papila, cuadro clínico focal, convulsiones, parálisis de pares craneales y otras alteraciones, y desde el punto de vista anatomopatológico, por infartos cerebrales con frecuencia hemorrágicos, que pueden ser múltiples y situados en ambos hemisferios cerebrales.

Etiología y fisiopatología

Los factores asociados con la aparición de la trombosis de los senos venosos cerebrales son muchos, sin embargo, los más comunes en los pacientes adultos son el uso de anticonceptivos orales, el posparto y la enfermedad maligna sistémica; en los niños, la otitis media y con menor frecuencia, la leucemia. Se supone que en el 20 % de los casos no se logra aclarar la causa.

Son tres los eventos fisiopatológicos cardinales identificados hasta el momento:

- Cambios en la pared del vaso (por infiltración maligna o por un proceso inflamatorio secundario a infección).
- Cambios en el flujo sanguíneo (policitemia, deshidratación o fallo cardiaco).
- Alteraciones en la coagulación sanguínea (trombocitosis, deficiencia de antitrombina III, coagulación intravascular diseminada y uso de anticonceptivos orales).

En el embarazo, la trombosis de los senos venosos a menudo se asocia a trombosis pélvica. En las personas con enfermedades malignas, esta afección puede resultar de leucostasis, infiltración de la pared de los vasos, un estado de hipercoagulabilidad o una alteración de los factores de la coagulación secundaria a la terapia con asparginasa.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca, hay un aumento significativo de la presión venosa central, lo que disminuye la velocidad del flujo en los senos durales y en las venas intracerebrales; esto, por supuesto, aumenta el riesgo de trombosis de los senos venosos.

Conviene mencionar de modo especial, los mecanismos fisiopatológicos hasta ahora involucrados en la génesis de este trastorno en mujeres que están recibiendo anticonceptivos orales. En algunos estudios se ha identificado un engrosamiento de la íntima en las venas y arterias de mujeres que emplean anticonceptivos orales; igualmente se ha encontrado aumento de la viscosidad sanguínea después de tres meses de su uso, e incremento de la volemia y del gasto cardiaco; todo esto tal vez secundario al efecto estrogénico. Otros estudios han encontrado aumento en el recuento plaquetario, en los niveles de factores VII, VIII, IX y X de la coagulación y del fibrinógeno, así como disminución de la actividad de la antitrombina III. Todos estos estados protrombóticos conllevan a la trombosis venosa, que a su vez implica el aumento de la presión capilar con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo cerebral, de la presión del líquido cefalorraquídeo, edema e infarto, que finalmente provocan hipertensión intracraneal.

Causas de trombosis de los senos venosos cerebrales

- Cambios en la composición sanguínea:
  - Deficiencia de antitrombina III.
  - Uso de anticonceptivos orales.
  - Colitis ulcerativa.
  - Policitemia.
  - Enfermedad de Crohn.
  - Anemia hemolítica.
  - Parto y puerperio.
  - Leucemia.
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna.
  - Carcinomatosis.
  - Trombocitosis idiopática.
  - Síndrome nefrótico.
  - Coagulación intravascular diseminada.
  - Enfermedad de Behçet.
- Cambios en la pared del vaso:
  - Carcinoma.
  - Malformaciones arteriovenosas.
  - Sarcoidosis.
  - Leucemia.
  - Meningitis.
  - Otitis crónica.
  - Aspergilosis.
  - Mastoiditis.
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Traumatismos.
- Cambios en el flujo sanguíneo:
  - Fallo cardiaco.
  - Caquexia y marasmo.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
  - Triquinosis.
  - Deshidratación.
  - Cardiopatías congénitas.
  - Idiopática.

Manifestaciones clínicas

La cefalea es el signo más importante por su frecuencia (alrededor del 80 % de los casos) y por su precocidad. Ocurre por irritación de estructuras sensibles al dolor como los senos venosos, las venas corticales, las meninges o los pares craneales. En ocasiones se debe a la hipertensión intracraneal, es difusa, de intensidad creciente, resistente al tratamiento y puede ser más intensa por la mañana. En los casos crónicos es a veces el único síntoma durante semanas o meses.

Las crisis convulsivas parciales o generalizadas se presentan entre una tercera y dos terceras partes de los casos y con frecuencia preceden a la aparición de los signos neurológicos focales. El edema de la papila ocurre en el 50 % de los casos y hay trastornos mentales o de la conciencia en el 25 %; pero las alteraciones de los pares craneales son poco comunes, salvo en la trombosis del seno cavernoso.

El patrón clínico de la trombosis de los senos venosos se asemeja al de la hipertensión intracraneal benigna, la isquemia transitoria o el infarto cerebral de origen arterial, la encefalitis, un tumor o una hemorragia subaracnoidea. Bouser distingue cuatro cuadros clínicos fundamentales: hipertensión intracraneal aislada, signos focales cerebrales, síndrome del seno cavernoso y otras presentaciones (combinación de las anteriores o cefalea aislada, crisis aisladas, trastornos mentales o incluso formas asintomáticas).

La trombosis del seno longitudinal superior se manifiesta en el 50 % de los casos con un síndrome de hipertensión intracraneal, con cefalea difusa y precoz que se acompaña en ocasiones de un cuadro focal con crisis y déficit motor o sensitivo, probablemente en relación con la trombosis de venas corticales. Cuando se afectan los lóbulos paracentrales, ocurre una paraplejía de causa cerebral.

La trombosis del seno lateral es, con frecuencia, una complicación de la otitis media aguda, con fiebre y otorrea. En este caso la cefalea es retroauricular. Puede observarse el signo de Griesinger, que consiste en una ingurgitación de la vena emisaria mastoidea.

La trombosis del seno cavernoso se asocia con frecuencia a infecciones de las partes blandas de la cara. Es clásica la consecutiva al furúnculo del labio superior o al ántrax de la nariz, y algunas veces se asocia a supuraciones dentales, de las amígdalas y de los senos maxilares, etmoideos o esfenoidales. La cefalea es precoz en la región orbitaria y aumenta con la presión del globo ocular. Se acompaña de quemosis, edema palpebral y frontal, hiperemia retiniana, exoftalmos, oftalmoplejía unilateral, que en algunos casos se hace bilateral, y afectación de la rama oftálmica del V par (Fig. 104.5).



Fig. 104.5. Paciente con una trombosis de seno cavernoso. Se nota el gran edema de aspecto inflamatorio en el ojo derecho.

Diagnóstico

El diagnóstico de trombosis del seno longitudinal superior es muy difícil, es sencillo el del seno cavernoso y no del todo fácil el del lateral. Son elementos diagnósticos importantes la agudeza del comienzo y de la evolucióno, los signos focales y la existencia de una afección inflamatoria o séptica en una región vecina al seno que se sospecha afectado.

La tomografía axial computarizada debe ser realizada precozmente y en esta aparecen signos directos o indirectos de trombosis venosa. El directo más conocido es el del delta vacío y se observa en la tomografía con contraste; consiste en una falta de opacificación del tercio posterior del seno longitudinal superior (en el 30 % de los casos no es visible en los primeros días) y suele desaparecer al cabo de unos dos meses. Entre los signos indirectos el más demostrativo es la presencia de infartos cerebrales, con frecuencia múltiples y hemorrágicos, a veces simétricos como alas de mariposa; también está la hipercaptación del contraste por la hoz y el tentorio, y el edema cerebral.

La angiografía cerebral (por sustracción digital) era el único método certero de diagnóstico. Los signos más comunes son el fallo para visualizar todo o parte de un seno, ausencia de llenado de las venas corticales en una zona de déficit neurológico, venas "en sacacorchos" que no llegan a la corteza cerebral, desarrollo de colaterales y enlentecimiento circulatorio difuso o focal.

La resonancia magnética nuclear es el procedimiento ideal para el diagnóstico de la trombosis de los senos venosos. Es una técnica con escasas contraindicaciones, que informa tanto sobre el estado de los vasos venosos como sobre el parénquima cerebral y determina la antigüedad del trombo. Tiene una sensibilidad de más del 90 % respecto a la arteriografía.

El examen del líquido cefalorraquídeo descarta una meningitis en los pacientes febriles o con un foco infeccioso previo. Durante la maniobra de Queckenstedt se puede sospechar una trombosis del seno lateral, pues en este caso la presión del líquido no se eleva en el lado de la trombosis, pero sí en el lado no afectado.

Pronóstico

Siempre es sombrío, con pocas esperanzas de curación. Son raras las curaciones espontáneas en la trombosis de los senos longitudinal superior y cavernoso, aunque no es imposible en la del seno cavernoso. Desde luego, es gravísima la trombosis séptica con bacteriemia. Antes que ocurra septicemia, un paciente con una trombosis del seno lateral puede curarse si se liga la yugular interna; de lo contrario, la muerte es inevitable. Con frecuencia, una meningoencefalitis pone fin a estos procesos.

Tratamiento

Los anticoagulantes son los medicamentos de elección para el tratamiento de la trombosis de los senos venosos cerebrales y se deben administrar incluso en la tromboflebitis de origen infeccioso. Debe tenerse gran precaución con su uso en estos pacientes, ya que la mayoría tienen asociados infartos hemorrágicos que aumentan de forma importante con su empleo.

El déficit de antitrombina III debe restaurarse primero mediante concentrado de plasma fresco. Si el déficit es de proteína C o S, debe empezarse el tratamiento con dicumarínicos solo cuando se haya conseguido una buena anticoagulación con la heparina.

Los antifibrinolíticos pueden provocar la lisis del trombo con mayor rapidez y facilitar la mejoría, pero no existen datos adecuados sobre su utilización clínica en las trombosis venosas.

El tratamiento antibiótico es fundamental en los casos de trombosis séptica y debe adecuarse al germen agresor. En el caso de que este sea desconocido, se debe realizar una terapia combinada con vancomicina, ceftriaxona y metronidazol.

La medicación anticonvulsiva solo se recomienda cuando haya crisis y debe ser retirada al cabo de un tiempo, tras la normalización del electroencefalograma en los pacientes sin déficit o déficit leve.

En los casos de elevación importante de la presión intracraneal debe recurrirse a medidas de apoyo: antiedematosos cerebrales y punciones lumbares a repetición si existen alteraciones de la visión, solo rara vez es necesario el drenaje ventricular.

Paciente fallecido por enfermedad cerebro vascular como donante de órganos

Los trasplantes de órganos constituyen un tratamiento en extremo costoso y difícil, que a pesar del desarrollo de las técnicas quirúrgicas y novedosas drogas inmunosupresoras no logran detener el crecimiento de la población que en la actualidad los demanda. En los países de Latinoamérica en el 2010 se realizaron 10 112 trasplantes de riñón, el 42,4 % de estos con donantes vivos, a diferencia de Europa donde se realizaron 18 246 y de estos solo el 19,8 % de donantes vivos, lo que hace ver la necesidad de incrementar la donación de órganos de donantes cadavéricos, o sea, en muerte encefálica para evitar mutilar a otros pacientes, constituyendo una elección más ética para el paciente.

Conceptos necesarios

- Muerte encefálica: cese irreversible de todas las funciones integradas en el encéfalo, sinónimo de muerte de la persona; principalmente conociendo que el cerebro es el encargado de mantener la identidad propia y dirigir y coordinar las funciones de relación.
- Cualquier paciente con diagnóstico de muerte encefálica de causa conocida es un donante potencial de órganos y tejidos.
- Posible donante de órganos: todo paciente con disminución del estado de conciencia equivalente a 8 puntos en la escala de coma de Glasgow o menos, independientemente de la causa que origina el coma.
- Donante potencial: paciente con diagnóstico de muerte encefálica y sin contraindicación médica para la donación de los órganos, descartadas por el equipo de coordinación de trasplantes.
- Donante real: paciente que es llevado al salón de operaciones y se le extrae al menos un órgano para trasplante (aunque ningún órgano fuese después trasplantado, el donante merecería la calificación de real, una vez que ha entrado al quirófano).

Evolución histórica

En Cuba los donantes cadavéricos, o sea, en muerte encefálica, solían ser pacientes con traumatismos craneoencefálicos, alcanzando su mayor incidencia (74 %) como causa de muerte encefálica en 1994, momento a partir del que se evidencia un descenso debido a la disminución de la accidentalidad y el desarrollo de cirugías craneales descompresivas (Fig. 104.6). La generación de órganos procedentes de este tipo de donante comienza a sufrir una disminución. Todo lo contrario para las enfermedades cerebrovasculares (accidente vascular encefálico), que invierten su tendencia, aumentando desde el 19,8 % en 1994, hasta el 68,2 % en el 2011 lo que las convierte en la primera causa de muerte encefálica y de obtención de órganos para trasplante, tanto en Cuba como en el resto del mundo.

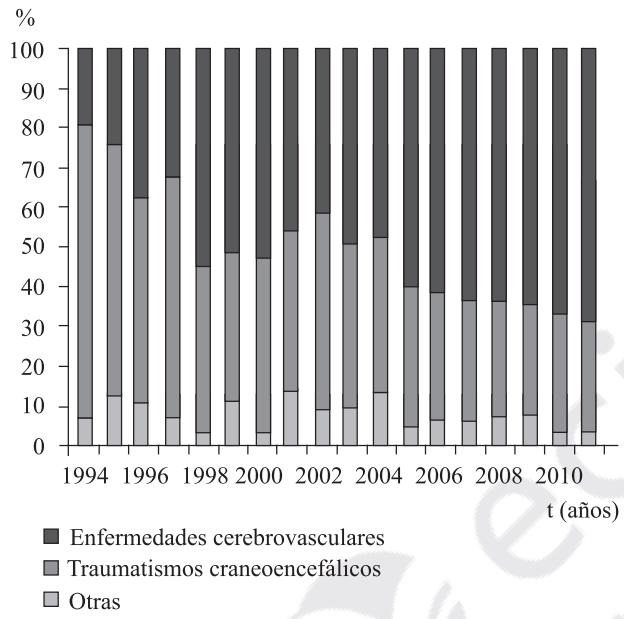


Fig. 104.6. Comportamiento de los donantes cadavéricos de acuerdo con la causa desde 1994 a 2010.

Tratamiento médico

Todo paciente con un ictus agudo y disminución del estado de conciencia (escala de coma de Glasgow 8 puntos o menos) requiere de traslado inmediato a una unidad de cuidados intensivos, ya que se conoce que el cerebro es el órgano coordinador y que todo el organismo depende de su funcionamiento, cuando ocurre la muerte encefálica, ocurren cambios profundos fisiopatológicos, que conducen al deterioro y posterior cese de las funciones de los distintos órganos y sistemas; aparecen cambios hemodinámicos, endocrinos, respiratorios y alteraciones de la termorregulación e hidroelectrolítico, que pueden dar al traste con la evolución del paciente. El médico tiene la obligación de ofrecerle la mejor atención a través de todas las posibilidades del neurointensivismo y mantener sus corazones latiendo, para que, en el caso de que exista consentimiento, se conviertan en donantes de órganos. Solo los pacientes excelentemente bien atendidos y con lesiones incompatibles con la vida llegan a la muerte encefálica antes que ocurra la parada cardiorrespiratoria.

Diagnóstico de la muerte encefálica

La muerte encefálica se sospecha en pacientes en coma sin respuesta (escala de coma de Glasgow de 3 puntos) siempre y cuando se descarte el uso de depresores del sistema nervioso central, anestésicos y neuroparalizantes, la hipotermia menor que 33 ºC, intoxicaciones exógenas, *shock* y comas endocrinometabólicos. El diagnóstico se realiza mediante dos exploraciones clínicas separadas por un periodo de observación de al menos 6 h, que puede acortarse con la ayuda de pruebas instrumentales de soporte diagnóstico como el Doppler transcraneal, la panangiografía cerebral y métodos electrofisiológicos, entre otros.

Es necesario estar preparado para aceptar científicamente que cuando se cumplan los criterios de muerte encefálica, ha llegado la muerte.

Donación de órganos

Luego de certificada la muerte se procede a comunicar el fallecimiento a los familiares, los que participan de la entrevista para la solicitud del consentimiento de donación, donde tienen la oportunidad de decidir altruistamente y aceptar la donación de los órganos del fallecido *(donante potencial)* o negarse, sin que esto provoque ninguna dificultad en la relación entre los familiares y el médico, quien siempre respeta de manera especial la voluntad de los familiares del fallecido y permite que prosigan las honras fúnebres si no se realizara la donación.

Mantenimiento del donante

Una vez aceptada la donación de los órganos hay que tener en cuenta un cambio en la estrategia terapéutica, transformándose los cuidados del paciente en medidas de mantenimiento de un donante potencial por lo que el esfuerzo por tratar la lesión cerebral se transforma en el mantenimiento de los órganos.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

105

Tumores intracraneales

Incidencia

La incidencia de los tumores intracraneales varía según la fuente donde se obtiene el dato: si procede de informes de autopsias o de series quirúrgicas. Anualmente esta oscila entre 10 por cada 100 000 personas y 17 por cada 100 000 personas. Los tumores del sistema nervioso central representan el 20 % de todos los tumores malignos en la infancia. El 70 % de los tumores infantiles del sistema nervioso central se origina en la fosa posterior, mientras que en los adultos la mayoría de las lesiones son supratentoriales.

La mortalidad es de 2,6 casos por cada 100 000 habitantes y se relaciona el aumento de su prevalencia con la edad en forma constante hasta los 74 a 85 años.

Los tumores cerebrales representan del 85 % a 90 % de todos los tumores primarios del sistema nervioso central. La información del registro obtenida de la base de datos *Surveillance, Epidemiology, and End Results* para el 2007 indica que la incidencia combinada de tumores invasores primarios del sistema nervioso central en los Estados Unidos es de 6,36 por 100 000 personas por año, con un cálculo de mortalidad de 4,22 por 100 000 personas por año. A escala mundial se diagnosticaron aproximadamente 238 000 casos nuevos de tumores cerebrales y otros tumores del sistema nervioso central, con un cálculo de 175 000 defunciones. En general, la incidencia de los tumores cerebrales primarios es más alta en los individuos de raza blanca que en los de raza negra y la mortalidad es mayor entre los varones en comparación con las mujeres.

Se han realizado escasas observaciones sobre las causas ambientales u ocupacionales de los tumores primarios del sistema nervioso central que se consideren definitivas. La exposición al cloruro de vinilo predispone al glioma. En la etiología del linfoma primario del sistema nervioso central está implicada la infección por el virus de Epstein-Barr. Las personas que reciben un trasplante y los pacientes afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida son intrínsecamente más vulnerables al linfoma primario del sistema nervioso central.

El número de nuevos pacientes cada año, se ha incrementado a partir de la década de 70, con la aparición de la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear y más tarde con el perfeccionamiento de las biopsias por estereotaxia, aunque estos nuevos métodos no necesariamente justifican por completo el aumento en el número de reportes.

Los tumores del sistema nervioso central tienen características específicas que los diferencian de los procesos neoplásico que tienen origen en otras partes del cuerpo. En primer lugar, la distinción entre las lesiones benignas y malignas es menos evidente en el sistema nervioso central que en otros órganos. Algunas lesiones con baja frecuencia de mitosis, uniformidad celular y crecimiento lento, pueden infiltrar grandes regiones del encéfalo, causando déficit clínicos graves y mal pronóstico. En segundo lugar, la posibilidad de resecar quirúrgicamente los tumores infiltrantes sin comprometer la función neurológica es limitada. En tercer lugar, la localización anatómica del tumor puede tener consecuencias mortales, independientemente de su clasificación histológica. Finalmente, el patrón de diseminación de los tumores primarios del sistema nervioso central es diferente del que presentan otros tumores. Los gliomas más malignos no suelen hacer metástasis fuera del sistema nervioso central.

Los tumores intracraneales se dividen en tres grandes grupos:

– Tumores primitivos intraxiales (parenquimatosos) (de forma aproximada el 50 %).
– Tumores primitivos extraxiales no parenquimatosos, como el meningioma.
– Tumores metastásicos.

Edad

Aproximadamente las 2/3 partes de los tumores intracraneales se presentan antes de los 16 años, y en este grupo de edad representan el 20 % del total de todas las neoplasias, superados solo por las leucosis. Durante los primeros seis meses de la vida son más frecuentes en el compartimiento supratentorial, pero a partir del segundo año son de forma mayoritaria infratentoriales. En el adulto predominan los supratentoriales.

Los tumores de células germinales y los astrocitomas se diagnostican más en niños y adolescentes mientras que los meningiomas, adenomas y glioblastomas se detectan más en los adultos.

Sexo

En sentido general el 56 % se presentan en el sexo masculino y el 44 % restante en mujeres. En los hombres son más frecuentes el glioblastoma, meduloblastoma y craneofaringioma, en tanto los meningiomas y neurinomas afectan más a las mujeres.

Raza

Los astrocitomas muestran predilección por la raza blanca y los meningiomas, por la negra.

Etiología

La etiología de estos tumores todavía es objeto de discusión y se han valorado varios factores desencadenantes: físicos, quí-

micos, ambientales, virales y genéticos, además de los traumatismos muchos de estos basados en estudios estadísticos, pero es muy probable que sean mecanismos múltiples que actúan sobre bases genéticas.

Traumatismos

Los pocos datos disponibles en la especie humana, que además en ocasiones son contradictorios, no permiten establecer en la actualidad una relación causa-efecto entre traumatismo y tumor cerebral.

Factores físicos

Dentro de estos se han mencionado el traumatismo de cráneo y las radiaciones fundamentalmente; no hay estudios concluyentes que avalen la función de los traumatismos, pero las radiaciones ionizantes utilizadas en el tratamiento de la tiña *capitis* aumentan el riesgo para la ulterior aparición de meningiomas y gliomas, según estudios con significación estadística. La exposición a derivados petroquímicos y factores ambientales, se han investigado también, pero no parece que tengan un peso positivo de forma aislada.

Ocupación

Los estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de tumores cerebrales relacionados a ciertas actividades ocupacionales. Estos resultados no se han confirmado y ninguno de estos análisis epidemiológicos ha permitido la identificación clara de estos factores.

Las actividades laborales relacionadas incluyen ocupaciones como trabajo en laboratorio y personal de la salud, bomberos y agricultores. Algunos estudios apuntan el riesgo de factores como el uso de plásticos y productos derivados del caucho. El incremento de incidencia de gliomas en anatomistas, patólogos y embalsamadores sugiere una relación con el formaldehido, pero no se ha observado esta asociación en lugares industriales. La exposición ocupacional a clorhidrato de vinilo presenta una leve asociación, en trabajadores con una exposición superior a 21 años. Otros estudios citan productos como arsénico, mercurio, plomo y derivados del petróleo en hombres. Una revisión reciente sugiere la utilización de hidrocarburos aromáticos policíclicos (e insecticidas no arsenicales.

Se ha descripto una relación del desarrollo de tumores en la infancia con la exposición ocupacional preconcepcional de los padres que trabajan en industrias químicas, poli-β-hidroxialcanoatos en agricultura y mecánica de motores.

De todos los químicos que se han calificado como probables carcinogénicos, solo nueve se han registrado como probables o débilmente asociados con el desarrollo de tumores del sistema nervioso central en humanos (berilio, epiclorohidrino, clordano, heptacloro, metiltiouracilo, tiracilo, propiltiouracilo, diisipril sulfato y diclorometano).

Predisposición genética

Puede que tenga una función en el desarrollo de los tumores cerebrales, pero no se puede decir que en la actualidad hay datos claros para considerar que algunos tumores cerebrales puedan ser hereditarios. Sin embargo, sí existen síndromes hereditarios en los que los tumores cerebrales forman parte del global, como, por ejemplo, en algunas enfermedades raras como la neurofibromatosis (tumoraciones múltiples en la piel y en el sistema nervioso con formas y grados distintos), entre otras.

Con la publicación del genoma humano y los continuos avances derivados de esto, es posible que pueda encontrarse algún gen asociado al desarrollo de los tumores cerebrales. Un proyecto denominado *Atlas del genoma del cáncer* está también catalogando los cambios genéticos en múltiples tumores entre estos el glioblastoma, en el que ya se han descrito diferentes vías que pueden ayudar a explicar cómo se desarrollan.

Cambios en los cromosomas

Cada célula del cuerpo humano tiene 23 pares de cromosomas y se ha observado que algunos tipos de tumores cerebrales pueden perder o ganar alguna pieza (brazo) de estos. Los cambios más conocidos y frecuentes, descritos en algunos tumores cerebrales como los denominados oligodendrogliomas, pueden ocurrir en los cromosomas 1 y 19; los avances en el conocimiento de estas alteraciones están ayudando en gran manera a su tratamiento.

Causas virales

Es conocido que ARN-virus, como los retrovirus y oncornavirus, pueden provocar gliomas de forma experimental, así como el adenovirus tipo 12, el virus SV-40 y el JC polioma (Papova), tienen propiedades neuroncogénicas. Sin embargo, no se ha podido hasta ahora establecer, al menos en la especie humana, una clara asociación entre ciertos virus y el desarrollo de tumores cerebrales.

Radiaciones

En el medio ambiente existen diversos tipos de radiaciones y algunas pueden resultar peligrosas para las células humanas al modificar su estructura genética. Las que más interesan son las radiaciones llamadas ionizantes que se utilizan en el diagnóstico (rayos X o gamma) o tratamiento (radioterapia) de diferentes tipos de tumores, incluyendo los cerebrales.

No existen argumentos consistentes para relacionar el desarrollo de tumores cerebrales con la mayor parte de las radiaciones a las que se está expuesto en la vida diaria. Las radiaciones no ionizantes no inducen necesariamente lesiones de carácter oncogénico, aunque no se puede descartar esta posibilidad. Los campos electromagnéticos entre los que se encuentran los que provienen de los teléfonos móviles, pueden incrementar el riesgo, aunque los resultados de los múltiples estudios científicos llevados a cabo tanto en Europa como en Estados Unidos son controvertidos. En cualquier caso, se recomiendan limitaciones en el uso de estos, en particular en las personas jóvenes, se aconseja el uso de auriculares. También se ha estudiado si existe mayor riesgo en función del tiempo durante el que se ha utilizado un teléfono móvil con resultados también en ocasiones controvertidos. En general, la mayoría de los estudios concluyen que no existe una asociación consistente entre el uso de teléfonos móviles y el riesgo de desarrollar un tumor cerebral, aunque si pudiera ser que se incrementara en función del tiempo durante el que se ha utilizado. En definitiva, son necesarios más estudios y más tiempo para intentar conocer mejor la relación o no entre el uso de teléfonos móviles y tumores cerebrales tanto benignos como malignos.

Células madres

La investigación actual de tumores cerebrales se centra en el análisis molecular y celular de la masa tumoral mayor. Los tumores cerebrales son típicamente compuestos de células morfológicamente diversas que expresan una variedad de marcadores de linaje neural.

La determinación de las células clave en una población tumorigénica que son capaces de mantener el tumor, da información sobre el mecanismo de tumorigénesis cerebral y permite rastrear de nuevo a la célula de origen en un cerebro normal.

La génesis de los gliomas en la actualidad se interpreta como un proceso multifactorial que incluye susceptibilidad genética, translocaciones cromosómicas y otras mutaciones, donde los factores físicos, químicos y ambientales pueden ser solo un elemento

Fisiopatogenia

El crecimiento de los tumores intracraneales depende de sus características histológicas y otras variables biológicas. En su expansión, la lesión provoca efectos sobre las estructuras circundantes, por compresión o por infiltración; para que ocurra esta última, las células tumorales deben poseer ciertas características: multiplicación, fagocitosis, movilidad, pérdida del control de crecimiento y elaboración de sustancias tóxicas o líticas.

El crecimiento depende de la existencia o ausencia de mitosis y su velocidad varía de acuerdo con la frecuencia de división celular, la presencia de células en estado proliferativo, necrosis intratumorales, proliferación de células endoteliales con vasos de neoformación, flujo sanguíneo local y espacio disponible para el crecimiento.

En ocasiones, algunos tumores como los meduloblastomas, germinomas, ependimomas y más raramente los glioblastomas multiformes y gliomas anaplásicos, pueden a través del líquido cefalorraquídeo provocar metástasis dentro del neuroeje, a distancia de la lesión primaria.

De forma excepcional los tumores del sistema nervioso central provocan metástasis en otros sitios de la economía: pulmón, hígado, ganglios linfáticos, huesos, pleura y riñón, en orden descendente de frecuencia. La diseminación extraneural se considera causada por la entrada de células tumorales en la circulación sanguínea durante las intervenciones quirúrgicas, aunque también se han reportado metástasis en pacientes no operados.

Clasificación

Existen diversas clasificaciones. En la actualidad, la más aceptada internacionalmente es la clasificación histológica de los tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud elaborada en 1979, a la que se han introducido pequeñas modificaciones a la luz de los avances alcanzados en los últimos años con tecnologías más modernas.

Por lo extensa de la clasificación, se expone un resumen:

1. Tumores neuroectodérmicos:
   a) Con diferenciación astroglial:
      – Astrocitoma bien diferenciado.
      – Astrocitoma subependimario de células gigantes.
      – Glioblastoma multiforme.
   b) Con diferenciación oligodendroglial:
      – Oligodendroglioma bien diferenciado.
      – Oligodendroglioma anaplásico.
   c) Con diferenciación ependimaria:
      – Ependimoma bien diferenciado.
      – Ependimoma anaplásico.
   d) Con diferenciación coroidea:
      – Papiloma de plexo coroide.
   e) Con diferenciación pineocítica:
      – Pineocitoma.
      – Pineoblastoma.
   f) Con diferenciación neuronal o neuroblástica:
      – Gangliocitoma o glanglioneuroma.
      – Ganglioglioma.
      – Neuroblastoma.
   g) Pobremente diferenciados:
      – Meduloblastoma.
      – Espongioblastoma polar primitivo.
2. Tumores de las vainas nerviosas derivados de las células de Schwann:
   a) Neurofibroma.
   b) Neurinoma bien diferenciado.
3. Tumores meníngeos derivados de o con diferenciación hacia células aracnoideas:
   a) Meningioma bien diferenciado.
   b) Meningioma atípico.
   c) Meningioma maligno.
4. Tumores melánicos:
   a) Melanomas.
5. Tumores de origen mesenquimal:
   a) Mixoma.
   b) Lipoma.
   c) Tumores osteogénicos.
   d) Linfomas primarios.
6. Tumores y seudotumores vasculares:
   a) Hemangioblastoma.
   b) Malformación arteriovenosa.
   c) Malformación venosa.
   d) Enfermedad de Sturge-Weber.
7. Tumores derivados de células germinales:
   a) Teratoma.
   b) Coriocarcinoma.
8. Tumores y seudotumores de origen disembrioplásico:
   a) Quistes neuroepiteliales:
      – Quiste ependimario.
      – Quiste de la hendidura de Rathke.
      – Quistes dermoide y epidermoide.
      – Quistes aracnoideos.
   b) Craneofaringioma.
   c) Hamartoma neuronal.
9. Tumores derivados de la adenohipófisis:
   a) Adenomas de la hipófisis.
   b) Carcinoma hipofisario.
10. Extensión de tumores de la vecindad:
    a) Paraganglioma.
    b) Cordomas.
11. Tumores metastásicos.
12. Tumores no clasificados.

La clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud se basa fundamentalmente en las características histogénicas de la lesión, pero a la vez tiene en cuenta los grados de diferenciación celular, por lo que en cada grupo se consideran formas bien diferenciadas y formas anaplásicas, que son las que tienen un comportamiento biológico más maligno. Se han establecido cuatro grados (Kernoham): los tumores más diferenciados con un comportamiento menos agresivo se clasifican en I y II, en tanto que los grados III y IV son los más anaplásicos, con un comportamiento maligno.

Peculiaridades anatomoclínicas de algunos tumores intracraneales

Glioblastoma multiforme

Tumor muy maligno desde el punto de vista clínico e histológico (grado IV), muy indiferenciado con anaplasia de diferentes grados, que tiene como característica la presencia de focos de necrosis (Fig. 105.1), vasos de neoformación y carácter invasivo. Existen dos variedades morfológicas: el gliosarcoma y el glioblastoma de células gigantes. Constituyen un aproximado de la mitad de todos los gliomas del sistema nervioso central, con una mayor incidencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Tiene un crecimiento muy rápido, se localiza con preferencia en los lóbulos frontales y temporales (Fig. 105.2) y puede extenderse hacia el hemisferio vecino a través del cuerpo calloso (Fig. 105.3).

PROHIBIDA SU VENTA

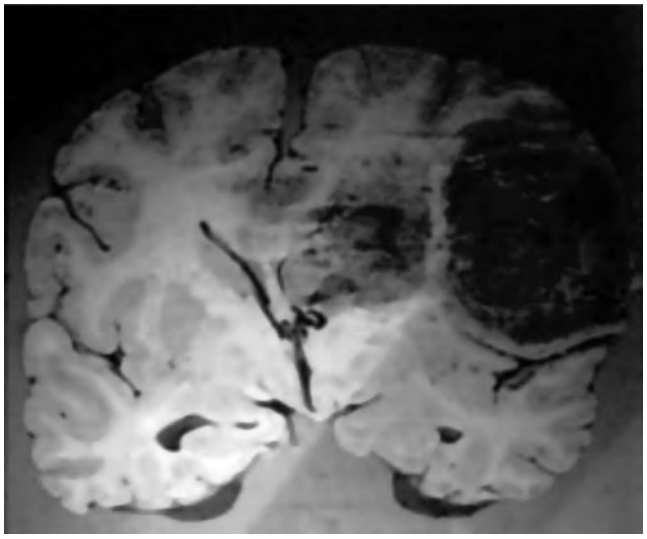


Fig. 105.1. Glioblastoma multiforme parietal izquierdo. Obsérvese las áreas de necrosis y hemorragia intratumoral con desplazamiento de las estructuras de la línea media hacia la derecha (hernia cingulada).

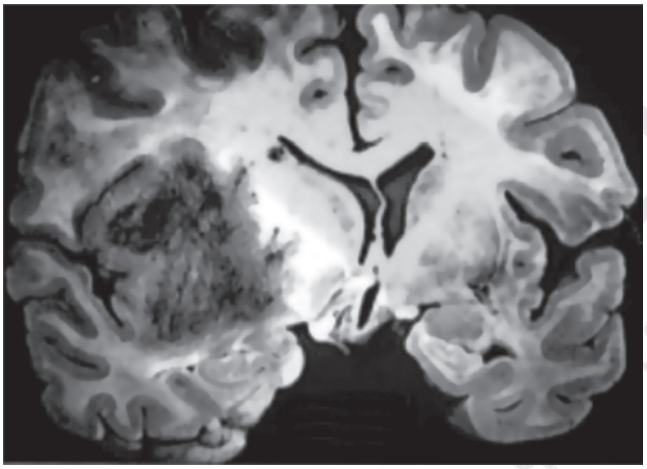


Fig. 105.2. Glioblastoma multiforme de localización profunda en el hemisferio derecho que invade el centro oval.

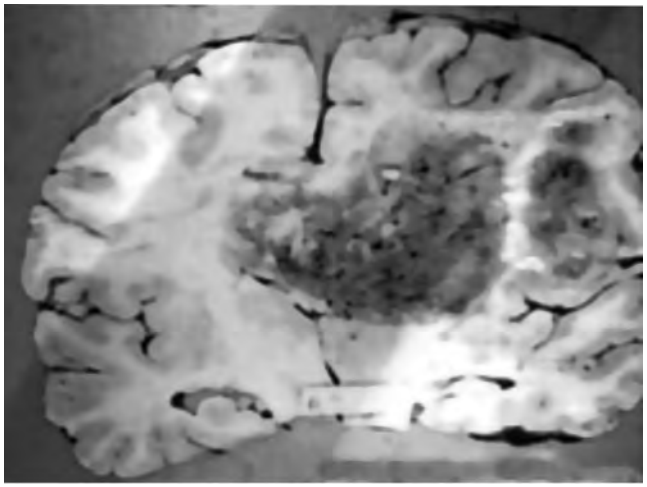


Fig. 105.3. Glioblastoma multiforme frontal que cruza la línea media a través del cuerpo calloso.

Aunque de forma excepcional, es capaz de provocar metástasis fuera del sistema nervioso central. Se presenta generalmente como un síndrome de hipertensión intracraneal de evolución rápida, al que pueden añadírsele signos focales y convulsiones, según su localización.

Neurinoma

Este tumor, también conocido como *neurilemoma* y *schwamoma*, es de comportamiento benigno de grado I; cuando se desarrolla intracranealmente, lo hace a partir de la rama vestibular del VIII nervio craneal y en ocasiones del V, IX y X. Representa alrededor del 8 % de todos los tumores intracraneales.

Constituye entre el 70 % y 80 % de todos los tumores que crecen en el ángulo pontocerebeloso, donde debe hacerse el diagnóstico diferencial con meningiomas, colesteatomas y ependimomas de los recesos laterales del IV ventrículo.

Debuta de forma habitual por síntomas auditivos (acufenos e hipoacusia).

Neurofibromas

Son tumores que se presentan con frecuencia asociados a la enfermedad de Von Recklinghausen; son únicos o múltiples e histológicamente clasifican como grado I.

Meningiomas

Los meningiomas son tumores derivados de las células aracnoideas (aracnoidocitos), de origen neuroectodérmico, asociadas con las vellosidades aracnoideas y los puntos de entrada y salida de los vasos y nervios en la duramadre.

Estas células aracnoideas tumorales tienen diferentes morfologías y dan lugar a unas 10 variedades de formas diferenciadas y otras cuatro con diferenciación metaplásica, todas consideradas benignas. Por otro lado, se consideran meningiomas atípicos cualquiera de los anteriores cuando muestren un carácter más agresivo (necrosis, hipercelularidad, entre otros), mayor tendencia a las recidivas y capacidad de infiltrar la duramadre y el hueso. Por último, se encuentran el meningioma papilar y el hemangiopericítico, considerados malignos, pues además de los signos de atipia celular, son capaces de infiltrar el encéfalo y dar metástasis extraneurales (pulmón e hígado). Estas formas malignas representan solo el 1 % del total.

Los meningiomas constituyen aproximadamente el 20 % de todas las neoplasias intracraneales, son más frecuentes en las mujeres y se presentan de forma habitual entre la quinta y sexta décadas de la vida.

Son tumores no parenquimatosos, encapsulados, redondeados, aunque a veces son como una lámina de grosor variable y reciben el nombre de *meningioma en placa*.

Estos tumores asientan de preferencia en el recinto intracraneal, pero también se les localiza en el raquis y en la unión craneocervical.

Resulta característico en los meningiomas la presencia de alteraciones en los huesos vecinos (hiperostosis, osteólisis, cráneo en cepillo, entre otras) y con relativa frecuencia tienen calcificaciones intratumorales, lo que hace posible su diagnóstico a veces tan solo con la placa de cráneo simple.

Tienen una evolución muy lenta y su sintomatología depende de la localización, pero las convulsiones y el síndrome de hipertensión intracraneal, acompañado de signos focales o sin estos, constituyen las formas más comunes de presentación.

Tumores y seudotumores vasculares

Se agrupan en esta categoría un número de lesiones originadas en los vasos sanguíneos; de todas estas, el hemangioblastoma es considerado como una verdadera neoplasia, en

tanto que el resto, por su origen malformativo, son llamados *hamartomas vasculares*.

Hemangioblastoma

Los hemangioblastomas son tumores benignos de grado I, de origen desconocido, constituidos por vasos capilares dilatados y células fundamentalmente reticulares, casi siempre quísticos. Tienen mayor prevalencia en el sexo masculino y suelen ocurrir en la cuarta o quinta década de la vida, sin embargo, se pueden presentar a cualquier edad e incluso se han descrito casos de lesiones congénitas.

Representan entre el 1,5 % y 2,5 % de todas las neoplasias intracraneales y alrededor del 7 % al 12 % de los tumores de la fosa posterior; de forma aproximada el 85 % se localiza en los hemisferios cerebelosos, el 3 % en la médula espinal y el 1,5 % en los hemisferios cerebrales (frontal, parietal o temporal). La afección meníngea es excepcional, habiéndose descrito solo ocho casos en la literatura. Todos presentaban consistencia sólida y solo tres estaban localizados en el lóbulo frontal. Pueden presentarse como una afección aislada, pero el 30 % forma parte de la enfermedad de Von Hippel Lindau y son únicos o múltiples; sin embargo el 80 % corresponden a lesiones aisladas. El 70 % restante se presenta de forma espontánea y solo el 5 % de estas neoplasias son múltiples, porcentaje que es aún menor cuando se trata de presentación supratentorial.

En el 20 % de los casos existen otros miembros de la familia afectados por este tipo de tumor. Se presentan habitualmente como un síndrome de hipertensión intracraneal acompañado de signos cerebelosos y en ocasiones de eritrocitosis, y con menor frecuencia de policitemia.

Tumores hipofisarios

La hipófisis es una glándula situada en el interior de la silla turca del esfenoides en la base del cráneo; está constituida básicamente por dos lóbulos: uno anterior o adenohipófisis, que representa el 80 % de su volumen, y otro posterior o neurohipófisis. El lóbulo o *pars* intermedia es rudimentario en el humano.

Desde el punto de vista embriológico, el lóbulo anterior deriva de la bolsa de Rathke y el posterior de un divertículo del suelo del III ventrículo; esto implica un diferente origen para los tumores de una u otra parte, tal como se conceptúa en la clasificación, pero con fines prácticos se hace referencia a ambos en esta sección.

Los tumores de hipófisis representan el 10 % de las neoplasias del sistema nervioso central, presentándose más frecuentemente en la tercera y cuarta década de la vida, afectando por igual a hombres y mujeres.

Su origen principal es a partir de la adenohipófisis, los tumores de la neurohipófisis son raros.

La forma de presentación, el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de estas lesiones difieren en gran medida de los otros tumores intracraneales, por lo que requieren un estudio diferenciado.

Los adenomas hipofisarios representan entre el 10 % y 15 % de todos los tumores intracraneales en la mayoría de las series quirúrgicas y en la población general tienen una prevalencia estimada entre 0,02 % y 0,025 %. Sin embargo, en las series confeccionadas a partir de los informes de autopsias, estos tumores se presentan entre el 10 % y 27 % en personas fallecidas por otras causas, lo que denota que un número considerable de estas lesiones pasan inadvertidas en vida, aun sin tratamiento específico, pues no alcanzan un volumen crítico para provocar síntomas importantes.

De las afecciones que asientan en la región selar, los adenomas hipofisarios representan el 90 %, pero en esta zona aparecen también otras lesiones que requieren de un diagnóstico diferencial con los primeros.

Con fines didácticos, los tumores de la hipófisis se agrupan de esta forma:

1. Tumores de la adenohipófisis:
   a) Benignos:
      – Secretores.
      – No secretores.
   b) Malignos: adenocarcinomas.
2. Tumores de la neurohipófisis:
   c) Infundibulomas.
   d) Coristomas.

Tumores benignos de la adenohipófisis

Los tumores benignos de la adenohipófisis representan casi la totalidad de los tumores hipofisarios, pues los adenocarcinomas y los de la neurohipófisis son extremadamente raros. Ahora bien, es necesario aclarar que este calificativo de "benigno" basado en su aspecto histológico, no se corresponde siempre con su comportamiento, pues aunque son incapaces de provocar metástasis, sí pueden infiltrar las estructuras vecinas, tener recidivas, comprometer estructuras vitales y causar la muerte.

Los adenomas hipofisarios Hardy los clasifica según el tamaño y el carácter invasivo en:

– Estadio I: microadenomas (menores que 10 mm de diámetro).
– Estadio II: macroadenomas (mayores que 10 mm de diámetro), con extensión supraselar o sin esta.
– Estadio III: macroadenomas que invaden localmente el suelo de la silla y pueden causar aumento de su tamaño, con extensión supraselar o sin esta.
– Estadio IV: macroadenomas invasivos con destrucción difusa de la silla, con extensión supraselar o sin esta.

La etiología de los adenomas hipofisarios todavía es objeto de discusión; si bien en algunos momentos se consideró que factores u hormonas hipotalámicas podían desarrollar un tumor hipofisario, estudios ulteriores se refieren al origen monoclonal de varios adenomas pituitarios a partir de la presencia de un oncogen, sin excluir que puedan coincidir con otros trastornos, como cambios en los niveles hipotalámicos o a nivel de sus receptores y participación de factores de crecimiento locales.

Ocasionalmente, los adenomas hipofisarios forman parte de una enfermedad hereditaria con carácter autosómico dominante, ligado a una alteración del cromosoma 11, que evoluciona con adenoma hipofisario, tumores secretores del páncreas e hiperparatiroidismo por hiperplasia, y que se conoce como neoplasia endocrina múltiple tipo I, pero solo el 3 % de los adenomas de la hipófisis ocurren en el contexto de estos tumores endocrinos múltiples.

En raras ocasiones la aparición de un adenoma hipofisario se ha relacionado con factores periféricos, como el hipertiroidismo o la administración exógena de estrógenos.

Los adenomas hipofisarios se presentan en la clínica con una variedad compleja de síntomas y signos neurológicos y endocrinos, que pueden resumirse desde el punto de vista práctico, en dos grandes grupos de acuerdo con su forma de debut:

– Signos neurológicos o locales provocados por la compresión o invasión del tumor a estructuras adyacentes a la región selar.

  Los adenomas hipofisarios, una vez que comienzan a crecer, lo hacen desplazando y comprimiendo el resto de la propia glándula, con lo que provocan una deformidad selectiva del suelo y el dorso de la silla turca; una vez que han cubierto toda la capacidad de su estuche óseo (silla turca), inician su extensión extraselar, la que ocurre en una o varias direcciones a la vez y causa el aumento y ulterior destrucción de la silla. La presión que ejerce el tumor sobre la duramadre que tapiza la silla y el diafragma selar (un repliegue de la duramadre que sella por arriba la silla en forma de un techo, en el centro del

que hay un orificio que permite el paso del tallo pituitario), da lugar a la aparición de cefalea, con frecuencia retrorbitaria, frontotemporal, bitemporal y más raramente occipital. Esta cefalea a veces desaparece de forma evolutiva, lo que se ha interpretado como que la lesión ha roto el diafragma selar y ha comenzado su extensión extraselar.

Una vez rebasado el diafragma, los tumores que crecen hacia arriba alcanzan la cisterna supraselar y a continuación el quiasma y los nervios ópticos, y dan lugar a palidez de las papilas (atrofia óptica) y defectos campimétricos simétricos o asimétricos, con toma de la visión central o sin esta; las cuadrantanopsias homónimas superiores y la hemianopsia bitemporal son los hallazgos más típicos. Posteriormente, el tumor alcanza el receso infundibular del III ventrículo, más tarde bloquea los agujeros de Monro y da lugar a una hidrocefalia por bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo, lo que se expresa clínicamente como un síndrome de hipertensión intracraneal.

Otras extensiones de estos macroadenomas son hacia atrás hasta los pedúnculos cerebrales (trastornos motores y sensitivos), hacia los lados (invasión del seno cavernoso y disfunción de los pares craneales III, IV y VI) y hacia abajo (fístula de líquido cefalorraquídeo).

Si el tumor se extiende por la base del cráneo (lo que tampoco es frecuente), bien hacia delante o hacia los lados, afectando al lóbulo frontal o al lóbulo temporal del cerebro, respectivamente, puede alterar, entre otras cosas, la actividad eléctrica cerebral y provocar ataques epilépticos. También puede comprimir o invadir el cerebro en casos excepcionales y provocar alteraciones mentales o comprimir las fibras nerviosas que controlan los movimientos de las extremidades, provocando disminución de la fuerza en estas.

– Signos endocrinológicos:
  - Secundarios al déficit de las hormonas de la adenohipófisis (hipopituitarismo).
  - Secundarios al aumento de una, dos o más hormonas secretadas por el tumor.

Los síntomas dependen de si las células tumorales fabrican y vuelcan hacia la sangre grandes cantidades de una de las hormonas hipofisarias (generalmente la prolactina o la hormona de crecimiento o la hormona adrenocorticotropa). En estos casos pueden ser muy llamativos los síntomas y signos derivados de los efectos excesivos de estas hormonas sobre el organismo, como amenorrea-galactorrea (hiperprolactinemia), acromegalia o gigantismo (hormona de crecimiento), enfermedad de Cushing (corticotropina) o hipertiroidismo (hormona estimulante del tiroides). A todos estos se les llama de manera genérica *adenomas hipofisarios funcionantes*. En caso de que el tumor no fabrique ninguna hormona con efecto clínico evidente, se clasifica como *adenoma no funcionante*.

Por el contrario, si el tumor comienza a crecer y comprime al resto de las células sanas de la hipófisis, las hormonas que fabrican estas se resienten, apareciendo, junto al cuadro de hiperfunción de una de estas, síntomas derivados de un mal funcionamiento de las otras. Si el adenoma no fabrica ninguna sustancia con efecto clínico apreciable, entonces el cuadro clínico puede estar dominado exclusivamente por alguno o varios de estos cuadros de déficit hormonal: hipogonadismo (gonadotropinas), déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo (tirotropina) e insuficiencia suprarrenal o síndrome de Adisson (corticotropina), que suelen aparecer en este orden de manera progresiva.

Tumores malignos de la adenohipófisis

Los adenocarcinomas hipofisarios son tumores malignos de presentación poco frecuente, que provocan metástasis a distancia. Histológicamente pueden mostrar signos de malignidad, como los carcinomas de otras localizaciones, pero solo la presencia de metástasis define su diagnóstico.

Tumores de la neurohipófisis

Son tumores de presentación muy infrecuente y su origen es distinto a los de la adenohipófisis. Se han descrito dos variedades: los infundibulomas, que representan una variedad de los astrocitomas pilocíticos, y el coristoma, también conocido como *myoblastoma* o *tumor de células granulares*, cuyo origen celular es incierto.

Tumores metastásicos

El 25 % de los tumores malignos en otros lugares del organismo, provocan metástasis en el encéfalo, leptomeninges (aracnoides y piamadre), duramadre y hueso. De estos tres sitios, las metástasis parenquimatosas son las más frecuentes (75 %).

La incidencia de las metástasis cerebrales ha mostrado un franco incremento en los últimos años debido a:

– El aumento en tiempo de la supervivencia de pacientes con cánceres extracraneales por los avances terapéuticos.
– La precisión diagnóstica ha mejorado sustancialmente con el advenimiento de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear.
– Existen evidencias experimentales de que algunos quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer pueden provocar daños en la barrera hematoencefálica, lo que permite el acceso de células tumorales al sistema nervioso central.

Las metástasis cerebrales son únicas (25 % a 40 %) o múltiples (60 % a 75 %); se localizan más en los hemisferios cerebrales, en la unión de la sustancia gris y la blanca; con menos frecuencia en el cerebelo y rara vez en el tallo cerebral.

El término "metástasis solitaria" se utiliza por algunos para significar que no hay otras metástasis en el resto del organismo; otros autores lo hacen cuando se desconoce el sitio del tumor primario, lo que ocurre en aproximadamente el 15 % de las metástasis cerebrales.

Cuadro clínico de los tumores intracraneales

Los tumores cerebrales tienen diferentes formas de presentación:

– Alteraciones de la actividad nerviosa superior (trastornos neurosicológicos).
– Síndrome de hipertensión intracraneal.
– Signos locales (motores, sensitivos y sensoriales).
– Crisis epilépticas.
– La forma seudovascular, que remeda un accidente vascular encefálico.
– Síndrome endocrinológico, fundamentalmente para los tumores de la región hipotálamo-hipofisaria.

El cuadro clínico de los tumores intracraneales resulta muy variable y depende de su localización, variedad histológica y velocidad de crecimiento. En general, sus manifestaciones comprenden:

– Signos locales: son los producidos *in situ* por el efecto de masa del propio tumor y por la compresión que este y su edema circundante ejercen sobre las estructuras vecinas.
– Síndrome de hipertensión intracraneal.

En sentido general, la mayoría de los signos locales y el síndrome de hipertensión intracraneal aparecen cuando el proceso ya ha alcanzado cierto desarrollo; sin embargo, las alteraciones neurosicológicas suelen ser un síntoma temprano, que con alguna frecuencia pasa inadvertido. Así mismo, las lesiones que asientan

en la porción anterior del lóbulo frontal y en el lóbulo temporal del hemisferio no dominante, demoran en expresarse desde el punto de vista neurológico por ser áreas relativamente "silentes".

Como signos locales el cronopatograma adquiere un valor extraordinario en los tumores intracraneales para el diagnóstico topográfico y el establecer los síntomas iniciales puede servir para localizar el sitio de origen de la lesión.

Los síntomas y signos más característicos de los tumores intracraneales dependen de que estos se originen por arriba (supratentoriales) o por debajo de la tienda del cerebelo (infratentoriales). En el compartimiento supratentorial se encuentran: los hemisferios cerebrales, ventrículos laterales, núcleos grises de la base, la región hipotálamo-hipofisaria con el III ventrículo, mesocéfalo y las fosas anterior y media de la base del cráneo. El compartimiento infratentorial o fosa posterior contiene el cerebelo, protuberancia, bulbo raquídeo y el IV ventrículo.

La cefalea es el síntoma más común de los tumores intracraneales, se localiza con mayor frecuencia en las regiones frontal y temporal en las lesiones supratentoriales, en oposición a la cefalea suboccipital de los tumores de la fosa posterior; asimismo, la rigidez de nuca y las posiciones anormales de la cabeza son más comunes y precoces en los tumores infratentoriales.

Cuando la neoplasia alcanza un determinado volumen, da lugar a una serie de síntomas y signos relacionados con el sitio donde se origina, que el clínico debe reconocer para orientarse en el diagnóstico topográfico.

Tumores supratentoriales

Tumores de los hemisferios cerebrales

Los tumores más comunes en esta localización son los gliomas, meningiomas y los metastásicos.

Desde el punto de vista clínico el 30 % de ellos debutan con crisis convulsivas y se caracterizan por signos deficitarios de empeoramiento progresivo, que señalan habitualmente el sitio de origen del tumor, al que se le añade casi siempre un síndrome de hipertensión intracraneal. Las alteraciones neuropsicológicas pueden ser un signo precoz, que con frecuencia pasa inadvertido para el paciente y los familiares:

– Tumores del lóbulo frontal: los tumores del lóbulo frontal del hemisferio dominante se manifiestan más temprano que los del no dominante, principalmente cuando se ubica en las regiones más anteriores, por ser esta un área relativamente "silente". Los elementos clínicos más característicos de los tumores frontales son:
  - Alteraciones de la actividad nerviosa superior: conducta, memoria y personalidad. Estos incluyen trastornos afectivos como tendencia erótica, apatía, alteraciones importantes de la memoria y del juicio crítico; el paciente puede estar consciente de lo que hace, pero se muestra indiferente frente a esto o presenta verdaderos cuadros demenciales.
  - Convulsiones: con frecuencia de tipo jacksoniano o secundariamente generalizadas y precedidas de forma habitual de un "aura" motora.
  - Defecto motor: es común encontrar distintos grados de paresia o parálisis, principalmente monoparesias braquiales o faciobraquiales.
  - Alteraciones del lenguaje: disfasia o afasia motora.
  - Cuando el tumor invade la cara basal del lóbulo frontal, puede provocar un síndrome de Foster-Kennedy (anosmia y atrofia óptica homolateral con papiledema contralateral).

  Otros signos menos frecuentes de los tumores frontales son:
  - Ataxia frontal de Bruns: con tendencia a la retropulsión, que es contra, ipsi o bilateral.
  - Reflejo de prehensión forzada (*grasping and groping*), que a veces se acompaña de una tendencia incontrolable a coger los objetos que se encuentran a su alcance. Tiene valor localizador solo cuando es unilateral y es expresión de daño de la corteza frontal premotora contralateral (área 4).
  - Reflejo plantar tónico (signo precoz de lesión del lóbulo frontal).
  - Signo de Babinski (área 4).
  - Signo de Hoffman (áreas 4 y 6).
– Tumores del lóbulo temporal: el lóbulo temporal es dañado en casi la mitad de todas las neoplasias infiltrativas del sistema nervioso central. El diagnóstico clínico resulta difícil, principalmente cuando asientan en el hemisferio no dominante ("área silente"). El cuadro clínico de estas lesiones está matizado por una variedad de síntomas complejos que incluyen manifestaciones sensoriales olfatorias, visuales y alteraciones de la conducta y el lenguaje. Los elementos más característicos son:
  - Crisis uncinadas: consisten en una sensación de olor generalmente desagradable, como expresión de una lesión en la amígdala y circunvolución del hipocampo de cualquiera de los dos hemisferios. Si la lesión se extiende o la descarga se propaga a las áreas vecinas, aparecen crisis sicomotoras, movimientos de masticación, chupeteo, salivación y automatismo.
  - Cuadrantanopsia homónima superior contralateral.
  - Alucinaciones visuales: son poco frecuentes y se presentan en los tumores temporoccipitales. Los objetos percibidos no aparecen deformados y son imágenes complejas (edificios, animales, personas, entre otras) brillantes. En ocasiones estas manifestaciones constituyen el aura de crisis jacksonianas o generalizadas.
  - Crisis psicomotoras complejas: también se observan fenómenos como el *déja vu, jamais vu* y un estado de ensueño o placidez conocido como *dreamy state.*
  - Alteraciones del lenguaje: las lesiones situadas en la porción posterior del lóbulo temporal del hemisferio dominante suelen provocar diferentes grados de disfasia o una afasia sensorial (Wernicke).
  - Alteraciones de la memoria, fundamentalmente para los eventos recientes.
– Tumores del lóbulo parietal: se caracterizan por una serie de síntomas y signos que se provocan por las alteraciones de sus funciones como analizador de las diferentes sensibilidades. La sensibilidad superficial (dolor, temperatura y tacto grosero) no está visiblemente afectada, pero los fenómenos de discriminación y la sensibilidad propioceptiva sí lo están, así como también otras funciones por su vecindad y relación con los otros lóbulos del hemisferio. Destacan en el cuadro clínico:
  - Astereognosia: incapacidad de reconocer un objeto por su forma y textura.
  - Alteraciones de la sensibilidad propioceptiva: están afectadas la barestesia (sensibilidad a la presión), la batiestesia (sentido de las actitudes segmentarias), la barognosia (sentido de la apreciación del peso de los objetos) y la palestesia (sensibilidad vibratoria).
  - Inatención táctil (extinción sensitiva): el paciente tiene dificultades o no es capaz de localizar el sitio de dos estímulos táctiles aplicados a la vez.
  - Manifestaciones parestésicas (entumecimiento, hormigueo, entre otras), que constituyen a veces el aura de una crisis convulsiva focal o generalizada.
  - Autotopognosia (imposibilidad para designar las diferentes partes de su organismo) y agnosia digital (incapacidad para identificar por su nombre u orden sus propios dedos). Ambas son habitualmente bilaterales y ocurren por una lesión en el hemisferio dominante.

- Anosognosia (desconocimiento del lado o miembros afectados): por lo general ocurre de forma contralateral al hemisferio no dominante, por lo que el defecto es casi siempre del hemicuerpo izquierdo y más pronunciado en la pierna.
- Apraxia para vestirse.
- Asimbolia del dolor: el paciente no muestra reacciones de defensa frente al dolor, a pesar de sentirlo.
- Síndrome de Gerstmann (agnosia táctil, desorientación derecha-izquierda, agrafía y acalculia): ocurre por lesión de las circunvoluciones angular y supramarginal del hemisferio dominante y ocasionalmente se acompaña de alexia, apraxia ideomotriz, pérdida del nistagmo optocinético y hemiparesia del mismo lado.
- Alteraciones visuales: cuadrantanopsia homónima inferior contralateral y metamorfopsia (distorsión en la forma y tamaño de los objetos).

– Tumores de la región rolándica: se caracterizan por manifestaciones motoras o sensitivas, aisladas o mixtas, pues esta zona separa las cortezas motora y sensitiva. Los trastornos aparecen precozmente y preceden a los síntomas de hipertensión intracraneal. Son frecuentes las convulsiones de tipo jacksoniana con auras sensitivo-motoras; el defecto motor generalmente no abarca todo el hemicuerpo y el sensitivo se corresponde con lo descrito en las lesiones parietales; pueden, además, provocar una disfasia mixta.
– Tumores del lóbulo occipital: son poco frecuentes y causan alteraciones del campo visual, a menudo incompletas y progresivas; la hemianopsia homónima contralateral es el trastorno clásico; a veces se presentan alucinaciones visuales, generalmente de objetos deformados (macropsia, discromatopsia y metamorfopsia), visión de manchas oscuras, colores brillantes, entre otras, así como también poliopsia (superposición de varias imágenes); todos estos pueden ser el aura de una crisis jacksoniana, pero son en realidad poco comunes.
– Tumores del centro oval: son los tumores originados en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales; por lo general invaden o comprimen las estructuras sensitivas y motoras vecinas, y provocan hemianestesia y hemiplejía contralateral, acompañadas de síntomas de hipertensión intracraneal, defectos del campo visual, un síndrome talámico completo o incompleto y hemiatetosis o hemicorea.
– Tumores de los núcleos grises de la base: la mayor parte de las veces son astrocitomas pilocíticos juveniles, de evolución lenta, que no provocan un síndrome típico; sin embargo, frente a un paciente con manifestaciones de hipertensión intracraneal y un síndrome extrapiramidal, debe sospecharse un tumor que está ejerciendo compresión del *globus pallidus*. Los tumores de esta localización suelen causar también un síndrome de hipertensión intracraneal lentamente progresivo, con alteraciones visuales y síquicas. Cuando asienta en el tálamo, es posible encontrar un síndrome de Déjerine-Roussy caracterizado por una hemihipoestesia (principalmente profunda), astereognosia con dolores intensos espontáneos (anestesia dolorosa) y una hemiparesia frustre, todo esto contralateral al sitio del tumor.
– Tumores del cuerpo calloso: se traducen por manifestaciones clínicas de índole demencial o síntomas siquiátricos de tipo lóbulo frontal, con trastornos del equilibrio e incontinencia de esfínteres. La hipertensión intracraneal es precoz y se acompaña de ataxia y apraxia ideomotriz, reflejos patológicos, defectos motores y crisis convulsivas. A veces los pacientes presentan imposibilidad para la bipedestación y la marcha, con tendencia a la retropulsión (astasia-abasia frontocallosa).
– Tumores del III ventrículo: son poco frecuentes y el quiste coloide es la lesión típica de su porción anterior. No tienen un cuadro característico, pero tradicionalmente se ha hecho énfasis en las crisis de hipertensión intracraneal aguda (a veces fatales), provocadas por una hidrocefalia a válvula cuando el tumor bloquea el agujero de Monro, y que desaparece con los cambios de posición de la cabeza. Desde el punto de vista clínico debe sospecharse frente a un paciente con síntomas demenciales, cefalea de carácter intermitente o no, que se desencadena o desaparece con los cambios de posición. Presentan, además, episodios de parestesias bilaterales en los miembros, sensación de embotamiento, visión borrosa y debilidad de las piernas, que en ocasiones les provoca caídas repentinas e inesperadas. Los tumores de la porción anterior se acompañan a veces de disfunción diencéfalo-hipotalámica, como hiperglicemia, glucosuria, alteraciones de la regulación térmica, hiperfagia, entre otras. Los de la porción posterior del III ventrículo son básicamente los de la región pineal, y serán descritos más adelante.
– Tumores de los ventrículos laterales: los más frecuentes en esta localización son los ependimomas, papilomas de los plexos coroideos, neurocitomas, meningiomas y otros. No tienen un cuadro clínico típico en cuanto a signos focales y lo característico en estos es un síndrome de hipertensión intracraneal precoz, por hidrocefalia, en dependencia de hacia dónde se extiende el tumor. Pueden aparecer signos deficitarios motores, trastornos mentales, apraxia, crisis hipertónicas, defectos del campo visual (hemianopsia o cuadrantanopsia homónima contralateral, entre otros).
– Tumores de la región pineal: raros, 0,5 % a 1 %. Son más frecuentes en la edad pediátrica (aproximadamente el 5 % de los tumores en esta edad) que en el adulto. Más frecuente en varones que en mujeres (8:1). Los germinomas constituyen las lesiones más frecuentes en esta región y alcanzan el 35 %; le siguen los procesos no tumorales y las neoplasias de la vecindad; los pinealomas verdaderos representan alrededor del 15 %.

Clasificación anatomopatológica

– Tumores de células germinales:
  - Germinoma.
– Tumores de células germinales no germinomatosos:
  - Carcinoma de células embrionarias.
  - Coriocarcinoma.
  - Tumor de seno endodérmico.
– Teratoma:
  - Diferenciado.
  - No diferenciado.
– De células de la glándula pineal:
  - Pineocitoma.
  - Pineoblastoma.
– Otros:
  - Gliomas, meningiomas.
  - Quistes aracnoideos.
  - Metástasis.

La celeridad con que se presentan los elementos clínicos depende de la histología del tumor; en sentido general se caracterizan por un síndrome de hipertensión intracraneal (por la hidrocefalia consecutiva al bloqueo del líquido cefalorraquídeo en la parte posterior del III ventrículo y porción superior del acueducto de Silvio), al que se le añade un síndrome de Parinaud (limitación para la mirada conjugada hacia arriba, alteración de los reflejos de acomodación y convergencia, las pupilas muestran una tendencia a la midriasis y reaccionan pobremente a la luz). Poppen y Marino describen tres fases evolutivas:

– Cefalea con vómitos o sin estos.
– Visión borrosa, diplopia, alteraciones síquicas, ataxia, síndrome de Parinaud, vértigos y somnolencia.

– Papiledema, debilidad marcada y variados grados de espasticidad en los miembros.

El síndrome de Parinaud es el elemento clínico más característico, aunque no es patognomónico del tumor pineal.

En otras ocasiones estas lesiones provocan un síndrome endocrinológico variado (diabetes insípida, hipogonadismo o macrogenitosomia y pubertad precoz o retardada), que es más frecuente en los tumores germinales.

Tumores infratentoriales o de la fosa posterior

Los tumores de la fosa posterior tienen como particularidad la precocidad en la aparición del síndrome de hipertensión intracraneal, con la excepción de los que asientan primariamente en el tallo cerebral, que son objeto de una descripción aparte.

Para su descripción se dividen en tumores de los hemisferios cerebelosos, tumores de la línea media (vermis del cerebelo y IV ventrículo) y tumores del ángulo pontocerebeloso.

Tumores de los hemisferios cerebelosos

En esta localización los más frecuentes son el astrocitoma quístico y otros tipos de gliomas, hemangioblastomas y tumores metastásicos. Su cuadro clínico está caracterizado por un síndrome de hipertensión intracraneal con elementos de estirpe cerebelosa, que son ipsilaterales al sitio de la lesión; entre estos se destacan:

– Alteraciones de la marcha: aumento de la base de sustentación, tendencia a la lateropulsión (el paciente se desvía hacia el lado de la lesión), marcha zigzagueante o de ebrio.
– Ataxia dinámica: dismetría que se evidencia por las maniobras índice-nariz, dedo-dedo, talón-rodilla, entre otras.
– Disdiadococinesia o adiadococinesia.
– Temblor intencional.
– Asinergia: se pone de manifiesto con las pruebas de extensión del tronco, flexión combinada, prueba del arrodillamiento, entre otras.
– Discronometría.
– Alteraciones de la voz: voz escandida, monótona, lenta; carece de modulación, silabeada.
– Trastornos de la escritura: la escritura es angulosa, desigual, no sigue una línea recta.
– Hipotonía: se encuentra entre las perturbaciones fundamentales de origen cerebeloso, que se evidencia por la simple palpación, las pruebas de pasividad, la de Holmes-Stewart y los reflejos pendulares.
– En relación con los movimientos de los ojos, en el cerebeloso aparecen movimientos anormales (nistagmo), fundamentalmente en el plano horizontal, y ataxia para la mirada conjugada.
– El signo de Romberg es negativo en el cerebeloso, por cuanto su inestabilidad en la posición de pie no empeora el cerrar los ojos; cuando es positivo se aduce que hay compromiso de las conexiones vestibulocerebelosas.
– Prueba mioquinética de Mira positivo.

Tumores del vermis cerebeloso y IV ventrículo

Las lesiones situadas en la línea media de la fosa posterior comprometen habitualmente tanto al vermis como al IV ventrículo, que hace muy difícil su diferenciación clínica; además, con la excepción del meduloblastoma en el niño, las lesiones cerebelosas por lo común dan manifestaciones combinadas de vermis y hemisferio. La ataxia de tronco constituye el signo cardinal de las lesiones vermianas; en estas el síndrome de hipertensión intracraneal es muy precoz y los vómitos pueden constituir el elemento inicial y más importante, como sucede con el ependimoma del IV ventrículo. Hay atonía marcada y en la posición de pie y sentado el paciente oscila de manera constante, con tendencia a la propulsión o retropulsión; la dismetría de los miembros es ligera.

En estadios avanzados, si el tumor comprime el tallo cerebral, origina las llamadas crisis o ataques cerebelosos, que se manifiestan por episodios transitorios de hiperextensión brusca de la cabeza y las extremidades, con arqueamiento del tronco (*cerebellar fits*).

En resumen, en las lesiones del vermis predominan la hipotonía y la ataxia estática y dinámica (particularmente del tronco), con poca dismetría, mientras que en las de los hemisferios hay mayor ataxia y dismetría ipsilateral, con menos alteraciones tónicas, estáticas y cinéticas.

Tumores del ángulo pontocerebeloso

Representan el 10 % de todos los tumores intracraneales y de las neoplasias que ocurren en esta región; alrededor del 90 % son neurinomas de VIII nervio craneal; el resto son meningiomas, colesteatomas y ependimomas, fundamentalmente. Tienen una incidencia anual que va desde 7,8 a 12,4 tumores por millón de habitantes. Es más frecuente entre la cuarta y sexta década de la vida, pese a que existen casos reportados en pacientes jóvenes. Se suele presentar de manera esporádica, algunos casos familiares, y en otros puede presentarse de forma bilateral habitualmente en el contexto de una neurofibromatosis tipo 2.

Clásicamente el cuadro clínico del neurinoma del acústico se ha dividido en cuatro estadios de acuerdo con el grado de compromiso del conducto auditivo interno y cisterna pontocerebelosa o estadios clínicos del Schuannoma vestibular:

– Estadio intracanalicular o fase otológica.
– Estadio cisternal o fase trigeminal (menor que 2,5 cm).
– Estadio de compresión del tronco encefálico (mayor que 2,5 cm).
– Estadio hidrocefálico.

Como los neurinomas se originan en la rama vestibular del VIII nervio craneal, cerca del ganglio de Scarpa, los síntomas iniciales son por lo general tinnitus, acufenos, dificultad para la discriminación de las palabras (principalmente cuando el paciente habla por teléfono) y vértigos objetivos y subjetivos, que suelen ser ligeros y transitorios; a continuación se desarrolla una pérdida lenta y progresiva de la audición, que puede acompañarse de cierto compromiso del nervio facial, que se expresa por una paresia facial periférica discreta en sus inicios e hipoestesia en el área de Ramsay-Hunt; después aparece una hiporreflexia o arreflexia corneal como primera manifestación de compresión de las fibras del trigémino.

Se ha señalado por muchos autores que en la práctica, en los neurinomas específicamente, a la pérdida de la audición sigue la hiporreflexia corneal, antes de que la lesión del facial sea objetiva desde el punto de vista clínico. Una vez que el tumor ocupa el ángulo pontocerebeloso, aparecen signos de disfunción vestíbulo-cerebelosa, tales como nistagmo, alteraciones de la marcha y los restantes elementos de un hemisíndrome cerebeloso homolateral.

En estadios más avanzados, el desplazamiento del tallo origina mal funcionamiento de las vías largas, hidrocefalia, entre otras; cuando el tumor se extiende hacia abajo, compromete los nervios craneales bajos (principalmente el IX y X), y al extenderse hacia arriba, la compresión del trigémino da lugar a hipoestesia de la hemicara y disfunción del VI nervio craneal, lo que ocasiona diplopia.

El diagnóstico precoz de estos tumores influye grandemente en su pronóstico; la audiometría de tonos puros; los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral, la resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada han resultado de un valor inestimable en este sentido.

Tumores del tallo cerebral

Son más frecuentes en los niños con un pico de incidencia entre los cinco y ocho años, pero también se ven en adultos a cualquier edad; los gliomas, básicamente del tipo de los astrocitomas, son los más comunes, seguidos de glioblastomas, gangliomas y ependimomas.

El cuadro típico de estos tumores se caracteriza por la toma ipsilateral de nervios craneales (la parálisis combinada del VI y VII es la más común), acompañada de disfunción de las vías largas (sensitivas y motoras) contralateral; la afectación de los pedúnculos cerebelosos añade con posterioridad elementos en esta esfera. La hidrocefalia y los síntomas de hipertensión intracraneal aparecen de forma tardía. A medida que la lesión, generalmente de evolución lenta, avanza, se presentan signos bilaterales del tronco cerebral. El problema clínico fundamental consiste en saber diferenciar estas neoformaciones de las enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple), de los accidentes vasculares encefálicos y de las malformaciones vasculares.

Estos tumores asientan con mayor frecuencia en la protuberancia y el mesocéfalo, y dentro de los distintos síndromes con que se manifiestan, el de Millard-Gubler (parálisis facial periférica y del motor ocular externo del mismo lado de la lesión, con una hemiparesia o hemiplejía contralateral) es uno de los más comunes.

Signos de falsa localización o falsos signos de localización

Los tumores intracraneales, al comprimir o infiltrar las estructuras vecinas, provocan signos locales como los descritos, pero también provocan desplazamientos mecánicos y distorsiones de estructuras distantes (efectos secundarios), lo que causa falsos signos de localización, tales como:

- Parálisis uni lateral o bilateral del VI nervio craneal, el más frecuente de todos.
- En ocasiones, la lesión expansiva de un hemisferio provoca el desplazamiento de las estructuras de la línea media y el pedúnculo cerebral contralateral se impacta contra el borde libre de la tienda del cerebelo, lo que ocasiona un defecto motor y signo de Babinski del mismo lado de la lesión (signo de Kernoham); si además también comprime el III nervio craneal, entonces se le añade una disfunción de este nervio contralateral a la lesión.
- Parálisis unilateral o bilateral del IV nervio craneal.
- La hidrocefalia secundaria a tumores de diferentes localizaciones puede causar un síndrome de Parinaud semejante a los tumores de la glándula pineal y ocasionalmente compresión del quiasma y sufrimiento del hipotálamo, lo que da lugar a defectos campimétricos y síntomas endocrinos, y remeda un tumor supraselar o a trastornos de la marcha como el observado en las lesiones cerebelosas.
- Las lesiones del lóbulo frontal presentan a veces ataxia y otros signos cerebelosos.

Síndrome de hipertensión intracraneal

El cráneo del adulto es un recinto prácticamente rígido y su contenido está formado por el encéfalo, la sangre del lecho vascular y el líquido cefalorraquídeo, tres componentes casi incompresibles, por lo que un aumento de volumen de uno de estos tiene que ser compensado con la disminución de uno o más de los otros (teoría de Monro-Kellie). La presión intracraneal, medida en condiciones basales en un paciente en decúbito lateral a nivel del fondo de saco dural, es de 100 mmH_2O a 150 mmH_2O, aunque se aceptan cifras hasta de 200 mmH_2O.

Al desarrollarse un tumor intracraneal, se añade un nuevo volumen a los fisiológicamente existentes, que puede ser compensado de forma inicial por el mecanismo antes explicado (capacidad de amortiguación); pero superados esos límites, la presión dentro del cráneo se eleva y se presenta entonces un síndrome de hipertensión intracraneal.

El aumento de la presión en los tumores intracraneales es causado por uno o más de estos mecanismos:

- El efecto de masa del tumor.
- El edema cerebral asociado.
- La obstrucción de las vías de circulación del líquido cefalorraquídeo.
- La obstrucción del sistema de drenaje venoso del encéfalo.
- La obstrucción del mecanismo de reabsorción del líquido cefalorraquídeo.

Cuadro clínico

El cuadro clínico del síndrome de hipertensión intracraneal se caracteriza por la clásica tríada de cefalea, vómitos y papiledema.

Cefalea

Está presente en casi todos los casos en algún momento de la enfermedad; al inicio es transitoria y luego continua, con exacerbaciones y acompañada de sensación de peso (gravativa). Es rebelde a los analgésicos. Se empeora al acostarse y mejora al sentarse o ponerse de pie; se agrava en todas las ocasiones en las que se dificulta el drenaje venoso del encéfalo, como la tos, el estornudo, los esfuerzos físicos, bajar la cabeza, entre otras. Con frecuencia despierta al paciente durante el sueño y en otras ocasiones es más intensa al despertar en la mañana; los episodios de visión borrosa acompañando a la cefalalgia son referidos por algunos pacientes.

Vómitos

Son menos frecuentes y acompañan a menudo a la cefalea, a la que a veces se calman durante un tiempo; pueden aparecer en el acmé de los paroxismos de la cefalalgia. Clásicamente es describen con las características del vómito central, sin pródromos, sin náuseas, en proyectil, sin sudoración ni taquicardia; sin embargo, en la práctica no siempre sucede así.

Papiledema

El papiledema es la tumefacción no inflamatoria de la cabeza del nervio óptico (también llamado *disco o papila*), cuya etiología es atribuida a la obstrucción del flujo exoplásmico lento en las fibras del nervio óptico; el aumento de la presión intracraneal se trasmite a través del líquido cefalorraquídeo contenido en el espacio subaracnoideo que envuelve el nervio óptico, ya que la duramadre que lo reviste es inextensible. Lo primero que ocurre en el fondo del ojo es la pérdida del latido venoso fisiológico, seguidamente tiene lugar una congestión venosa y la papila adquiere una coloración más rosada (hiperemia); a continuación comienza a desaparecer la excavación fisiológica y a borrarse los bordes papilares, borramiento que se inicia por el nasal, continúa por el polo superior o inferior y, por último, afecta al borde temporal. En lo adelante, el plano de la papila se va elevando en relación con el del resto de la retina, hasta una altura que a veces llega a 8 dioptrías o 10 dioptrías. Los vasos que atraviesan la papila se ven incurvarse para subir o bajar al límite de esta; en estadios avanzados aparecen hemorragias perivasculares y exudados algodonosos. Si la hipertensión intracraneal persiste, el edema evoluciona hacia la atrofia óptica, en cuyo caso la papila se aplana nuevamente y palidece.

El papiledema provoca agrandamiento de la mancha ciega y disminución concéntrica del campo visual.

Resulta importante para el clínico conocer que:

- La disminución de la agudeza visual suele ser mínima, aun con un papiledema crónico severo; sin embargo, ocasionalmente se desarrolla una ceguera de instalación rápida (a veces en menos de 24 h). De forma habitual la visión se reduce solo al final, hasta llegar a la ceguera con el estado de atrofia óptica.
- A veces hay diferencia en el grado de edema en cada ojo, sin que esto tenga valor como signo localizador.
- Una vez que se ha establecido el síndrome de hipertensión intracraneal, el tiempo que transcurre para la instalación del papiledema varía según que la hipertensión intracraneal haya ocurrido de forma rápida o lenta; en el primer caso los signos de estasis papilar por lo general se aprecian en 18 h o 24 h, pero en el segundo, pueden ser necesarios de 6 días a 8 días para que se desarrolle el papiledema.

La hipertensión intracraneal se manifiesta, además de por la tríada descrita, por otras alteraciones:

- Alteraciones de la actividad nerviosa superior: comienzan por una dificultad para la concentración, bradipsiquia y confusión, que evolucionan hacia un deterioro del nivel de conciencia.
- Bradicardia: la disminución de la frecuencia cardiaca es muy común en el síndrome de hipertensión intracraneal de instalación rápida, pero menos en el de instalación lenta, como en los tumores cerebrales.
- Elevación de la presión arterial: se comporta igual que la bradicardia en relación con la velocidad de aparición del síndrome de hipertensión intracraneal.
- En las hipertensiones rápidas hay aumento de la amplitud del ritmo respiratorio y disminución de la frecuencia, capaz de llegar hasta la respiración de Cheyne-Stokes. Esta alteración es poco frecuente en las hipertensiones lentas.
- No es raro encontrar vértigos ni la presencia de convulsiones.
- En los niños y jóvenes pueden apreciarse diastasis de las suturas craneales.
- Lesión de pares craneales, fundamentalmente del VI y con menor frecuencia del III y IV.

Exámenes complementarios

Radiografía simple de cráneo

Se encuentran:

- Alteraciones óseas características. Por ejemplo: modificaciones en los diámetros de la silla turca, destrucción del clivus, entre otros.
- Opacificaciones espontáneas intratumorales.
- Alteraciones sospechosas de un proceso localizado, por ejemplo: osteólisis, hiperostosis, entre otros.
- Desviaciones de la glándula pineal.
- Desviaciones de otras estructuras calcificadas.
- Síndrome óseo de hipertensión intracraneal:
  - Modificaciones de la silla turca.
  - Diastasis de suturas.
  - Aumento de las impresiones digitiformes.
  - Alteración de las impresiones vasculares.
  - Atrofia difusa de los huesos del cráneo.

Punción lumbar

Está formalmente contraindicada ante la sospecha de un tumor cerebral, pues puede provocar el enclavamiento unilateral o bilateral del uncus del hipocampo a través de los pilares del tentorio o de las amígdalas cerebelosas en el agujero occipital (*foramen magnum*). Este procedimiento debe reservarse solo para pacientes con síntomas de compromiso meníngeo, tumores capaces de diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo o para descartar una sepsis del sistema nervioso central, siempre y cuando de forma previa se haya establecido un control de la presión intracraneal.

Electroencefalograma

Con el desarrollo de las técnicas imagenológicas modernas, su función en el diagnóstico de los tumores cerebrales ha pasado a un segundo plano. No obstante, el electroencefalograma ayuda en la localización del sitio de la lesión en pacientes en que aún no hay manifestaciones clínicas de hipertensión intracraneal.

Estudios neurológicos

La repercusión funcional de las lesiones tumorales del sistema nervioso central puede ser determinada con precisión mediante el registro de varias técnicas neurofisiológicas como los potenciales evocados, el electroencefalograma con técnicas de mapeo cerebral y la estimulación magnética transcraneal. Estas técnicas se utilizan con fines diagnósticos preoperatorios, pero también en el transoperatorio y en el posoperatorio para conocer la magnitud de las secuelas y valorar la rehabilitación.

- Potencial evocado auditivo de tallo cerebral: técnica altamente sensible para el diagnóstico de neurinomas del acústico en estadio intracanalicular.
- Potencial evocado visual: útil para las lesiones del nervio óptico, tumores craneorbitarios y de la región selar y su vecindad.
- Mapeo cerebral (electroencefalograma con métodos de análisis cuantitativo): útil en los tumores supratentoriales.
- Estimulación magnética transcraneal: permite explorar la vía eferente piramidal.
- Potenciales evocados relacionados con eventos cognitivos (P-300, CNV, N 400): permiten caracterizar las funciones cognitivas en pacientes con lesiones corticales.

Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada resulta útil para el diagnóstico de prácticamente todos los tumores intracraneales (Figs. 105.4 y 105.5) y supera a la resonancia magnética nuclear en la definición de calcificaciones y en la evaluación del compromiso de las estructuras óseas y de las hemorragias intratumorales. Los tumores metastásicos que provocan destrucción ósea son mejor identificados por la tomografía axial computarizada. Otra de sus grandes ventajas es su utilización como guía para la cirugía estereotáxica. Es necesario recordar que la tomografía axial computarizada es un método invasivo por cuanto resulta de la exposición a los rayos X y sus imágenes adquieren una mayor resolución cuando se hace contrastada con yodo.

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear es el estudio óptimo para la mayoría de los tumores cerebrales y sus principales ventajas sobre la tomografía axial computarizada son:

- La relación del tumor con estructuras anatómicas pequeñas es mejor visualizada que en la tomografía axial computarizada.
- Es superior para el diagnóstico de las lesiones de la fosa posterior, al suprimir los artefactos del hueso.
- Contrastada con gadolinium, es más sensible en la demostración de defectos en la barrera hematoencefálica y puede ser utilizada en pacientes alérgicos al iodo y en los que presentan insuficiencia renal crónica.
- Metástasis muy pequeñas que escapan de la tomografía axial computarizada, son demostrables por resonancia magnética nuclear con gadolinium.

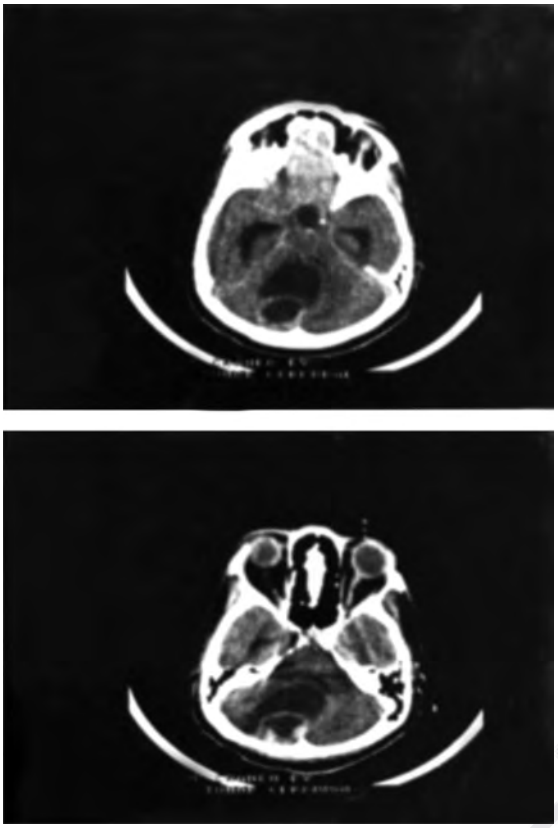


Fig. 105.4. Tomografía axial computarizada. Imagen hipodensa de aspecto quístico en la fosa posterior (astrocitoma quístico).

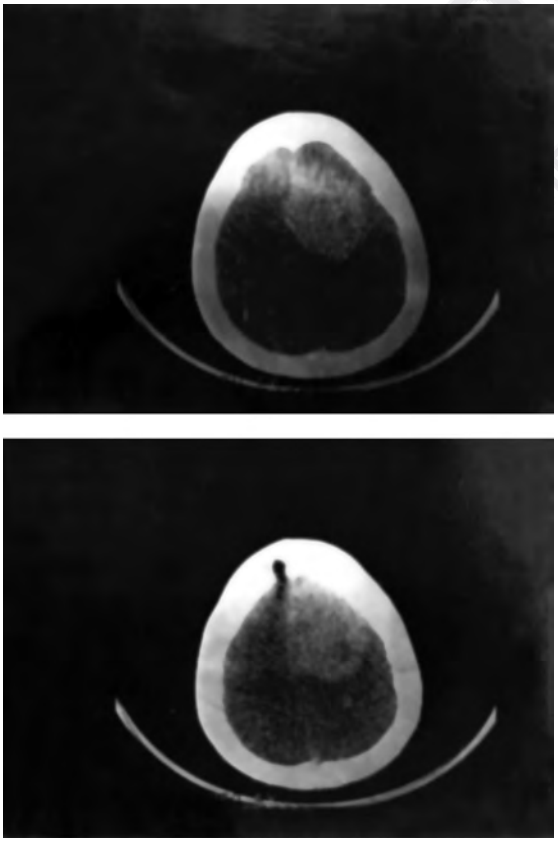


Fig. 105.5. Tomografía axial computarizada. Gran masa tumoral hiperdensa frontal derecha parasagital, con microcalcificaciones (meningioma).

– La angiorresonancia permite visualizar el árbol vasculocerebral y está llamada a convertirse en la sustituta de las técnicas angiográficas actuales.

Angiografía por sustracción digital

Consiste en la manipulación computadorizada de las imágenes angiográficas al momento, lo que permite la sustracción de las estructuras óseas y otros tejidos, para conseguir imágenes libres de interferencias, con dosis mínima de contraste. El contraste se inyecta por vía intravenosa o arterial. Por vía intravenosa periférica se obtienen imágenes menos definidas, pero su realización es más simple y libre de complicaciones.

Tomografía por emisión de positrones

La imagen obtenida en la tomografía por emisión de positrones refleja más el estado de procesos metabólicos, que son captados por una cámara especial tras la administración al paciente de un trazador o radiofármaco que puede detectar estas células, por lo que resulta de interés en el estudio de la biología de los tumores y permite diferenciar recidivas tumorales de la necrosis posradiación.

Se puede utilizar en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades o para establecer la extensión del tumor, sus características de comportamiento, así como evaluar la eficacia de los tratamientos efectuados o sus secuelas. Puede también complementar la información de la resonancia magnética nuclear en casos seleccionados. Esta prueba no aporta información anatómica detallada como la resonancia magnética, pero se pueden obtener imágenes fusionadas de tomografía por emisión de positrones con tomografía axial computarizada o resonancia magnética.

Tomografía por emisión de fotón único

Es una técnica más barata y sencilla que la tomografía por emisión de positrones, se utiliza para el estudio de la perfusión cerebral y de la actividad metabólica tumoral. Esta técnica de imagen, aunque no suele ser efectuada en el inicio del estudio de un tumor cerebral, puede aportar información en otros momentos de la evolución que se complementa con las otras descritas previamente. Permite un análisis más funcional, es decir, que informa sobre el grado de malignidad de un tumor y puede ser de gran utilidad en el seguimiento de tumores cerebrales.

Gammagrafía cerebral

En sitios donde no se disponga de los medios antes descritos, ayuda a aproximarse en el diagnóstico diferencial de algunos tumores cerebrales.

Biopsia

La biopsia es esencial, básica y necesaria para efectuar el diagnóstico. Es la única prueba que permite llevar a cabo el análisis al microscopio de una muestra del tumor para confirmar con seguridad el diagnóstico definitivo, lo que es imprescindible para planificar el mejor tratamiento. Esto detecta si hay células tumorales, de qué tipo son y cuál es su agresividad. La obtención de una muestra suele realizarse mediante una biopsia, lo que se lleva a cabo en una intervención, en general, compleja. Los neurocirujanos (cirujanos especialistas del cerebro), actualmente pueden obtener una muestra de varias maneras:

– Biopsia estereotáxica: se realiza una pequeña incisión en el cráneo a través de la que, y guiada por una corona de estereotaxia que se le coloca al paciente, se introduce la aguja para realizar con exactitud la toma de una muestra en una

localización tumoral determinada previamente en las técnicas de imagen realizadas.
– Biopsia con cirugía abierta: se toma durante el mismo acto de la cirugía y en ocasiones se analiza la muestra durante el mismo acto quirúrgico. En raras ocasiones, no es posible extraer una muestra del tejido tumoral bien por la localización del tumor o por el estado del paciente que no lo permite.

Diagnóstico anatomopatológico

– Microscopia óptica.
– Microscopia electrónica.
– Cultivo de tejidos.
– Inmunohistoquímica.

Diagnóstico

El diagnóstico de los tumores intracraneales se basa en el cuadro clínico con sus signos de localización y las manifestaciones de hipertensión intracraneal, y en el aporte de las investigaciones complementarias.

Tienen valor para el diagnóstico una historia previa negativa de convulsiones, trastornos síquicos, ingestión de tóxicos y alcoholismo. Toda pérdida progresiva de una función nerviosa de localización encefálica, debe hacer presumir un tumor intracraneal, y si a este elemento focal se añaden manifestaciones de hipertensión intracraneal, existen todos los elementos para plantear su diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con todas las lesiones encefálicas que provocan hipertensión intracraneal con signos focales como los hematomas, abscesos, quistes parasitarios, meningoencefalitis, granulomas, tuberculomas, entre otros.

También debe hacerse con la epilepsia, accidentes vasculares encefálicos, seudotumor cerebral y todos los procesos que ocasionan convulsiones, papiledema, demencia, entre otros.

Pronóstico

El pronóstico de los tumores cerebrales depende de estos factores:

– Tipo histológico (tipo de tumor cerebral): se sabe que no todos los tumores cerebrales se comportan igual, por lo que algunos de estos tienen un comportamiento menos agresivo que otros, por ejemplo el astrocitoma (grado II) en comparación con el astrocitoma anaplásico (grado III) o con el glioblastoma (grado IV).
– Grado histológico: informa dentro de un mismo tipo histológico sobre el comportamiento del tumor. Por esto se han establecido cuatro grados (I a IV), los tumores de grado III y IV son los de comportamiento más agresivo y menor supervivencia. Los tumores de grado II son de comportamiento intermedio y pueden progresar a grado III o grado IV con el tiempo. Para definir el grado de un determinado tipo histológico de tumor cerebral se consideran diferentes características de las células que lo componen como la atipia nuclear (alteraciones en el núcleo de la célula), la mitosis (capacidad de crecimiento), microproliferación vascular (aparición de nuevos vasos) o la necrosis (zonas del tumor con células muertas).
– Alteraciones genéticas y moleculares: en los últimos años, ha habido a un cambio cada vez más relevante en este apartado. En efecto, se dispone de más y nueva información que permite, principalmente en los gliomas, individualizar cada vez más el tratamiento. Algunas características moleculares también conocidas como *biomarcadores*, que se están conociendo mejor, hacen que se pueda saber con mayor certeza cómo se van a comportar (pronóstico) o cómo van a responder a los tratamientos (predictivo). Estos biomarcadores adoptan nombres de los genes (MGMT o IDH) implicados o bien de alteraciones descritas en los cromosomas (1p/19q). Esta información tiene ya actualmente una aplicación directa en la clínica y permite adaptar mejor los tratamientos y por lo tanto la supervivencia de los pacientes.
– Estado funcional: la capacidad del paciente para hacer una vida más o menos independiente en cuanto a sus actividades básicas de la vida diaria, es un importante factor pronóstico. Cuanto más independiente esté el paciente mejor es su estado funcional y esto conlleva un mejor pronóstico.
– Edad: en adultos, cuanto más joven, en general, el pronóstico es más favorable.
– Tumor residual tras la cirugía: en los tumores cerebrales es relativamente frecuente que por razones debidas a la localización del tumor, la cirugía no pueda llevarse a cabo por el alto riesgo de secuelas graves. En estos casos solo se puede hacer una biopsia del tumor, por lo que siempre queda enfermedad tumoral residual. Cuando esto ocurre el pronóstico es peor.
– Extensión metastásica de la enfermedad: la extensión de los tumores cerebrales a otros órganos o a ganglios linfáticos, es muy rara y excepcional, salvo en algún tipo concreto como el meduloblastoma, que cuando ocurre comporta un peor pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento de los tumores intracraneales resulta en su mayoría competencia del neurocirujano y del oncólogo, con la excepción de los adenomas hipofisarios y de las metástasis, donde se requiere del trabajo multidisciplinario con el endocrinólogo y el clínico, respectivamente. No obstante, se considera necesario que el internista conozca el arsenal disponible en estos momentos, pues los nuevos procedimientos han desplazado las técnicas quirúrgicas habituales.

Cirugía estereotáxica moderna

Método moderno basado en la localización por tomografía axial computarizada del sitio exacto de la lesión y que permite la toma de muestras para biopsia y extirpación de lesiones otrora inabordables, con un mínimo acceso y baja morbimortalidad.

Láser

Se utiliza en la extirpación de tumores profundos: del ángulo pontocerebeloso, supra y paraselares, del tallo cerebral y para la coagulación de lesiones muy vascularizadas.

Aspiración ultrasónica

La aspiración ultrasónica está indicada para la resección de meningiomas, neurinomas, gliomas y craneofaringiomas, y es especialmente útil en tumores intraxiales del cerebelo, tallo cerebral e intramedulares.

Radiocirugía (unidad gamma o gamma-knife)

Es una modalidad de tratamiento utilizada en malformaciones vasculares y tumores benignos de pequeño tamaño (menores que 3 cm). Consiste en la destrucción de la lesión por medio de múltiples haces de radiación ionizante, convergentes y aplicados en una sola sesión.

Criocirugía

Es un método terapéutico en el que se emplea la técnica de congelamiento para tratar un tumor cerebral. El objetivo de utilizarlo es destruir un tejido usando temperaturas bajo cero grados, sin el uso del bisturí.

Neuroendoscopia

Se trata de una opción quirúrgica mínimamente invasiva que trae mejores resultados.

Otras modalidades terapéuticas

Radioterapia convencional

Permanece como el mejor coadyugante de la cirugía para el tratamiento de los astrocitomas malignos. El hiperfraccionamiento de las dosis por día parece ofrecer algunas ventajas.

Braquiterapia intersticial

Útil para el tratamiento de tumores pequeños; consiste en la implantación intratumoral de isótopos radiactivos (I^{125} o iridio I^{192}).

Se obtienen similares resultados a los alcanzados con la unidad gamma o con el acelerador lineal de partículas.

Radioterapia con partículas pesadas

Es una herramienta muy útil para el uso terapéutico. Los protones, los núcleos de helio o los iones de carbono son utilizados con éxito en instalaciones radioterápicas de todo el mundo. Se han usado en el glioblastoma multiforme y el meningioma.

Tratamiento de los gliomas mediado por virus

Se utilizan determinados virus con capacidad oncolítica, son los agentes virales que pueden replicarse selectivamente en las células tumorales, lisándolas y liberando nuevos agentes con capacidad, así mismo, de infectar células adicionales en la masa tumoral. Se consideran candidatos a desempeñar una importante función en el tratamiento de los gliomas: virus herpes simple, adenovirus, reovirus, poliovirus, virus vacuna y parvovirus.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

106

Tumores espinales

Los tumores espinales son considerablemente menos frecuentes que los cerebrales y constituyen solo entre el 15 % y 25 % de todos los tumores que afectan el sistema nervioso. Se originan del parénquima de la médula espinal, del plexo vascular vertebral, o son metastásicos a partir de tumores en diferentes partes del organismo.

Clasificación

Topográficas

Según se originen en la propia sustancia de la médula espinal o en las estructuras que se encuentran por fuera de esta, los tumores espinales se clasifican en intramedulares y extramedulares, respectivamente. Atendiendo a la posición que los tumores extramedulares ocupan en relación con la duramadre, estos pueden ser intradurales o extradurales; los primeros se encuentran por dentro de la duramadre y los segundos por fuera de esta.

En un hospital general, la frecuencia relativa de los tumores espinales en sus diferentes localizaciones es aproximadamente del 5 % para los intramedulares, 40 % para los extramedulares intradurales y 55 % extradurales.

Histológica

- Tumores intramedurales: los más comunes son los ependimomas, astrocitomas, hemangiomas y hemangioblastomas. También se encuentran, con menor frecuencia, oligodendrogliomas, meduloblastomas, neurinomas, carcinomas metastásicos procedentes de mama o pulmón, lipomas, teratomas, entre otros.
- Tumores extramedulares intradurales: los más comunes son los neurinomas, meningiomas, carcinomas metastásicos, linfomas y sarcomas.
- Tumores extramedulares extradurales: generalmente son neurinomas y meningiomas, pero también se hallan sarcomas, carcinomas metastásicos, linfomas, mieloma múltiple, angiomas, lipomas, cordomas, condromas, tuberculomas, gomas sifilíticos, entre otros.

Cuadro clínico

La localización del tumor determina por lo general el carácter de las manifestaciones clínicas, principalmente las iniciales. No obstante, lo más común es que los pacientes presenten un cuadro deficitario lentamente progresivo, caracterizado por:

- Síntomas motores de tipo deficitario, en forma de paraparesia o paraplejía espástica, lo que denuncia la instalación progresiva y creciente de la lesión, cuyo límite depende de la localización del trastorno en el sentido longitudinal. Existe hipertonía, hiperreflexia osteotendinosa, disminución o abolición de los reflejos cutaneoabdominales y disminución progresiva de la fuerza muscular. Llama la atención, una vez instalada la paraplejía, la nitidez de los reflejos de automatismo medular.
- Síntomas radiculares como dolores, parestesias y disestesias, más marcados del lado de la lesión y cuando el paciente se acuesta, característicos de las localizaciones extramedulares. Estos síntomas se exacerban con la tos, el estornudo y el esfuerzo al defecar, y no se alivian con el reposo.
- Síntomas sensitivos, que se caracterizan generalmente por adoptar la forma de una hipoestesia o anestesia a todas las modalidades de la sensibilidad por debajo del sitio de la lesión (nivel sensitivo). Puede ser también una disociación de la sensibilidad, casi siempre de tipo siringomiélico, en el caso de los tumores intramedulares.
- Trastornos esfinterianos, que aparecen por lo común tardíamente, salvo cuando la lesión asienta en el cono medular, en cuyo caso son muy precoces.
- Trastornos simpáticos, caracterizados por alteraciones de la circulación periférica con frialdad y cianosis de los miembros inferiores, abolición de la sudoración y del reflejo pilomotor por debajo del nivel de la lesión, los trastornos tróficos y las úlceras de decúbito son de aparición frecuente.

En resumen, se puede decir que las manifestaciones clínicas de los tumores espinales dependen mucho de la localización de la lesión y que adoptan en general la forma de un síndrome de lesión de las vías espinales sensorimotoras, un síndrome doloroso radicular o un síndrome siringomiélico.

Resulta de interés conocer algunas de las características distintivas de los tumores propios del sistema nervioso de aparición más frecuente. Los meningiomas son más frecuentes entre los 30 y 50 años, tienen preferencia por las mujeres en una proporción de 4:1 y en el 60 % de los casos aparecen en la región torácica y dorsal; son tumores benignos con una larga evolución antes de que se haga el diagnóstico.

Los neurinomas también aparecen más frecuentemente entre los 30 y 50 años, con ligero predominio en las mujeres. Su localización fundamental es la dorsal, seguida de la cervical y lumbar. Alrededor del 70 % son extramedulares intradurales, el 14 % son extradurales, otro 14 % son intraextradurales, y solo el 1 % o 2 % son intramedulares.

Los ependimomas y astrocitomas son los tumores intramedulares más comunes, provocan un síndrome de compresión medular progresivo. Mientras el ependimoma es más frecuente en las regiones cervicodorsal y dorsolumbar, y afecta de manera fun-

damental a hombres mayores de 50 años, el astrocitoma asienta de preferencia en la médula cervical y en ocasiones toma una apariencia quística, por lo que se confunde con la siringomielia, es un tumor de la infancia y la adolescencia.

Por supuesto que la clínica del paciente depende también de la altura de la lesión, ya que si esta se encuentra a nivel dorsolumbar hay una paraparesia o paraplejía, pero si está a nivel cervical provoca una cuadriparesia o cuadriplejía, ya que los segmentos medulares cervicales son los responsables de la inervación de los miembros superiores. Es importante también apuntar que una instalación de los síntomas y signos lentamente progresiva corresponde a tumores primarios, mientras que la instalación aguda denuncia la aparición de una metástasis, casi siempre procedente de pulmón, mama o próstata.

Es útil recordar las relaciones recíprocas existentes entre los diferentes segmentos medulares, los cuerpos vertebrales y la superficie corporal, para poder determinar correctamente el sitio de la lesión según el límite superior del nivel sensitivo. La columna vertebral del adulto mide 70 cm o 75 cm de largo, mientras que la médula espinal alcanza una longitud de solo 43 cm o 45 cm y termina a nivel de la segunda vértebra lumbar; esto provoca que los segmentos medulares no estén situados exactamente a la altura de su cuerpo vertebral correspondiente y la distancia entre estos aumente según se avanza en sentido caudal. Así, ante un nivel sensitivo a la altura de los arcos crurales, la lesión se ubica en el segmento medular D12, que se encuentra detrás del cuerpo de la vértebra D10. Si el nivel sensitivo está a la altura del ombligo, se lesiona el segmento medular D10, situado detrás de la vértebra D8. Si el nivel se encuentra a la altura del apéndice xifoides, la lesión está en el segmento medular D7, ubicado detrás de la vértebra D6. Una afectación del segmento medular D4 se proyecta a la altura de las tetillas, mientras que este segmento está detrás del cuerpo de la vértebra D3. Por último, un nivel sensitivo a la altura de la clavícula orienta hacia una lesión del segmento medular C4, situado por detrás de los cuerpos vertebrales C3 y C4.

Exámenes complementarios

Estudio del líquido cefalorraquídeo

Posee un gran valor diagnóstico; es característica la obstrucción parcial o total de la circulación del líquido cefalorraquídeo por el bloqueo del canal raquídeo, evidenciado por las maniobras dinámicas (Queckenstedt, Stookey). La presión está normal o disminuida. El aspecto macroscópico y el estudio citoquímico revelan frecuentemente un líquido xantocrómico que coagula con facilidad, con aumento de las proteínas y escasas células (disociación albúmino-citológica), elementos estos que caracterizan al llamado *síndrome de Froin.* En el 15 % de los casos o más se ve una celularidad incrementada, entre 25 células/mm^3 y 100 células/mm^3. El estudio citológico, por su parte, revela en ocasiones la presencia de células neoplásicas

Radiografía simple

Realizada en las diferentes posiciones (anteroposterior, lateral y oblicuas), muestra en el 15 % de las oportunidades o más la presencia de destrucción localizada de cuerpos vertebrales, cambios en el contorno de los pedículos vertebrales, ensanchamiento localizado del diámetro del canal vertebral evidenciado por aumento de la distancia interpedicular y del diámetro de los agujeros de conjunción, proliferación ósea, calcificaciones, entre otras.

Mielografía

Realizada sola o en combinación con la tomografía axial computarizada o con la resonancia magnética nuclear. Utilizando contraste radiológico hidrosoluble, la mielografía evidencia defectos de lleno en la columna de contraste o su detención total en el sitio del tumor. En la actualidad se ha sustituida prácticamente por la resonancia magnética nuclear.

Resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada

El estudio más útil para evaluar los tumores espinales de cualquier localización es la resonancia magnética nuclear, la que destaca de manera nítida los cuerpos vertebrales, el canal medular y la propia médula espinal. Al inyectar contraste radiológico, aumenta de forma considerable su positividad, ya que la mayoría de los tumores espinales captan el contraste y se observan más fácilmente. La tomografía axial computarizada tiene limitaciones respecto a la resonancia magnética nuclear, no obstante, es útil para observar las alteraciones en los cuerpos vertebrales y, además, muchos tumores, principalmente los extramedulares, pueden ser observados en este estudio siempre que se utilice contraste por vía intravenosa.

Potenciales evocados somato-sensoriales

En su porción periférica pueden mostrar degeneración axonal, degeneración segmentaria o ambas. Sin embargo, lo más significativo es la prolongación del tiempo de conducción central o incluso abolición de la respuesta si hay una interrupción de la vía. Su mayor utilidad es en los tumores intramedulares.

Diagnóstico

Una vez confirmada la presencia de un tumor espinal con el cuadro clínico y los exámenes complementarios señalados, se debe tratar de precisar si es intramedular o extramedular, lo que en la práctica resulta difícil en muchas oportunidades, salvo cuando existan lesiones vertebrales evidentes responsables del cuadro espinal o una causa conocida, como es el caso del mieloma múltiple, linfomas, sarcomas, carcinomas en sus diferentes localizaciones (próstata, mama, riñón, pulmón, tubo digestivo y tiroides), tuberculosis, sífilis, sida, entre otros.

No obstante estas dificultades diagnósticas, es útil recordar algunas características diferenciales entre los tumores intramedulares y los extramedulares (Tabla 106.1).

Los tumores intramedulares son más frecuentes en la infancia y la adolescencia, comprometen varios segmentos medulares, a veces toda la médula espinal. En dependencia de su localización en el sentido transversal, pueden provocar un síndrome siringomiélico si están ubicados alrededor del conducto ependimario, un síndrome de motoneurona inferior si afecta las astas anteriores, entre otros.

Los tumores extramedulares son más comunes en el adulto. Causan síntomas y signos de compresión que se inician por lo general con dolores y parestesias por compromiso de las raíces posteriores y luego se van extendiendo hacia la médula espinal progresando desde la periferia hacia el centro y ocasionando en su crecimiento hiperreflexia, espasticidad, disminución de los reflejos cutaneoabdominales, trastornos del control vesical, debilidad y compromiso sensitivo. Por lo general, los signos iniciales están confinados a unos pocos segmentos medulares contiguos.

También es necesario establecer el diagnóstico diferencial de los tumores espinales con procesos capaces de simularlos tales como la aracnoiditis quística, siringomielia, abscesos epidurales, hernias discales, esclerosis múltiple, mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica, malformaciones arteriovenosas espinales, malformaciones de la región craneoespinal, entre otros; afecciones todas capaces de evolucionar con manifestaciones clínicas semejantes a las descritas y cuya identificación resulta en ocasiones bastante difícil de establecer.

Tabla 106.1. Diferencias más significativas entre los tumores extramedulares e intramedulares

Índices	Tumores extramedulares	Tumores intramedulares
Frecuencia	95 %	5 %
Dolor por compresión radicular	Frecuente, precoz y bilateral	Poco frecuente
Espasticidad	Frecuente	Durante un tiempo largo no hay espasticidad
Trastornos de la sensibilidad	Anestesia total y límite superior preciso con nivel de anestesia	Anestesia termoalgésica de tipo siringomiélica. Carácter impreciso en su límite superior, a veces este asciende por el crecimiento del tumor
Trastornos esfinterianos	La micción se altera tardíamente	La micción se altera tempranamente
Enfermedades sistémicas asociadas	Frecuente	No existen
Alteraciones del líquido cefalorraquídeo:		
– Queckenstedt positivo	Temprano	Tardío
– Síndrome de Froin	Temprano	Tardío
– Presión	Aumentada	Normal
Alteraciones radiológicas vertebrales	Frecuentes	Infrecuentes
Mielografía	Positiva, detención del contraste y fácil de precisar	Negativa, frecuente paso normal del contraste
Resonancia magnética nuclear	Destaca con nitidez las vértebras, el canal medular y la médula	Destaca con nitidez las vértebras, el canal medular y la médula
Tomografía axial computarizada	Útil para observar las vértebras	Tiene limitaciones
Potenciales evocados	Menor utilidad	Mayor utilidad
Pronóstico	Meningiomas y neurinomas (bueno), carcinomas (malo)	Malo

Pronóstico

En los tumores malignos el pronóstico es por lo general malo. En los neurinomas y meningiomas el pronóstico es bueno, pero aun en estos casos con cierta frecuencia pueden quedar secuelas como paraparesias, trastornos radiculares, entre otras. En la actualidad, las modernas técnicas de microcirugía han mejorado extraordinariamente el pronóstico funcional de estos pacientes.

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico en todos los casos y en algunas variedades, como el astrocitoma, debe ser combinado con radioterapia. Luego de la intervención quirúrgica, hay que hacer un tratamiento rehabilitador prolongado que permita la máxima recuperación funcional posible del paciente.

SCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

107

Traumatismos craneoencefálicos y raquimedulares

Los traumatismos constituyen la epidemia de la civilización y se encuentran entre una de las primeras causas de muerte en Cuba y en los países desarrollados.

El estudio de los traumatismos craneoencefálicos y raquimedulares, escapa habitualmente al ámbito del internista, pero el hecho de que en su gran mayoría son estos o el médico general o el médico de la familia, los que de forma inicial reciben y atienden a estos pacientes en los cuerpos de guardia, y teniendo en cuenta que en los traumatismos craneoencefálicos graves la mortalidad es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre el traumatismo y el inicio del tratamiento, y la gran frecuencia con que los pacientes presentan complicaciones precoces cardiorrespiratorias en el caso de los traumatismos raquimedulares, resulta necesario que estén preparados para prevenir o controlar las complicaciones, que de no ser atendidas pronto y de manera adecuada, pueden resultar fatales.

Traumatismos craneoencefálicos

En los pacientes con traumatismos múltiples, la cabeza es el sitio con más frecuencia afectado y en más de la mitad de las muertes causadas por estos, el craneoencefálico desempeña una función importante en el resultado final. Por otro lado, la mortalidad de los pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves resulta mayor del 50 % si no existe un diagnóstico y tratamiento acertados tempranamente.

Concepto

Se llama traumatismos craneoencefálicos a las lesiones que sufren el encéfalo (cerebro, tallo cerebral y cerebelo), sus cubiertas meníngeas, el cráneo o los tejidos blandos epicraneales, por la acción de un agente vulnerante.

Clasificación

Se han descrito múltiples clasificaciones para los traumatismos craneoencefálicos, todas con sus ventajas, desventajas y diferentes enfoques, así, por ejemplo, cuando se dividen en abiertos y cerrados, para algunos autores esto se refiere a que haya o no herida de los tejidos blandos epicraneales, en tanto que la mayoría de los textos especializados asumen como traumatismos craneoencefálicos abierto es el que tiene una comunicación directa entre la laceración epicraneal y el encéfalo, que requiere tratamiento quirúrgico de urgencia.

Con fines prácticos, se clasifica de acuerdo con su severidad y tipo de lesión:

1. Según su severidad (escala de Glasgow para el coma):
   a) Ligero.
   b) Moderado.
   c) Severo.
2. Según el tipo de lesión:
   a) Lesión de partes blandas.
   b) Fracturas del cráneo:
      – Bóveda:
        • Lineales.
        • Deprimida.
      – Base:
        • Piso anterior.
        • Piso medio.
        • Piso posterior.
   c) Lesiones intracraneales:
      – Focales:
        • Hematoma epidural.
        • Hematoma subdural.
        • Hematoma intracerebral.
        • Otras: lóbulo temporal pulposo, higroma subdural y fracturas muy deprimidas.
      – Difusas:
        • Conmoción.
        • Daño axonal difuso.

Según su severidad

Hasta 1974 se utilizaron disímiles términos para definir el estado de la conciencia en los pacientes con traumatismos craneoencefálicos. En ese año, Teasdale y Jennett, con el objetivo de unificar la terminología, elaboraron una escala de predicción, que fue internacionalmente aceptada para evaluar los pacientes con turbación de la conciencia, y que se basa en la evaluación de las respuestas ocular, cerebral y motora de estos. Se conoce con el nombre de escala de Glasgow para el coma y se aplica de esta forma:

– Mejor respuesta ocular:
  • Espontánea: 4 puntos.
  • Al estímulo verbal: 3 puntos.
  • Al estímulo doloroso: 2 puntos.
  • Sin respuesta: 1 punto.
– Mejor respuesta verbal:
  • Orientado y conversa: 5 puntos.
  • Desorientado y conversa: 4 puntos.
  • Palabras inapropiadas: 3 puntos.
  • Sonidos incomprensibles: 2 puntos.
  • Sin respuesta: 1 punto.

– Mejor respuesta motora:
  - Obedece órdenes: 6 puntos.
  - Localiza el dolor: 5 puntos.
  - Retirada en flexión: 4 puntos.
  - Flexión anormal (rigidez de decorticación): 3 puntos.
  - Extensión (rigidez de descerebración): 2 puntos.
  - Sin respuesta: 1 punto.

Los pacientes evaluados por la escala de Glasgow para el coma pueden alcanzar una puntuación entre 3 y 15, los primeros tienen un coma fláccido y los últimos no presentan alteración alguna de la conciencia.

Partiendo de este puntaje, los pacientes con traumatismos craneoencefálicos se clasifican, según su severidad, de esta forma:

– Traumatismos craneoencefálicos severos: escala de Glasgow para el coma entre 3 puntos y 8 puntos.
– Traumatismos craneoencefálicos moderados: escala de Glasgow para el coma entre 9 puntos y 12 puntos.
– Traumatismos craneoencefálicos ligero: escala de Glasgow para el coma entre 13 puntos y 15 puntos.

Esta forma de evaluar la severidad del traumatismos craneoencefálicos no está exente de críticas, pero desde el punto de vista práctico resulta muy útil por su sencillez y conformidad.

Según el tipo de lesión

– Lesiones de las partes blandas epicraneales: están presentes en prácticamente todos los traumatismos craneoencefálicos y en estos se encuentran áreas de contusión, laceración, hematomas de las partes blandas o heridas.
– Fracturas de cráneo: las fracturas en general son expresión de un traumatismo de gran intensidad, no obstante, es necesario señalar que lo más importante es el grado de repercusión sobre el encéfalo y no la extensión de la fractura. Las fracturas craneales se dividen en:
  - De la bóveda: son las más frecuentes, alrededor del 70 % del total, y pueden ser lineales o deprimidas; cuando uno de los bordes se desplaza hacia abajo, si la depresión es tal que rompe la duramadre, entonces se consideran penetrantes.
    Las lineales sin repercusión neurológica solo requieren observación especializada y se tornan más peligrosas cuando atraviesas los surcos vasculares. Las fracturas deprimidas cerradas, cuyo desplazamiento no excede el grosor del cráneo, no requieren tratamiento quirúrgico en principio, en tanto las abiertas son una urgencia para el neurocirujano.
  - De la base: representan alrededor del 30 % del total, pueden ocupar uno o más de los tres compartimientos de la base, son difíciles de diagnosticar con los rayos X convencionales y requieren entonces de una tomografía axial computarizada con técnica de ventana ósea, por lo que en la práctica se recurre a determinados signos clínicos para hacer el diagnóstico.
    Las fracturas de la fosa anterior se acompañan de equimosis en espejuelos, epistaxis y salida de líquido cefalorraquídeo por las fosas nasales, a veces se dañan los nervios olfatorios, ópticos y la primera rama del trigémino. En las del piso o fosa media es común observar salida de sangre por el oído cuando se perfora la membrana timpánica o hemotímpano si esta se mantiene íntegra; en horas o días posteriores suele aparecer una equimosis a nivel de la mastoides (signo de Battle) y también pueden resultar lesionados el VII y VIII nervios craneales.
    Las fracturas de la fosa posterior se acompañan de daño de los pares craneales bajos (X al XII), cerebelo y tronco cerebral.
    Las de la base que concomitan con salida de líquido cefalorraquídeo deben considerarse complicadas por el gran riesgo de infección del sistema nervioso central.
– Lesiones intracraneales:
  - Lesiones focales: hematoma epidural, subdural e intracraneal.
  - Difusas.

Hematoma epidural

Se denomina así a la colección de sangre entre el endocráneo y la duramadre; están asociados a las fracturas lineales y ocurren por lesión de los vasos meníngeos, sangramiento del hueso en el sitio fracturado o por daño de un seno venoso o vasos del diploe. Son relativamente poco frecuentes, pero deben tenerse siempre en mente, pues constituyen una emergencia neuroquirúrgica, donde los resultados dependen en gran medida del estado neurológico en que sea operado el paciente.

El cuadro clínico del hematoma epidural típico es el de un paciente que al recibir un traumatismos craneoencefálicos pierde el conocimiento por un periodo breve, lo recobra de forma total o parcial (periodo lúcido del hematoma epidural) y comienza a aquejar cefalea que progresa en intensidad, vómitos y fotofobia, para después de una o varias horas caer en un estupor que evoluciona hacia el coma con la presencia de signos focales, habitualmente contralaterales, y parálisis del motor ocular común, por lo general del mismo lado del hematoma, lo que trae como resultado una anisocoria que progresa hacia la midriasis paralítica bilateral si no se actúa con rapidez.

Se encuentra también respiración estertorosa, hipertensión arterial y bradicardia como expresión del aumento de la presión intracraneal. El llamado periodo lúcido es de duración variable, más corto cuanto más rápidamente crezca el hematoma, pero no es patognomónico de esta afección ni está siempre presente.

Frente a todo paciente con fractura de cráneo y degradación de la conciencia, debe sospecharse el hematoma epidural, cuyo tratamiento es siempre quirúrgico. El diagnóstico está basado en la presencia de una línea de fractura y el cuadro clínico descrito, y su confirmación se realiza con una tomografía axial computarizada o una angiografía, en ausencia de esta.

Hematoma subdural

Es la colección de sangre en el espacio subdural, es decir, entre la duramadre y la aracnoides. Son más frecuentes que los epidurales y se encuentran en alrededor del 5 % de todos los traumatismos craneoencefálicos y en el 30 % de los que son severos. Ocurren por la ruptura de venas presentes entre la corteza y los senos de la duramadre, o por lesión de venas corticales en áreas de contusión y laceración cerebral postraumáticas. El daño cerebral es mayor y su pronóstico peor que el del epidural, con una mortalidad de alrededor del 60 %.

La velocidad de crecimiento del hematoma depende del calibre del vaso lesionado y en correspondencia con ese volumen se desarrolla el cuadro clínico. Clásicamente se han dividido en agudos, cuando los síntomas se desarrollan en las primeras 24 h, subagudos cuando aparecen al segundo día y hasta antes del mes (para otros autores es hasta el décimo día) y crónicos cuando se presentan después del mes del traumatismo.

En el hematoma subdural agudo el cuadro clínico se caracteriza por un deterioro progresivo de la conciencia, acompañado de signos deficitarios motores, por lo general contralaterales; suelen presentarse convulsiones y anisocoria. Se localizan con mayor frecuencia contralaterales al sitio del traumatismo, a diferencia del epidural. En el hematoma subdural subagudo, el cuadro clínico comienza con cefalea y los signos se instalan más lentamente.

Los hematomas subdurales crónicos son más comunes en personas con cierto grado de atrofia cerebral, como sucede en los ancianos, epilépticos y alcohólicos. Por lo general el traumatismo no es de gran envergadura y muchos pacientes no lo recuerdan o no existen antecedentes de este; se presenta también de forma espontánea en ancianos con daño arteriosclerótico, consecutivo a algunas enfermedades infecciosas, en pacientes afectadas de eclampsia y en la poliarteritis nodosa.

Después de transcurrido el periodo lúcido, comienzan las manifestaciones clínicas, que son de la índole más variable, por lo que es considerado el gran simulador dentro de las enfermedades neuroquirúrgicas; unas veces se presenta como un síndrome de hipertensión intracraneal, con signos focales o sin estos, otras por cefalea progresiva acompañada o seguida de alteraciones de la conducta, trastornos del lenguaje, o como un accidente vascular encefálico.

Los hematomas subdurales crónicos se localizan habitualmente en la región parietal alta, a diferencia de los agudos, que son más frecuentes en la temporal o temporoparietal y bilaterales hasta en el 25 % de los casos.

El diagnóstico de certeza se realiza con una tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear o, en su defecto, con una angiografía carotídea.

El tratamiento de los hematomas subdurales agudos y subagudos es médico-quirúrgico. Cuando tienen efecto de masa, se evacuan a través de la trepanación del cráneo. Los hematomas subdurales crónicos son tributarios de tratamiento quirúrgico, con resultados más alentadores que los anteriores. Su mortalidad ronda el 15 % y a veces tienen recidivas.

El higroma subdural es la colección de líquido cefalorraquídeo normal o xantocrómico en el espacio subdural, que es causado unas veces por un desgarro de la aracnoides, que crea un mecanismo de válvula, donde el líquido puede salir hacia el espacio subdural pero no regresar, y otras, por un mecanismo de ósmosis. Provoca un cuadro clínico similar al del hematoma subdural, pero su pronóstico generalmente es más favorable.

Hematoma intracerebral

El sangramiento intracerebral postraumático es siempre expresión de un impacto de gran intensidad; en algunos casos se ocurren petequias y microhemorragias localizadas en la corteza o en zonas más profundas con áreas de edema local; laceración del tejido cerebral con edema regional, áreas de isquemia o infarto y hemorragia subaracnoidea; y hasta verdaderos hematomas intracraneales con efecto de masa, por lesión de vasos arteriales o venosos. Los traumatismos craneoencefálicos cerrados son más frecuentes en los lóbulos frontales y temporales y se presentan en menos del 2 % de los casos. Otras veces se asocian a heridas penetrantes con ruptura de la duramadre y laceración cerebral, como ocurre en las heridas por armas blancas o por proyectiles de fuego. El tratamiento de los hematomas intracraneales con efecto de masa es quirúrgico.

Otras lesiones focales

Como resultado de un traumatismo craneoencefálico, aparecen áreas de contusión y edema localizado capaces de provocar un efecto de masa tan importante como para desplazar la línea media y provocar signos focales. Son más frecuentes en los lóbulos frontales y temporales por las características de la base del cráneo en esos sitios; el más típico es el llamado *lóbulo temporal pulposo*. Estas lesiones pueden comportarse igual que los hematomas yuxtadurales.

Lesiones difusas

Adoptan dos formas clínicas:

– Conmoción cerebral. es estudiada junto con los cuadros clínicos de las diferentes lesiones difusas que provocan los traumatismos craneoencefálicos.
– Daño axonal difuso: se incluyen bajo este diagnóstico a todos los pacientes con coma prolongado postraumático, que no tienen lesión focal o isquémica demostrada por tomografía axial computarizada preferiblemente, y que se agrupan en tres categorías:
  - Ligera: es la menos frecuente. Coma de 6 h a 24 h; pasado este tiempo, el paciente obedece órdenes; tiene buen pronóstico.
  - Moderada: se presenta en el 45 % de todos los daño axonal difuso. Coma mayor que 24 h, sin signos de disfunción del tallo cerebral.
  - Severo: representa el 35 % de los daño axonal difuso. Coma profundo por tiempo prolongado, fláccido o con signos de decorticación o de descerebración. Con frecuencia se acompaña de signos de disfunción autonómica, como hipertensión arterial, hiperhidrosis, arritmia respiratoria y bradifigmia o taquifigmia. El pronóstico de estos pacientes es sombrío y los que sobreviven presentan incapacidades severas.

Exploración del paciente con traumatismo craneoencefálico

Al ocurrir un traumatismo craneoencefálico se establecen las llamadas *lesiones de impacto o primarias*, y a continuación se desencadena una serie de eventos que ensombrecen el pronóstico; son las llamadas *lesiones secundarias*: hipoxia, isquemia y aumento de la presión intracraneal, que sí pueden prevenirse en la misma medida en que el médico sea capaz de diagnosticarlas y tratarlas, cuanto más precozmente mejor. Pero el diagnóstico comienza con la anamnesis y el examen físico adecuados, y su objetivo inicial es tratar de precisar si se está en presencia de una lesión focal, que en principio requiere procedimiento quirúrgico, o de una lesión difusa, cuyo tratamiento es médico.

En la anamnesis son imprescindibles el tipo y tiempo transcurrido desde el accidente, edad del paciente, ingestión de alcohol y otras drogas.

Examen general

Debe ir dirigido básicamente a precisar:

– Alteraciones que aceleren la aparición de lesiones secundarias: hipoxia, isquemia y aumento de la presión intracraneal.
– Presencia de lesiones asociadas: raquimedulares, maxilofaciales, toracoabdominales y de los miembros.

Examen neurológico en el cuerpo de guardia:

– Exploración de la conciencia (escala de Glasgow para el coma).
– Reflejos pupilares.
– Evaluación de los movimientos oculares:
  - Reflejos óculo-céfalo-giros.
  - Reflejos óculo-vestibulares.
– Examen de la motilidad:
  - Examen grosero de la sensibilidad.
  - Examen de los reflejos.
  - Presencia de signos irritativos del sistema nervioso central.

La exploración de la conciencia se realiza internacionalmente utilizando la escala de Glasgow para el coma, que brinda una idea aproximada de la capacidad funcional de la corteza cerebral.

La anisocoria en un paciente con alteraciones de la conciencia es un signo precursor de compresión cerebral unilateral y representa una emergencia neuroquirúrgica. La miosis (1 mm a 3 mm) bilateral aparece tempranamente en las hernias encefálicas centrales. Los movimientos conjugados son un índice importante de la integridad funcional de la formación reticular del

tallo. Estos se exploran en los pacientes inconscientes a través de los movimientos óculo-céfalo-giros.

El examen de la motilidad está dirigido fundamentalmente a evaluar la fuerza y la simetría de la respuesta para precisar un defecto motor. La explotación grosera de la sensibilidad permite medir de respuesta del paciente al dolor, pero, además, si existe o no un nivel sensitivo que ayude a buscar una lesión raquimedular

El examen de algunos otros reflejos del tallo cerebral, cutaneomucosos y osteotendinosos, y la aparición de reflejos patológicos resultan de valor localizador; así el signo de Babisnki expresa lesión de la vía piramidal. La existencia de signos irritativos del sistema nervioso central tales como rigidez de nuca, vómitos, agitación sicomotora y convulsiones deben ser tenidos en cuenta en todos los pacientes con traumatismos craneoencefálicos en el cuerpo de guardia, por cuanto ayudan a conformar el diagnóstico y pueden repercutir desfavorablemente en los resultados.

Cuadros clínicos de las lesiones difusas provocadas por los traumatismos craneoencefálicos

Traumatismo craneal simple

Ocurren de muy diversas formas y son los más frecuentes. El paciente no tuvo turbación ni pérdida de la conciencia, está orientado y su examen neurológico es normal; suele presentar lesiones de las partes blandas, con heridas o sin estas, y aquejar dolor en el sitio del traumatismo. Su tratamiento se limita a medidas sintomáticas y no requieren valoración neuroquirúrgica. Está contraindicado el uso de sedantes. Debe aconsejarse siempre observación en el domicilio y recurrir al médico ante la aparición de cefalea de intensidad progresiva, vómitos o cualquier signo neurológico.

Conmoción cerebral

El concepto de conmoción cerebral y sus bases fisiopatológicas es controvertido, pues se define como una alteración transitoria y reversible de la conciencia, que en su forma más ligera se manifiesta por un estado de confusión y desorientación breve, sin amnesia ni inconsciencia; pero en su expresión típica se presenta con una inconsciencia inmediata al traumatismo, supresión de los reflejos e incluso apnea, bradicardia e hipotensión fugaces.

Al recuperar el conocimiento el paciente presenta cefalea, vómitos y amnesia retrógrada, anterógrada, o ambas. La duración de la amnesia es la mayor medida de la intensidad de la conmoción. La duración de la inconsciencia se ha definido de forma arbitraria; para muchos autores no debe exceder de 1 h, otros la aceptan hasta las 6 h. Todos estos elementos deben revertir y el paciente se recupera totalmente antes de las 24 h. La conmoción cerebral no puede tener signos focales, ni secuelas y su sello distintivo es el carácter transitorio y reversible; requiere observación médica por un periodo no inferior a 24 h y su tratamiento se basa en medidas sintomáticas y reposo. Su pronóstico es favorable.

Contusión cerebral

Se trata de un cuadro postraumático de envergadura, con lesión anatómica demostrable capaz de provocar una alteración prolongada de la conciencia y signos deficitarios o irritativos del sistema nervioso central. La frecuencia de su diagnóstico ha aumentado con el advenimiento de la tomografía axial computarizada; se localizan más en los lóbulos frontales y temporales, dadas las características de la base del cráneo a estos niveles, y varía desde un foco pequeño de petequias y microhemorragias con edema local, hasta una extensa área de laceración y necrosis; de manera habitual acompaña a los hematomas subdurales e intracerebrales, y a la hemorragia subaracnoidea.

El cuadro clínico de la contusión es estable, a diferencia del de la conmoción; en ocasiones el coma se prolonga por días o semanas, habitualmente deja secuelas y su pronóstico es sombrío.

El tratamiento de la contusión cerebral es competencia del intensivista y el neurocirujano.

Compresión cerebral

Es el cuadro clínico resultante de la pérdida de la correlación entre la capacidad del cráneo y su contenido, más allá de las posibilidades amortiguadoras de sus elementos materiales: encéfalo, sangre y líquido cefalorraquídeo, que se manifiesta como un síndrome de hipertensión intracraneal postraumático. Sus causas más frecuentes son edema cerebral, aumento del volumen sanguíneo cerebral, hematomas intracraneales, hidrocefalia postraumática y el neumoencefálo a tensión.

Se caracteriza clínicamente por cefalea que va en aumento, vómitos, deterioro progresivo de la conciencia, signos deficitarios cada vez más intensos y bradicardia, hipertensión arterial y alteraciones del ritmo respiratorio.

La compresión cerebral puede ser central o unilateral, en esta última aparece con mayor frecuencia la anisocoria y los defectos motores de un hemicuerpo

Contusión cerebelosa

Es más frecuente en pacientes con traumatismos occipitales. Se caracteriza por manifestaciones cerebelosas uni o bilaterales: las más relevantes son la ataxia y la hipotonía, acompañadas de cefalea suboccipital.

Complicaciones de los traumatismos craneoencefálicos

1. Intracraneales:
   a) Tempranas (primer mes):
      – Hipoxia cerebral.
      – Isquemia cerebral.
      – Edema cerebral.
      – Hematomas intracraneales.
      – hemorragia subaracnoidea postraumática.
      – Alteraciones metabólicas.
      – Hidrocefalia externa.
      – Convulsiones.
      – Neumoencéfalo postraumático.
      – Meningoencefalitis.
      – Sangramiento digestivo.
      – Vasoespasmo, isquemia o infarto cerebral.
      – Sepsis respiratoria.
   b) Tardías:
      – Hematoma subdural crónico.
      – Hidrocefalia interna.
      – Síndrome vestibular postraumático.
      – Síndrome poscontusional.
      – Disritmia cerebral paroxística postraumatismo.
      – Osteomielitis.
      – Sicosis postraumática.
      – Fístula de líquido cefalorraquídeo.
2. Extracraneales:
   a) Distress respiratorio.
   b) Tromboembolismo pulmonar.
   c) Tromboembolismo grasoso.
   d) Sepsis respiratoria.
   e) Sepsis urogenital.
   f) Escara de decúbito.
   g) Desnutrición.
   h) Sangramiento digestivo alto.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Conducta que se debe seguir frente a un paciente con traumatismos craneoencefálicos en el cuerpo de guardia

El médico de guardia debe ser capaz de diferenciar dos grandes categorías:

– Pacientes con traumatismo craneal simple o con conmoción cerebral ligera: ninguno de los dos necesita atención especializada.
– Paciente con traumatismos craneoencefálicos con sospecha de fractura o alguno de los cuadros clínicos ya descritos, que requieren tratamiento especializado.

Frente a los pacientes con traumatismos craneoencefálicos y alteraciones de la conciencia, antes de remitirlos

Debe cumplirse:

– Inmovilización de la columna.
– Garantizar la función respiratoria para prevenir la hipoxia.
– Garantizar la estabilidad hemodinámica para:
  • Prevenir la isquemia.
  • Yugular las hemorragias.
  • Reponer volumen.
– Prevenir el aumento de la presión intracraneal con:
  • Manitol, 1 g/kg a 2 g/kg de peso por vía intravenosa.
  • Furosemida: más menos 0,3 /kg de peso por vía intravenosa.
– Asegurar el equilibrio hidroelectrolítico.

Lo que no se debe hacer ante un paciente con un traumatismos craneoencefálicos:

– La punción lumbar está contraindicada.
– No se deben utilizar sedantes.
– No utilizar soluciones con dextrosa en el periodo de ventana terapéutica.
– No se debe remitir un paciente con alteraciones cardiorrespiratorias.

El uso de los esteroides en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico ha perdido progresivamente sus defensores. Su utilidad en estos momentos es incierta.

Los anticonvulsivantes con fines profilácticos son cada vez menos defendidos en la actualidad, la mayoría de los autores los emplean en las lesiones abiertas con exposición o salida de masa encefálica o si el paciente tuvo convulsiones.

Traumatismos raquimedurales

El examen inicial en el traumatismo raquimedular está dirigido a la detección del sitio probable de lesiones vertebrales, ligamentosas y del daño neurológico, para con esto lograr una inmovilización efectiva y prevenir las complicaciones.

La incidencia de los traumatismos raquimedulares severos (paraplejía y cuadriplejía) es de 10 a 50 casos por millón de habitantes por año. Su morbilidad es incluso superior a la del traumatismo craneoencefálico.

La región cervical baja (C4 a C7) y la unión dorsolumbar (D11 y L1) son los sitios más frecuentemente afectados, con un franco predominio en los pacientes mayores de 30 años. Los accidentes automovilísticos de motocicletas, bicicletas, los lanzamientos en aguas de bajo fondo y los traumatismos en algunos deportes son sus causas más comunes.

De forma aproximada el 50 % en los pacientes con paraplejía o cuadriplejía, tienen al momento de su ingreso otras lesiones asociadas del cráneo, tórax, abdomen, pelvis ósea o algunas de las extremidades, que es necesario evaluar y tratar adecuadamente, pues estas asociaciones ensombrecen el pronóstico.

La mortalidad en los traumatismos raquimedulares depende del nivel y la severidad de la lesión, la existencia de lesiones asociadas, la edad y la presencia de otras enfermedades previas al traumatismo. En sentido general, mientras más alto es el nivel de la lesión mayor es la morbimortalidad. Las principales causas de muerte temprana en estos pacientes son el embolismo pulmonar, insuficiencia respiratoria, paro cardiorrespiratorio por edema medular ascendente y su combinación con traumatismos craneoencefálicos severos o lesiones múltiples en otros sitios del organismo.

Al ocurrir el accidente se provocan las llamadas lesiones primarias: fracturas, luxaciones y lesiones ligamentosas, que pueden acompañarse de un daño variable en intensidad sobre la médula y sus raíces, pero si no se actúa adecuada y rápidamente, y además concomitan lesiones en otro sitio, entonces se acelera la aparición de las secundarias: hipoxia, isquemia, infarto y edema, que agravan de forma significativa el pronóstico. Estas lesiones se desarrollan en la médula fundamentalmente en las primeras 3 h, por eso la importancia de actuar con rapidez.

Concepto

Los traumatismos raquimedulares son las alteraciones que sufren las vértebras, sus ligamentos, la médula, las raíces y sus cubiertas meníngeas por la acción de un agente vulnerante.

Lesiones en los traumatismos raquimedulares

Columna vertebral

Son más frecuentes en la columna cervical baja y la unión dorsolumbar, e incluyen una extensa variedad de lesiones: fracturas y luxaciones del cuerpo vertebral, pedículos, láminas y apófisis espinosas, así como también disrupción de ligamentos y prolapso del disco intervertebral. Entre las causas más importantes de estas alteraciones se encuentran la hiperflexión, hiperextensión, la combinación de ambos mecanismos, conocida como *whiplash* (latigazo); la compresión axial sobre el cuerpo vertebral y otros mecanismos de rotación o lateralización extrema por lesiones de la unión cráneocervical, que con gran frecuencia provocan la muerte inmediata.

Meninges

El daño de las envolturas meníngeas del raquis suele dar lugar a colecciones de sangre epidurales, subdurales, o retención de líquido cefalorraquídeo por lesión de la aracnoides, de forma parecida a lo que sucede en el compartimiento intracraneal. Se considera un traumatismo raquimedular penetrante cuando hay continuidad entre la laceración de las partes blandas y la rotura de la duramadre, que es indicación de tratamiento quirúrgico de urgencia.

Médula y raíces

El trastorno neurológico de los traumatismos raquimedulares es expresión del daño de la médula espinal, la cola de caballo o de cualquiera de sus raíces; puede ser transitorio y reversible como resultado del "*shock* espinal", o permanente como expresión de daño estructural, ya sea por las lesiones primarias: estiramiento, compresión por un fragmento óseo, prolapso discal, hemorragias, o secundarias a la hipoxia, isquemia, edema, trastornos de la microcirculación, hematomielia, entre otras.

Examen neurológico de los traumatismos raquimedulares en el cuerpo de guardia

Este examen inicial contempla:

– Anamnesis:
  • Precisar el mecanismo del traumatismo.

- Averiguar el tiempo transcurrido desde el momento del impacto.
- Inquirir sobre síntomas y signos precisando su curso evolutivo (está igual, mejor o peor).

– Exploración física:
  - Determinar el estado de las funciones respiratorias y cardiovasculares.
  - Determinar el nivel sensitivo.
  - Describir las características del defecto motor.
  - Precisar las alteraciones en el control de los esfínteres.
  - Examinar los reflejos osteotendinosos y cutáneomucosos.
  - Determinar la presencia de priapismo y de signo de Babinski.
– Es necesario insistir en:
  - Frente a todo paciente inconsciente hay que tener en mente la posibilidad de una lesión cervical y, por tanto, el primer paso es inmovilizar la columna cervical.
  - El garantizar una buena ventilación y estabilidad hemodinámica previene o retarda las lesiones secundarias.
  - La presencia de respiración diafragmática en un politraumatizado fláccido es signo de lesión de la columna cervical baja.
  - El priapismo y el signo de Babinski ocurren en el traumatismo raquimedular por liberación medular, y por esto expresan una lesión grave y de mal pronóstico.

Cuadro clínico de los traumatismos raquimedulares

Traumatismo raquídeo simple

Paciente que después de un traumatismo aqueja dolor en el sitio del impacto, que quizás presente contractura muscular paravertebral antálgica, pero no tiene manifestaciones de déficit motor ni de alteración de los esfínteres, y en el examen con los rayos X no se aprecian lesiones óseas. Estos pacientes no requieren atención especializada y su tratamiento se limita a medidas analgésicas y observación domiciliaria; el reposo depende de la intensidad del dolor y de la labor que realiza.

Fractura vertebral sin compromiso neurológico

Clínicamente se presenta con un cuadro similar al anterior, donde el dolor es severo, pero su examen neurológico es normal. El diagnóstico se hace por los rayos X y el tratamiento de estos pacientes es competencia del ortopédico.

Conmoción medular

Es la alteración parcial o total de las funciones medulares, que aparece inmediatamente después del traumatismo acompañada de dolor, cuyos signos comienzan a regresar de forma temprana y que desaparecen de manera total antes de 24 h. Su mecanismo de ocurrencia más frecuente es la combinación de hiperextensión seguida de hiperflexión (*whiplash*) y no deja secuelas.

Por la importancia de las lesiones medulares, todo paciente con traumatismo raquimedular con signos neurológicos debe recibir tratamiento precoz y el diagnóstico de conmoción medular se hace retrospectivamente.

Contusión medular

Bajo este concepto se agrupan una variedad de cuadros clínicos que dependen del nivel de la lesión, caracterizados por signos deficitarios motores, sensitivos, alteraciones de los reflejos, trastornos en el control de los esfínteres, entre otros, que no han desaparecido en las primeras 24 h, que tienen un carácter estacionario por un periodo de días, semanas o meses y que dejan al final secuelas de mayor o menor envergadura.

Las lesiones de la columna cervical dan lugar a signos deficitarios de las cuatro extremidades; las de la columna dorsal a paraparesias o paraplejías; las del extremo distal de la médula se sitúa a nivel de L1 y L2 y ocasionan un síndrome del cono medular; y las lesiones por debajo de L2 provocan un síndrome de la "cola de caballo".

El traumatismo puede comprometer alguno de los cordones en particular, la mitad o la totalidad de la médula, en este caso ocurren cuadros clínicos particulares llamados *síndromes*.

Síndrome cordonal anterior

Ocurre por daño de la porción ventral de la médula y se comprometen fundamentalmente la vía corticoespinal motora y los haces espinotalámicos (temperatura y dolor), lo que da lugar a una paresia o parálisis fláccida con pérdida parcial o total de la sensibilidad termoalgésica y preservación de la táctil específica y propioceptiva. De forma usual ocurre por hiperflexión de la columna, y en ocasiones se asocia a un prolapso del disco intervertebral.

Síndrome cordonal central

Se distingue por un defecto motor más importante en las extremidades superiores que en las inferiores; la toma en los miembros superiores es a predominio distal y se acompaña de disfunción cervical y de un grado variable de pérdida de la sensibilidad por debajo del nivel de lesión. Ocurre habitualmente por un mecanismo de hiperextensión y es más frecuente en adultos mayores de 50 años, con cambios degenerativos de la columna cervical.

Síndrome cordonal posterior

Se caracteriza por la pérdida de la sensibilidad propioceptiva por debajo del nivel de lesión; resulta raro en la práctica y está asociado a traumatismos por extensión forzada de la columna.

Síndrome de hemisección medular (síndrome de Brown-Séquard)

Es el conjunto de fenómenos que ocurren por la sección transversal de la mitad de la médula, ya sea por traumatismo u otro proceso patológico. En su forma pura no es realmente frecuente y se caracteriza por:

– En el lado de la lesión:
  - Parálisis motora ipsilateral: ocurre por lesión del haz piramidal, que ya se había decusado en la unión bulboprotuberancial; de forma inicial es fláccida con abolición de los reflejos osteotendinosos y pasado el periodo de *shock* espinal se torna espástica (hipertonía más hiperreflexia), con reflejo plantar habitualmente en extensión.
  - Parálisis vasomotora: es el resultado de la lesión de las vías vasoconstrictoras del cordón lateral homolateral. Al inicio la piel está enrojecida y más caliente que en el lado sano, para luego pasar a un estado de frialdad y acrocianosis con edemas maleolares.
  - Pérdida de la sensiblidad propioceptiva (vibración, presión, noción de posición): es el resultado de la lesión del cordón posterior.
  - Hiperestesia táctil transitoria en el lado de la parálisis: tiene una fisiopatología más oscura. De todas formas, el hecho de que la sensibilidad táctil epicrítica viaja por el cordón posterior ipsilateral y la táctil protopática lo hace en el haz espinotalámico anterior contralateral, explica que este tipo de sensibilidad sea la menos afectada.
– En el lado contrario de la lesión: pérdida de la sensibilidad superficial, fundamentalmente la dolorosa y la térmica, por lesión del haz espinotalámico lateral. La sensibilidad táctil es la menos dañada, pues el haz espinotalámico ventral (sensibilidad protopática) está afectado, pero la sensibilidad táctil

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

específica (cordón posterior), transcurre, a diferencia de las anteriores, por el mismo lado, es decir, el no lesionado.

Síndrome de sección medular completa (síndrome de Bastián)

En los traumatismos raquimedulares severos puede presentarse la interrupción fisiológica o anatómica de todas las funciones medulares, como resultado de la compresión por fragmentos óseos, prolapso del disco intervertebral, sangramiento intramedular o isquemia. El cuadro clínico resultante evoluciona en dos etapas:

- Etapa inicial: se caracteriza por un *shock* espinal, con defecto motor fláccido, anestesia total por debajo del sitio de la lesión y abolición de los reflejos osteotendinosos y cutáneomucosos. El reflejo cutáneoplantar habitualmente está ausente, pero a veces existe una respuesta paradójica en flexión lenta. Ocurren alteraciones del control esfinteriano: incontinencia fecal y retención urinaria. Los trastornos tróficos son muy acentuados y ocasionan la aparición temprana de escaras por decúbito. Los trastornos vasomotores y simpáticos dan lugar a la pérdida del reflejo de piloerección y de la sudoración en los segmentos afectados.
  Cuando la sección ocurre en la columna cervical alta (C1 a C4), provoca paro respiratorio al comprometer el origen de los nervios frénicos (C4). Si ocurre en la columna cervical baja, la parálisis de los nervios intercostales da lugar a una respiración diafragmática; en estos pacientes se observa a veces una hipotensión arterial severa o *shock*, con bradicardia por pérdida de los estímulos simpáticos al corazón.
- Etapa tardía o de liberación medular: reaparecen los reflejos segmentarios e intersegmentarios por debajo del sitio lesionado, lo que da lugar al llamado "automatismo medular": espasticidad (hipertonía más hiperreflexia) de los miembros afectados, los reflejos cutáneomucosos por lo común reaparecen, aunque no todos; el cutáneo plantar ocurre en extensión (signo de Babinski), se presentan reflejos de defensa o automatismo medular: reflejo de triple flexión, reflejo en masa, clonus, entre otros.

Tras la etapa de retención vesical y micción por rebosamiento, tiene lugar el automatismo vesical: el paciente orina sin percatarse, pues al aumentar la presión intravesical por la orina, se abren los esfínteres vesicales. El esfínter rectal recupera de manera parcial su tono y habitualmente el paciente está constipado y la evacuación ocurre de forma inconsciente.

La anhidrosis persiste o da paso al sudor espinal. Si se recupera la función de los centros de la secreción sudoral, reaparece el reflejo pilomotor. Los trastornos vasomotores y el trofismo mejoran. Generalmente transcurren de dos a cinco meses para la aparición de la segunda etapa.

Síndrome del epicono

Los traumatismos de la columna vertebral a nivel de la unión toracolumbar dañan la médula lumbar en sus últimos segmentos, como consecuencia de la diferencia de longitud entre el raquis y esta. El epicono medular está formado por los segmentos L5, S1 y S2; sus lesiones provocan anestesia del escroto, pene y parte de los glúteos, y desde allí desciende en forma de una banda metamérica por la cara posterior de los muslos, posteroexterna de las piernas y se extiende por todas las regiones plantares. Los reflejos rotulianos y cremasterianos no se afectan, en tanto el aquiliano y el plantar están abolidos. La parálisis afecta fundamentalmente los músculos peroneos y los del pie.

Síndrome del cono medular

Los traumatismos a nivel de la primera vértebra lumbar pueden dañar el cono terminal formado por los segmentos medulares de S2 a S5. Las lesiones del cono provocan anestesia en el pene, escroto, grandes labios, vulva y parte posterior de las nalgas, desciende por la cara interna de los muslos en forma de triángulo con vértice próximo a la cara interna de la rodilla y base hacia arriba; esta distribución es conocida como "anestesia en silla de montar".

Por otro lado, la ubicación de centros esfinterianos importantes en esta región, da lugar a una incontinencia vesical y rectal con anestesia y abolición de la erección y eyaculación; los reflejos plantar y anales están abolidos.

Síndrome de la cola de caballo

Cuando los traumatismos afectan el raquis por debajo de L1 no dañan la médula, que ya terminó en la cara posterior de esta vértebra, pero sí a las raíces, a todas o a algunas procedentes de los segmentos medulares desde L2 a S5, que aún no han abandonado el raquis. Este conjunto es conocido con el nombre de la "cola de caballo", y como se comprende, las lesiones a este nivel comprometen diferentes raíces unilateral o bilateralmente, y dan lugar a un cuadro muy pleomórfico.

En su forma más típica se presenta como una parálisis fláccida, con amiotrofia precoz, hipotonía, abolición de los reflejos rotuliano y aquiliano, incontinencia o retención de los esfínteres vesical y rectal, abolición de la erección y anestesia de distribución radicular; además, dolores urentes (anestesia dolorosa), que habitualmente respetan la sensibilidad testicular.

Síndrome de contusión radicular

Se caracteriza por síntomas y signos de distribución metamérica en correspondencia con el segmento lesionado y con mayor frecuencia se debe a lesión de los pedículos vertebrales. En este se encuentran signos irritativos, como dolor y parestesias en el territorio de las raíces afectadas, y signos deficitarios, como parálisis fláccida y arreflexia osteotendinosa, alteraciones de grado variable de la sensibilidad en el dermatoma correspondiente y atrofia muscular precoz.

Compresión medular

El diagnóstico de compresión medular es evolutivo. Se trata de un paciente con un cuadro de contusión medular, en el que pasado un intervalo de tiempo los síntomas y signos comienzan a empeorar; el más común es la elevación del nivel de anestesia, por edema medular y el empeoramiento del defecto motor. Una causa frecuente de esta situación es la movilización y transporte inadecuado de los pacientes con traumatismos raquimedulares; otras veces ocurre por la aparición de las lesiones secundarias como consecuencia de no haber asegurado las funciones cardiorrespiratorias; el desarrollo de hematomas epidurales o subdurales provocan también un síndrome medular compresivo, pero en realidad son poco frecuentes.

Exámenes complementarios

- Radiografía simple: tiene gran valor para el diagnóstico de las lesiones óseas.
- Resonancia magnética nuclear: es en la actualidad el medio diagnóstico por excelencia para las lesiones intrarraquídeas.
- Tomografía axial computarizada: tiene una elevada posibilidad de precisar las lesiones, fundamentalmente óseas.
- Mielografía: resulta muy útil en ausencia de las tecnologías de punta, para localizar el sitio de la lesión.
- Punción lumbar con manometría y pruebas dinámicas: aporta elementos sobre el carácter del líquido cefalorraquídeo y permite establecer la presencia de bloqueos en la circulación del líquido, pero en estos casos de traumatismos raquimedulares debe ser realizada por personal especializado, dados los riesgos que implican la movilización de estos pacientes.

Complicaciones de los traumatismos raquimedulares

Tempranas

- *Shock* neurogénico: en las lesiones cervicales, la interrupción brusca de la actividad simpática da lugar a una vasodilatación periférica con hipotensión arterial y, a la vez, la pérdida del impulso simpático sobre el miocardio provoca bradicardia, que redunda en una hipoperfusión de la médula.
- Edema medular ascendente.
- Embolismo pulmonar.
- Fallo cardiorrespiratorio.
- Insuficiencia respiratoria.

Tardías

- Sepsis respiratorias y urogenitales.
- Escaras de decúbito.
- Anquilosis de las articulaciones.
- Trombosis venosas en los miembros inferiores.
- Mielopatía postraumática.
- Quistes intramedulares.

Función del internista ante un paciente con un traumatismo raquimedular en el cuerpo de guardia

- Recordar que todo paciente inconsciente puede tener un traumatismo raquimedular; por esto la inmovilización de la columna cervical (si no se hizo en el sitio donde ocurrió el accidente) es el primer paso y la movilización del paciente en el cuerpo de guardia debe ser muy cuidadosa.
- Garantizar una ventilación pulmonar adecuada.
- Lograr la estabilidad hemodinámica.
- Realizar un buen examen neurológico para tratar de precisar el nivel de la lesión.
- Administrar:
  - Manitol al 20 %: algunos autores utilizan dosis de 1 g/kg a 2 g/kg de peso, otros proponen 0,25 g/kg de peso.
  - Furosemida, 0,3 mg/kg a 0,6 mg/kg por vía intravenosa.
  - Esteroides: no hay criterio unánime, pero la mayoría no les conceden valor. De utilizarlos, preferir metilprednisolona o en su defecto dexametasona, 20 mg por vía intravenosa en el cuerpo de guardia.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

108

Mielopatía transversa aguda y subaguda

La mayoría de las enfermedades agudas y subagudas de la médula que lesionan un segmento transversal de esta, ocurren en el contexto de una parálisis motora aguda, circunstancia que puede suceder en el hogar del paciente, en el consultorio o el policlínico o en las salas de emergencia de los centros hospitalarios, lo que constituye una urgencia neurológica, que concierne a cualquier profesional médico y no solo al internista o al neurólogo, pues una intervención terapéutica temprana puede mejorar el pronóstico y disminuir las secuelas tardías. Esta mielopatía afecta uno o varios segmentos medulares contiguos.

Si bien fueron descritos casos severos de mielitis aguda, tan temprano como en 1882, no fue hasta 1948 que el doctor Suchett Kaye, un neurólogo inglés, usó por primera vez el término de mielitis trasversa aguda en casos con clínica de paraparesia rápidamente progresiva, con nivel sensitivo dorsal, relacionado con complicaciones posinfecciosas. Sin embargo no es hasta el 2002 que se establecen los criterios definitivos por un grupo de consenso (*The International Transverse Myelitis Consortium Working Group*).

Mielitis

Concepto

La mielitis se define como un proceso inflamatorio de la médula espinal, que usualmente afecta tanto a la sustancia blanca como a la gris y que por lo general tiene una extensión limitada y representan a un grupo heterogéneo de procesos causantes de daño agudo de la médula espinal, con disfunción motora, sensitiva y autonómica.

Se le llama mielitis transversa más por las manifestaciones clínicas que provoca la afectación de todos los cordones de la médula según el nivel lesional, y no porque la lesión inflamatoria medular se extienda longitudinalmente o no.

Etiología

Desde el punto de vista etiológico, la mielitis se ubica en dos grandes grupos:

– Primaria o idiopática.
– Secundaria:
  - Viral: herpes zóster, coxsackie, sarampión, parotiditis, varicela y rabia. Otros virus: Epstein-Barr virus, citomegalovirus, micoplasma y virus de la inmunodeficiencia humana.
  - Bacteriana piógena, por invasión medular directa o por propagación de un foco séptico cercano.
  - Tuberculosa.
  - Como manifestación de una sífilis meníngo vascular.
  - Otras: vascular: aneurisma disecante de la aorta, oclusión de la arteria espinal anterior, malformación arteriovenosa y hemorragia epidural por trastornos hemorrágicos, aunque provocan manifestaciones clínicas similar a la mielitis, no son de etología inflamatoria.

Estudios recientes tienden a considerar también a la mielitis transversa aguda como una infección ligada a fenómenos inmunológicos, por el hecho de que el agente infeccioso no ha podido ser aislado en el sistema nervioso, lo que sugiere que esta afección es el resultado de una respuesta autoinmune, donde la infección es el "disparador", y no de una infección directa de la médula. En este contexto fueron observados cuatro casos con mielitis trasversa posdengue confirmado por estudios virológicos.

Por otra parte, algunos casos de esclerosis múltiple se presentan inicialmente como una mielitis trasversa aguda, que no está asociada con un antecedente de infección o vacunación.

Está descrita la mielitis transversa asociada a otras enfermedades en las que en su etiología existen mecanismos autoinmunes, tales como la neuromielitis óptica de Devic, la encefalomielitis diseminada aguda, que son enfermedades desmielinizantes diferentes a la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso diseminado, el síndrome antifosfolipidico y otras enfermedades del colágeno.

También se ha observado mielitis transversa asociada al síndrome de Sjögren, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis y a manifestaciones paraneoplásicas de cáncer, principalmente de pulmón.

La mielitis observada en ciertos casos de schistosomiasis se cita como ejemplo de mielitis parasitaria; se describe como una mielitis intensamente inflamatoria y granulomatosa, debido a una respuesta local a las enzimas hísticas digestivas provocadas por los huevos del parásito.

También se ha descrito una mielitis asociada al sida. Es una degeneración vacuolar de la sustancia blanca que afecta principalmente a los cordones posteriores y laterales y en menor medida a los anteriores. No hay evidencia de invasión directa del virus de inmunodeficiencia humana. También se ha descrito mielopatía asociada a toxoplasmosis y linfoma, entre otros.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependen del nivel y de la extensión de la lesión y menos de la causa o etiología. Así, el primer paso es responder dónde está la localización topográfica de la lesión, según la constelación de déficits neurológicos que

PRIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

manifieste el paciente. El siguiente paso es determinar la causa, que se basa en otros criterios como las manifestaciones no neurológicas acompañantes, la evolución temporal y las pruebas complementarias.

La mielitis trasversa aguda puede afectar a cualquier persona independientemente de predisposición familiar, raza, sexo o edad. El comienzo es agudo y puede estar precedido durante varios días por un antecedente no específico infeccioso como fiebre, náuseas o dolor muscular en las tres semanas previas al inicio. A estos síntomas sigue una parálisis de intensidad variable por debajo de la lesión, generalmente una paraplejía con todos los atributos de la parálisis fláccida medular, simétrica, de más de 4 h y menos de cuatro semanas de progresión, con afectación del sistema motor, sensitivo y autonómico a la altura de la inflamación medular. La debilidad muscular, casi siempre predomina en los miembros inferiores, y se asocia sensación de faja apretada o dolor, cuando la localización de la lesión es dorso lumbar.

Los elementos del examen físico más sobresalientes son:

- Disminución o abolición de los reflejos osteotendinosos y cutáneo mucosos, principalmente los cutáneo abdominales y el cutáneo plantar se hace extensor con el síndrome de Babinski o sucedáneos desde el inicio.
- Pérdida de todas las modalidades de la sensibilidad, con nivel de anestesia, cuyo límite superior se corresponde con el segmento lesionado.
- Trastornos esfinterianos.
- Dolor espontáneo a la percusión en el nivel vertebral del lugar de la afectación.

Los criterios diagnósticos de mielitis transversa definidos actualmente son:

- Disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a médula espinal.
- Signos bilaterales u otros síntomas.
- Nivel sensitivo bien definido.
- Inflamación definida por pleocitosis del líquido cefalorraquídeo o síntesis intratecal de IgG o captación de gadolino en la resonancia magnética nuclear.
- Progresión de los síntomas motores entre 4 h y cuatro semanas.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

El diagnóstico positivo se basa en las manifestaciones clínicas.

El líquido cefalorraquídeo puede ser normal, lo que no excluye el diagnóstico. El hallazgo más característico del líquido cefalorraquídeo en la mielitis trasversa aguda es un aumento de las células y las proteínas, con una maniobra de Queckenstedt normal. Cuando la electroforesis del líquido cefalorraquídeo muestra una banda oligoclonal, este hallazgo es índice de una futura evolución hacia la esclerosis múltiple, aunque no es patognomónico de esta.

Clásicamente la radiografía simple y la mielografía son las técnicas de imagen para el estudio de la patología medular, superadas por la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, que es la única técnica de imagen que permite una visualización directa de la médula, no es cruenta, tiene una excelente capacidad de resolución y proporciona un exquisito detalle anatómico del cordón medular en toda su longitud en cualquier plano del espacio.

Actualmente la resonancia magnética nuclear es la prueba de oro de elección para el diagnóstico de la mielitis trasversa aguda, pues permite observar la inflamación de la médula y áreas difusas multifocales, que se observan isointensas o hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recover*), y también en algunos casos el uso de contraste deja ver el realce difuso periférico o nodular como muestra de la disrupción de la barrera hematoencefálica asociada a inflamación perivenosa.

La resonancia magnética nuclear también permite precisar si la mielitis trasversa aguda representa un ataque inicial de una esclerosis múltiple.

La tomografía axial computarizada no tiene mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica que la resonancia magnética nuclear, pues es más útil para el estudio de la columna vertebral y no permite visualizar de forma adecuada la médula espinal.

Se utilizan también los potenciales evocados multimodales para determinar lesiones subclínicas a otro nivel del neuroeje o para determinar pronóstico cuando se indique el tratamiento rehabilitador.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se hace con todas las enfermedad que provocan una paraplejía fláccida con las características descritas, que son causa de parálisis motora aguda, y con otras afectaciones del sistema nervioso central, como el infarto doble del territorio de la arteria cerebral anterior, con trastornos esfinterianos, pero que provoca otros elementos clínicos como parte del síndrome frontal, el infarto espinal anterior, que respeta los cordones posteriores de la medula espinal, por lo que no afecta la sensibilidad propioceptiva, el infarto medular por oclusión aguda a nivel de las bifurcación arterias iliacas, provocando mielomalacia, como parte del síndrome de Leriche, lo que requiere de examen de los pulsos en miembros inferiores, además del examen neurológico.

También hay que hacerlo con otras causas de parálisis motora aguda con topografía del asta anterior de la médula como la poliomielitis, el síndrome pospolio, estas son asimétricas, con atrofia precoz, y con topografía de nervio periférico como el síndrome de Guillain-Barré, la neuropatía del paciente crítico, la porfiria aguda intermitente y algunas intoxicaciones, entre otras, pero estas no tienen nivel sensitivo medular, trastornos esfinterianos ni síntomas de lesión cortico espinal.

Pueden confundirse con el diagnóstico de la mielitis trasversa aguda la miopatía del paciente crítico, la parálisis periódicas y la rabdomiolisis, las que causan debilidad muscular aguda simétrica.

Se han observado varios pacientes con clínica medular aguda como resultado de una metástasis vertebro medular de diferentes orígenes.

En ocasiones resulta bastante difícil establecerlo con el absceso espinal epidural, que evoluciona también con lesiones medulares transversas de evolución rápida, dolor espinal y fiebre.

Evolución y pronóstico

La evolución de esta enfermedad es habitualmente desfavorable, aunque varía de acuerdo con la localización y el grado de extensión e intensidad del segmento medular afectado. Así, las mielitis en la zona cervical con frecuencia se extienden al bulbo raquídeo, por lo que comportan muy mal pronóstico; son las que mayores trastornos autonómicos, intestinales y urinarios producen. La sepsis respiratoria, las úlceras de decúbito y las infecciones urinarias ensombrecen más aún la evolución del paciente.

Tratamiento

Cuando se conoce la causa de la mielitis, debe hacerse tratamiento oportuno, aunque generalmente los resultados son poco alentadores

La sospecha o la certidumbre de una infección bacteriana posibilita el uso racional de antibióticos.

Si hay evidencias de un origen tuberculoso, se indica tratamiento antibacilar, al que pueden asociarse los corticosteroides. Estos también se recomiendan en los cuadros virales y en los

que la causa no ha podido ser demostrada, siempre que no existan contraindicaciones formales para su uso. Los resultados son poco alentadores.

En la actualidad se recomienda y es lo está protocolizado, el tratamiento inicial con pulsos esteroideos a base de metilprednisolona de 500 mg, administrar 1 g/día por día intravenosa, de tres a cinco días, seguido por prednisona oral a 1 mg/kg a mantener de acuerdo con la mejoría clínica, ocupa lugar destacado en la terapéutica del paciente con mielitis el tratamiento de los trastornos vesicales y rectales. Debe llevarse un control de la defecación y la micción, de manera que se reconozca a tiempo cualquier trastorno de estas funciones. Es casi obligado la cateterización vesical y los lavados con soluciones desinfectantes.

También tiene importancia la prevención de úlceras de decúbito y de las infecciones respiratorias hipostáticas, ya que son complicaciones que llevan al paciente a la muerte.

Se debe comenzar la neurorehabilitacion cuando el paciente este estabilizado o haya cesado el periodo de progresión motor.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

109

Neurosífilis

La sífilis, enfermedad producida por *Treponema pallidum*, ocasiona una serie de alteraciones orgánicas en su etapa tardía (periodo terciario), entre las que se destacan las de los sistemas cardiovascular y nervioso. En este último, la enfermedad sifilítica afecta las meninges y las arterias (meningitis y sífilis meningovascular, respectivamente) y el parénquima nervioso. Entre estas últimas ocupan lugar preponderante por las severas lesiones que ocasionan la parálisis general progresiva y la tabes dorsal.

Concepto

Se denomina neurosífilis a la afectación del sistema nervioso central por *Treponema pallidum*, e incluye tanto las manifestaciones clínicas que de esta se derivan (neurosífilis sintomática) como los casos en los que no se provoca ningún síntoma (neurosífilis asintomática). Aunque con frecuencia tiende a pensarse que estas ocurren únicamente en la fase terciaria (tabes dorsal y parálisis general progresiva), lo cierto es que aparecen manifestaciones neurológicas en cualquier estadio de la enfermedad.

Hasta hace poco más de un siglo, los hospitales dedicados a la atención de pacientes mentales estaban ocupados en su mayor parte por pacientes con síntomas de neurosífilis. Fue a partir del descubrimiento de la penicilina, cuando esta manifestación clínica de la sífilis se fue observando cada vez con menor frecuencia. En los últimos años se asiste a una reaparición de la sífilis unida a la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana, por lo que no tratarla a tiempo puede suponer el desarrollo posterior de una neurosífilis.

El uso de los antibióticos también contribuye al cambio en las formas de presentación de la neurosífilis. Aparecen menos formas parenquimatosas y más meníngeas y meningovasculares crónicas, las dos últimas son de aparición más precoz.

Etiología

Este microorganismo se transmite entre humanos por varias vías:

- Por vía sexual: la más frecuente.
- Por trasfusión de sangre contaminada (excepcional en estos momentos).
- Vía congénita por placenta de madre contaminada (la sífilis congénita es más frecuente intraútero, pero también se puede adquirir en el canal del parto).
- Inoculación accidental: una vez que el treponema ha accedido al huésped, por lo general a través de lesiones cutáneas o mucosas, y tras un periodo de incubación de 10 a 90 días, se desarrolla el complejo primario de la sífilis denominado *chancro primario*, que consiste en una ulceración rojiza de bordes indurados y adenopatías en la zona ganglionar subsidiaria. También desde las primeras horas del contagio puede ocurrir una bacteriemia, muchas veces subclínica o con sintomatología inespecífica. En este estadio, se estima que en el 20 % de los casos ocurre invasión del líquido cefalorraquídeo. Tras curar el chancro, entre seis a 12 semanas, se provoca una diseminación sanguínea del treponema con linfadenopatías y exantema generalizados, es el estadio secundario, el que se resuelve de forma espontánea en cuatro semanas. En esta fase el treponema invade el sistema nervioso hasta en el 70 % de los casos no tratados

Anatomía patológica

La neurosífilis es una superposición de alteraciones meningovasculares parenquimatosas

Todas las formas clínicas tienen la misma base anatomopatológica. Las diferencias vendrán en función de qué estructuras se afecten con más frecuencia. Las lesiones más frecuentes son:

- Endarteritis: en las grandes arterias ocurre la arteritis de Heubner con proliferación fibrótica de la subíntima y reacción inflamatoria parietal en la adventicia. En las arterias de pequeño calibre se observa una proliferación estenosante de la íntima sin reacción inflamatoria.
- Reacción meníngea: existe un engrosamiento meníngeo similar a las meningitis crónicas. Puede atrapar a los pares craneales.
- A nivel parenquimatoso se aprecia desestructuración de la corteza frontal y temporal con importante pérdida de neuronas. Además, aparecen lesiones isquémicas por la endarteritis.

En el caso más específico de la tabes, las meninges están engrosadas en su porción posterior. La médula se observa estrechada y las raíces y los cordones posteriores presentan un color gris. La tinción con el método de la mielina muestra una desmielinización selectiva de los haces de Goll y Burdach, y casi ninguna reacción inflamatoria; con frecuencia solo se afectan segmentos de estos haces (médula lumbar, sacra y cervical). Puede observarse gliosis reaccional. En la gran mayoría de los casos estas alteraciones histopatológicas se observan en los segmentos lumbares

Los nervios ópticos muestran con frecuencia una inflamación intersticial con obliteración vascular y marcada desmielinización. Hay atrofia óptica en el 10 % de los casos. Así mismo se encuentran afectadas las fibras que conducen los impulsos de

la pupila desde el cuerpo geniculado externo hasta el núcleo de Eddinger-Westphal del III par (Schaltem-Brand). Además, se supone que estén lesionados los haces simpáticos dilatadores de la pupila situados muy cerca de las fibras anteriores. Noguchi logró descubrir la presencia de la espiroqueta en el cordón posterior de la médula. Otros autores la han hallado en las meninges.

En los pacientes tabéticos suele verse una aortitis sifilítica con aneurisma del cayado e insuficiencia aórtica.

Cuadro clínico y formas clínicas

Existen diversas formas de presentación clínica, unas muy características como la tabes y otras similares a algunas enfermedades neurológicas (sífilis vascular o meníngea).

Tradicionalmente clasificaba la neurosífilis como un estadio de la enfermedad; sin embargo, teniendo en cuenta que la afectación del sistema nervioso central puede ocurrir en cualquier fase, el *Centers for Disease Control* recomienda clasificar los casos en función de la fase en la que se encuentran, mencionando la presencia de manifestaciones neurológicas. Las formas de presentación suelen dividirse en formas tempranas, entre estas la afectación meníngea y vascular, y formas tardías, donde se incluyen las que tienen afectación del parénquima cerebral (parálisis general progresiva y la tabes dorsal):

- Formas precoces:
  - Asintomática.
  - Meningitis.
  - Meningovascular.
- Formas tardías (parenquimatosa):
  - Tabes dorsal.
  - Parálisis general.
- Otras formas:
  - Goma.
  - Oculares.
  - Amiotrófica.
  - Lesión del VIII par craneal.

Cada una de estas tiene una relación temporal con la primoinfección, de forma que, en función del tiempo transcurrido desde esta, es más frecuente encontrar una u otra (Fig. 109.1). Con mucha frecuencia se encuentran varios de los síndromes clínicos combinados que constituyen formas de presentación complejas y heterogéneas.

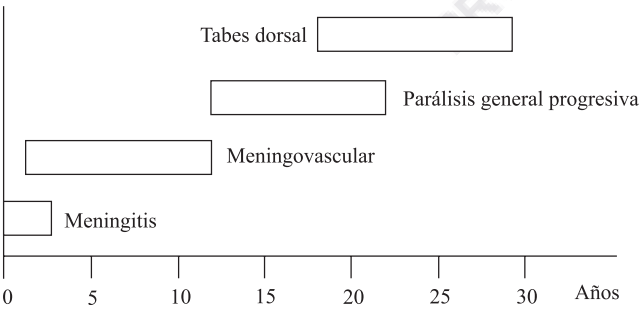


Fig. 109.1. Relación temporal entre los principales síndromes clínicos de la neurosífilis y la infección por *Treponema pallidum*. La fecha del contagio se marca como punto 0.

Se hace una breve reseña de cada una de las formas clínicas con énfasis en la tabes dorsal.

Neurosífilis asintomática

Cerca del 15 % de los pacientes con sífilis primaria y hasta el 40 % de los infectados por *Treponema pallidum* presentan anomalías del líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico se realiza tras una punción lumbar en un paciente con sífilis, y se comprueba que existe una pleocitosis leve con proteinorraquia. El cuadro puede curar espontáneamente, sin bien las anomalías del líquido cefalorraquídeo en pacientes asintomáticos con sífilis suponen un alto riesgo de desarrollar clínica neurológica. De ahí surge la importancia de realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo en los pacientes sifilíticos.

Neurosífilis meníngea

Es la más temprana de las formas clínicas. Ocurre generalmente durante el primer año de la infección y puede asociarse a lesiones cutáneas. Se presenta con cefalea, náuseas y vómitos. Según los síntomas que predominen se distinguen tres variantes:

- Hidrocefalia aguda sifilítica, en la que existe cefalea, náuseas y vómitos, sin signos focales.
- Meningitis aguda de la convexidad, en la que se presentan signos de afectación cortical (crisis convulsivas, déficit focal como hemiplejía o afasia, confusión o delirio).
- Meningitis aguda basal, en la que quedan afectados principalmente los pares craneales (VII y VIII más frecuentemente, seguido del II y los oculomotores). Se ha descrito la encefalitis sifilítica cuando predominan los síntomas encefálicos.

Neurosífilis meningovascular

Es la forma clínica más frecuente (10 % a 12 % en las series antiguas). Habitualmente se combinan la forma vascular con inflamación meníngea. Ocurre entre los primeros meses y los 12 años tras la infección. En más del 50 % de los casos comienza con un periodo prodrómico de semanas o meses de duración, que consiste en cefalea, vértigo, cambios de personalidad, insomnio o crisis.

Posteriormente aparece el cuadro vascular cuya clínica es superponible a la de otros cuadros cerebrovasculares, salvo por la edad de presentación, que suele ser antes de los 50 años. Con más frecuencia queda afectado el territorio de la arteria cerebral media, aunque también es posible en otros territorios vasculares cerebrales o medulares.

De manera anatomopatológica se distinguen dos formas de sífilis meningovascular: la que afecta a vasos grandes y medianos (arteritis de Heubner) y la que afecta a las arteriolas (arteritis de Nissl). En ambos casos existe inicialmente una infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la pared de los vasos. Progresivamente el proceso inflamatorio destruye las fibras elásticas y musculares de la capa media, y al final, si no se impone tratamiento, ocurre una proliferación fibrosa subendotelial que provoca una oclusión irreversible de la luz vascular.

Parálisis general progresiva

En el pasado constituyó una de las causas más frecuentes de ingreso en las instituciones siquiátricas. En la actualidad ha pasado a ser una forma de presentación poco frecuente. Ocurre a los 15 a 20 años tras la primoinfección. El síndrome se instaura de forma insidiosa y comienza frecuentemente con trastornos siquiátricos poco específicos: irritabilidad, dificultad en la concentración, labilidad emocional o ideación delirante. En estas fases el examen neurológico puede ser normal. Más adelante se instaura una demencia franca con temblor y disartria y, en fases finales, se asocian crisis convulsivas, pérdida de fuerza en las extremidades e incontinencia anal y vesical. Constituye una de las causas de las demencias tratables y potencialmente reversibles.

En el estudio macroscópico se observa una atrofia cerebral global con aumento del tamaño de los ventrículos, y el microscópico se caracteriza por una pérdida de neuronas con gliosis. En algunos casos se pueden poner de manifiesto espiroquetas

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

en la corteza cerebral mediante tinciones de plata. Las meninges suelen estar engrosadas con cambios inflamatorios crónicos.

Tabes dorsal

Se denomina tabes dorsal al cuadro clínico resultante de la afectación de las raíces, los ganglios y los cordones posteriores de la médula espinal por la espiroqueta de la sífilis. Es una manifestación tardía de la enfermedad.

Los síntomas comienzan entre cinco y 30 años después de la aparición del chancro, aunque en la mayoría de los casos se inician entre 10 y 20 años más tarde. Raras veces la tabes se presenta como manifestación de una lúes congénita. Es más común en el hombre que en la mujer y afecta de forma mayoritaria a las personas entre 30 y 55 años. Era una manifestación relativamente frecuente de neurosífilis antes de la era antibiótica, actualmente es poco vista en la clínica y la mayoría de los casos se ven asociados al sida.

Resulta excepcional que la espiroqueta de la sífilis se observe en la médula del tabético, por lo que se ha pensado que las manifestaciones de esta enfermedad sean principalmente de orden tóxico degenerativo. Se plantea que la penetración del proceso sifilítico se hace a través del receso del espacio del líquido cefalorraquídeo, que acompaña a las raíces posteriores casi hasta el ganglio raquídeo y desde allí la degeneración se extiende a los cordones posteriores. No existe explicación de por qué las raíces anteriores quedan protegidas.

Se han descrito casos de afectación cordonal sin participación radicular, lo que ha servido para plantear la posibilidad patogénica de una afectación primaria del cordón posterior con toma radicular secundaria. En la actualidad se acepta la lesión inicial de la neurona sensitiva con afectación secundaria de la raíz y del cordón posterior.

Generalmente comienza con dolores constrictivos en "cinturón" a nivel del tronco y dolores fulgurantes, terebrantes o desgarrantes en las extremidades inferiores, de pocos segundos de duración, pero que aniquilan al paciente por su intensidad. Estos dolores no son patognomónicos de la tabes, ya que pueden observarse también en las polineuritis (alcohólica, diabética e infecciosa).

En ocasiones se presentan crisis de dolor epigástrico intenso, con vómitos incoercibles y a veces hematemesis: crisis gástricas de la tabes que tienen lugar de forma inopinada, en plena salud aparente, duran horas y días y desaparecen tan repentinamente como surgieron, para luego reaparecer en la misma forma. El paciente cree andar sobre un piso de algodón, lo que hace su marcha insegura, principalmente en horas de la noche. Le resulta difícil subir y bajar escaleras y con frecuencia refiere parestesias, pinchazos, calambres, entre otros, en diversas partes del cuerpo. Por lo común aqueja disminución progresiva de la visión, que a veces llega hasta la ceguera completa.

Su siquismo es casi siempre normal, sin embargo, en algunos casos hay manifestaciones demenciales similares a las observadas en la parálisis general progresiva, esta asociación constituye la taboparálisis.

Constantemente existen trastornos del vaciamiento vesical por pérdida de la sensación de repleción de la vejiga (micción gota a gota, orina por rebosamiento, vejiga automática, entre otros). La impotencia sexual es precoz y en ocasiones aparecen crisis de priapismo. Puede presentarse espasmo de la glotis.

La marcha es característica, con aumento de la base de sustentación, la mirada fija en el suelo o en los objetos cercanos, apoyado con las manos en las paredes o con bastones, avanzando una pierna hacia adelante de modo impetuoso para dejarla caer pesadamente en un punto no previsto. El signo de Romberg es positivo. Las pruebas talón-rodilla, índice-nariz e índice-índice, originan errores manifiestos de medida cuando el paciente los realiza con los ojos cerrados. Existe gran hipotonía muscular con hiperextensibilidad de las articulaciones y arreflexia osteotendinosa, esta última a nivel de la rodilla constituye el signo de Westphal.

La sensibilidad está marcadamente alterada, en particular la profunda (reconocimiento de las actitudes segmentarias, vibración del diapasón, reconocimiento de cifras y letras dibujadas sobre la piel). Existe una evidente dificultad en la percepción del dolor profundo y en ocasiones hay un retraso de 3 s a 5 s en la percepción del estímulo doloroso. Este retraso es muy evidente en la región hipotenar y en el territorio del trigémino. La ausencia de dolor a la compresión de los testículos constituye el signo de Pitres, y al pellizcamiento del tendón de Aquiles, el signo de Abadie. En cambio, hay zonas en el tronco, por lo general segmentarias, con hipersensibilidad dolorosa, de tal manera que el contacto con un cuerpo frío o metálico provoca dolor.

En la evolución de la tabes aparecen trastornos tróficos, los más importantes son la artropatía tabética y el mal perforante plantar. La primera se presenta con gran frecuencia en la columna lumbar, las rodillas y las caderas, y más raramente en otras articulaciones. Consiste en deformidades articulares, en ocasiones grotescas y monstruosas, por fracturas insensibles y yuxtarticulares y neoformación del hueso en forma exuberante e irregular, subluxaciones, osteofitos gigantes, entre otras, indoloras en la inmensa mayoría de los casos y a menudo acompañadas de derrame sinovial. Evoluciona de manera tórpida. La anquilosis es excepcional.

El mal perforante plantar es en una cornificación de la piel en la zona de mayor presión de la planta del pie, donde se labra un profundo cráter por el que se expulsan tendones, músculos, huesos, entre otros. Al igual que la artropatía, no es patognomónico de la tabes.

La exploración de los pares craneales permite descubrir en un elevado porcentaje de pacientes, el signo de Argyll-Robertson, que en los casos típicos consiste en miosis, abolición del reflejo fotomotor y conservación del reflejo acomodador. El dolor provoca normalmente dilatación de la pupila, reflejo que se conserva en caso de esta alteración pupilar. En ocasiones hay desigualdad de la pupila y un contorno pupilar irregular. La pupila de Argyll- Robertson es de manera frecuente bilateral y cuando aparece en un solo ojo, está abolido también el reflejo consensual. En el examen del fondo de ojo se aprecia una atrofia papilar posneurítica.

Goma del sistema nervioso central

El goma es una formación nodular granulomatosa. Puede aparecer en cualquier estadio de la sífilis y localizarse en cualquier parte del organismo: piel, hueso, vísceras abdominales, entre otras. Aunque no es en sí una forma específica de la sífilis del sistema nervioso central, se incluye en la neurosífilis la presencia de gomas en el sistema nervioso central. Formadas a partir de la piamadre, pueden encontrarse en cualquier territorio del sistema nervioso central y se observan macroscópicamente como una masa blanda, bien delimitada y de tamaño variable (desde pocos milímetros hasta varios centímetros). Microscópicamente es un infiltrado inflamatorio crónico e inespecífico compuesto por linfocitos y células plasmáticas; pueden observarse treponemas utilizando tinciones de plata o por inmunofluorescencia. La clínica ocurre por el efecto masa de la lesión, en el que la localización medular es la más frecuente. El diagnóstico es por tomografía axial computarizada o por resonancia magnética, aunque de forma habitual, dada la rareza de los casos, se diagnostica mediante biopsia.

Otras formas

Se han descrito otras formas de presentación de neurosífilis. En muchos casos pueden clasificarse como formas oligosintomá-

ticas de las ya descritas, aunque algunas de estas se consideren como una enfermedad diferente por sus características clínicas y patológicas

Formas oculares

Aparecen manifestaciones como la uveítis, coriorretinitis o queratitis. Son características las anomalías pupilares como la pupila de Argyll-Robertson o anisocoria. La neuritis óptica luética suele asociarse a la meningitis y la atrofia óptica sifilítica es secuela de una meningitis.

Amiotrofia sifilítica

Se trata de una paquimeningitis hipertrófica que se asienta principalmente en la médula cervical y provoca compresión extrínseca que se expresa como dolor radicular y atrofia en los miembros superiores, con piramidalismo y síntomas cordonales en las extremidades inferiores.

Forma espinal

Hay varias formas de sífilis espinal además de la tabes dorsal. La meningomielitis sifilítica, que en el pasado se le denominó parálisis espástica de Erb por afectación específica de la vía cortico espinal bilateral y se ha incluido formas medulares trasversas como expresión de una mielitis. La sífilis meningovascular espinal a veces se expresa como un síndrome de la espinal anterior. La amiotrofia sifilítica muy rara y la aracnoiditis o paquimeningitis sifilítica, se expresan con dolor y amiotrofia.

Lesión del VIII par craneal

Se debe a una meningitis basal. Puede combinar daño vestibular y coclear y, antiguamente, fue causa frecuente del síndrome de Menière.

Exámenes complementarios

La serología es la prueba de laboratorio más utilizada para detectar el anticuerpo reagínico (no específico) que contiene IgG e IgM es el *Venereal Disease Research Laboratory*, que puede ser negativo en la tabes dorsal. Otra prueba utilizada es el *Rapid Plasma Reagin*, con la que se obtienen resultados más rápidos.

Para encontrar el anticuerpo antitreponema (específico) se usa el *Fluorescent Treponemal Antibody* que utiliza antígenos derivados del treponema. En la tabes el *Fluorescent Treponemal Antibody* es positivo en la sangre casi siempre, pero su utilidad en el líquido cefalorraquídeo no está aclarada. Otros exámenes específicos del treponema son la *Microhemagglutination Assay for Antibodies to Treponema pallidum* y la *Hemagglutination-Treponemal Test for Syphilis*.

La participación meníngea en el proceso, se evidencia en el líquido cefalorraquídeo por el aumento de las cifras de proteínas por encima de 45 mg/dL y leucocitos por encima de 10 por campo, pero pueden llegar hasta los 100, con predominio de linfocitos. La glucorraquia es normal. Pueden aparecer bandas oligoclonales y síntesis intratecal de IgG, en el estudio inmunológico del líquido cefalorraquídeo.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear pueden tener valor diagnóstico, solo en contados casos, como el goma o las formas meningovasculares. La principal utilidad de las técnicas de neuroimagen es descartar otras enfermedades neurológicas que pueden evolucionar con un cuadro clínico similar.

Diagnóstico

El diagnóstico resulta fácil ante el cuadro completo de la enfermedad, junto a las anomalías bioquímicas y serológicas del líquido cefalorraquídeo. Se dificulta cuando aparecen formas oligosintomáticas, con serología dudosa o negativa, en este caso debe buscarse con mucha minuciosidad elementos clínicos orientadores como el signo o pupila de Argyll-Robertson, aunque hay que señalar que su negatividad no excluye la neurolúes y puede parecer en otros procesos neurológicos.

Respecto a las pruebas serológicas, hay que tener en cuenta que las pruebas no treponémicas en suero, pueden ser negativas en pacientes con neurosífilis tardía, por lo que ante la sospecha hay que realizar pruebas treponémicas. Estas pruebas permanecen reactivos toda la vida indicando que el paciente ha tenido sífilis en algún momento y que por tanto tiene riesgo de neurosífilis.

La confirmación diagnóstica de la neurosífilis se realiza mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo. No se recomienda realizar punción lumbar de forma rutinaria a pacientes a los que se les diagnostica sífilis. La punción lumbar se reserva para los casos en los que existen síntomas neurológicos (meningitis, déficit de pares craneales, entre otros). Otras situaciones en las que puede estar justificado realizar una punción lumbar son el los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana en ausencia de síntomas neurológicos y fracaso terapéutico.

Según los criterios de los centros para el control y prevención de las enfermedades, la reactividad del VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) en líquido cefalorraquídeo define un caso como confirmado. Si el VDRL en líquido cefalorraquídeo es negativo, pero hay síntomas neurológicos no explicados por otro motivo en un paciente con sífilis y aumento de proteínas o células en el líquido cefalorraquídeo, el caso se considera sospechoso de neurosífilis.

Hay que diferenciar la afección de múltiples procesos patológicos capaces de simular un cuadro de neurolúes y específicamente de una tabes: cólico saturnino, esclerosis subaguda combinada de la médula, polineuropatía diabética, porfiria aguda intermitente, enfermedad de Friedreich, entre otros. En caso de la parálisis general, hay que hacer diagnóstico diferencial con otras demencias, tanto degenerativas corticales como las subcorticales, así como etiologías, que son tratables, como el déficit de vitamina B12, sida, trastornos endocrinos, entre otras.

Tratamiento

La penicilina es el tratamiento de elección en la sífilis (en cualquiera de sus estadios) desde hace más de 50 años. Cuando el caso se descubre al inicio de los síntomas, el tratamiento reporta beneficios. El cuadro clínico puede mejorar, pero solo en muy raros casos se consigue la curación completa. Consiste en la administración de:

- Penicilina cristalina (18 millones de unidades/día a 24 millones de unidades/día por vía intravenosa, dividida en dosis cada 4 h) o en infusión continua, durante 10 a 14 días.
- Penicilina procaína (2,4 millones de unidades/día por vía intramuscular), asociado a probenecid (500 mg cada 6 h por vía oral) durante 10 a 14 días.

En caso de alergia a la penicilina, se debe desensibilizar al paciente y entonces tratarlo, pues no se ha encontrado otro antibiótico realmente efectivo para la neurosífilis. No obstante, en estos casos de alergia se ha recomendado el uso de doxiciclina, 200 mg por vía oral dos veces al día durante 21 días y si no hay historia de anafilaxia a la penicilina, ceftriaxone, 1 g por vía intravenosa una vez al día por 14 días. No hay suficiente experiencia acumulada con estos procedimientos.

Tratamiento de la reacción de Jarisch-Herxheimer

La reacción de Jarisch-Herxheimer consiste en un cuadro agudo de naturaleza inmunológica con fiebre, mialgias, cefalea, malestar general y a veces con exacerbación de las lesiones

cutáneas que suele ocurrir en las primeras 24 h tras el inicio del tratamiento, especialmente en enfermos en estadio precoz. Los antitérmicos pueden ser de utilidad para el tratamiento de los síntomas, pero no los previenen.

Monitorización serológica de la respuesta al tratamiento

Se basa en dos pilares: por un lado en la correlación del título de anticuerpos no treponémicos con la actividad de la enfermedad y por otro en el hecho de que la resolución de los síntomas puede ser espontánea sin que esto signifique que el tratamiento es eficaz. Una aproximación razonable es repetir la prueba justo antes de iniciar el tratamiento y luego a los tres, seis y 12 meses (la misma prueba y en el mismo laboratorio)

Lo primero que se normaliza en el líquido cefalorraquídeo son las células (linfocitos) en los tres primeros meses, luego las proteínas en los seis meses y finalmente la VDRL de uno a dos años. Tras un tratamiento favorable las pruebas no treponémicas suelen hacerse negativos (seroconversión). Una reducción de dos diluciones en el título de anticuerpos no treponémicos (por ejemplo, pasar de 1:32 a 1:8) en seis a 12 meses se considera como una respuesta favorable al tratamiento; de manera inversa, un aumento en dos diluciones en el título de anticuerpos debe ser interpretado como un fracaso del tratamiento (por ejemplo, de 1:4 a 1:16).

En un porcentaje no despreciable de casos de sífilis tardía tratados de manera adecuada, estos siguen siendo positivos pasados dos años tras el tratamiento. A esta situación se la denomina *seroresistencia* y no necesariamente equivale a fracaso terapéutico.

Las crisis dolorosas en ocasiones ceden con radioterapia de la médula lumbar, pero a veces hay que recurrir a la cordotomía. No debe usarse morfina por el peligro de la adición a esta.

Los dolores de las extremidades inferiores y en general las radiculoneuropatías, responden a la difenilhidantoína, pero se usa más la carbamazepina, gabapentina o pregabalina (lirica). La atropina da buenos resultados en las crisis gastrointestinales y los derivados de las fenotiacinas.

Se debe reeducar al paciente en relación con la marcha y la ataxia.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

110

Siringomielia

El desarrollo imperfecto del tubo neural embrionario por una falta de cierre del rafe dorsal, fue definido por Bremer como un estado constitucional hereditario al que denominó *estado disráfico.*

La cavitación tubular en el interior de la médula espinal fue descrita por primera vez por Estienne, en 1546, en su obra: *La disection du corps humain*, en 1804 Portal reconoció los elementos clínicos asociados a estas lesiones, pero fue Ollivier D´Angers, en 1824, quien la denominó *siringomielia* (describió con este nombre la dilatación patológica del canal ependimario medular, en continuidad con el IV ventrículo).

En 1882, Schultze precisó la correlación clinicopatológica entre los quistes medulares y el cuadro clínico. Por último, Gowers, en 1886, describió completamente el cuadro clínico de la sirigomielia.

Concepto

La siringomielia puede definirse como una cavitación tubular de la médula espinal que se extiende por uno o varios segmentos. Dicho así, el término no específica la localización del quiste en relación con el conducto ependimario, ni la histología de sus paredes, ni las características del líquido en su interior, ni tampoco lo concerniente a su patogénesis. Al tratar de diferenciar estas cavidades en relación con todos esos elementos, han surgido términos más específicos, pero que a menudo aparecen en diferentes textos de forma intercambiable y la mayoría de las veces son muy difíciles de diferenciar desde el punto de vista clínico.

Los estudios de resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada han permitido precisar que el cuadro clínico habitual de la siringomielia es más frecuentemente provocado por una hidromielia, es decir, un quiste que representa una dilatación del conducto ependimario que contiene líquido cefalorraquídeo en su interior y cuya comunicación con el IV ventrículo es poco común.

Etiología

El 50 % de los casos corresponde a anomalías congénitas del desarrollo y se asocia a malformación de Arnold-Chiari, platibasia, atresia del agujero de Magendie, quiste de Dandy-Walker, meningocele y mielomeningocele, entre otros. El otro 50 % concomita con tumores intramedulares, traumatismos, aracnoiditis crónica tuberculosa y otros estados inflamatorios.

La siringomielia es una enfermedad de presentación casi excepcional (84 por 100 000 habitantes en una publicación en Inglaterra) y para la mayoría de los autores es más frecuente en hombres que en mujeres. Se han descrito varios miembros de una familia afectados por la enfermedad, y a veces se observa labio leporino, epispadias, pezones supernumerarios, entre otras, en familiares de los pacientes.

Los síntomas se inician alrededor de la tercera o cuarta década de la vida y resulta raro su debut en niños o en adultos mayores. Habitualmente es una enfermedad de evolución lenta.

Mucho se ha discutido sobre la etiología de esta enfermedad durante el siglo XIX y primera mitad del XX. Carmeil la consideró un estado disráfico dentro del concepto dado por Bremer. En 1950 Gardner planteó la teoría hidrodinámica de la siringomielia, que ha tenido una aceptación bastante generalizada hasta la actualidad. En síntesis, Gardner consideró que la anomalía inicial responsable de la siringomielia, de la malformación de Arnold-Chiari, del Dandy-Walker y de los quistes asociados del cerebelo, era la atresia en fase embrionaria del IV ventrículo por imperforación de los agujeros de Luschka y de Magendie, lo que impide la normal salida del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo y como consecuencia la presión del pulso ventricular va toda dirigida hacia abajo a través del conducto ependimario y provoca así la hidromielia.

En épocas más recientes, algunos autores ha presentado objeciones a esta teoría y han surgido otras nuevas. Así, en 1996, se planteó la posibilidad de que la cavidad siringomiélica es el resultado de un conflicto isquémico medular como consecuencia de las fuerzas de constricción y compresión por una anomalía en la normal asincronía del crecimiento neuroeje-neurraquis.

Los defensores de esta nueva teoría proponen como inicio del tratamiento quirúrgico la liberación del *filum terminale* realizando una trepanación en el sacro y haciendo sección intradural y extradural del *filum.*

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

La médula aparece como un tubo de paredes delgadas. Cuando se abre, se observa una serie de cavidades comunicantes o no entre sí, llenas de un líquido amarillento, que afectan la comisura gris periependimaria, en ocasiones las astas medulares, tanto las anteriores como las laterales y posteriores, e incluso la sustancia blanca.

Las cavidades siempre comienzan a nivel de la médula cervical y se extienden a veces hasta la protuberancia y en ocasiones llegan al engrosamiento lumbar. En el 30 % de los casos se encuentra un tumor medular (glioma y hemangioblastoma).

Cuando la siringomielia se asocia a la malformación de Arnold-Chiari se observa uno de dos tipos: en el tipo I existe comunicación entre el espacio subaracnoideo y la cavidad

siringomiélica, y el líquido cavitario es muy semejante al cefalorraquídeo. En el tipo II no hay comunicación entre el espacio subaracnoideo y la cavidad, y el líquido cavitario es muy rico en proteínas.

Aspecto microscópico

Es posible encontrar dos tipos de lesiones: gliosis y destrucción de la glía con formación consecutiva de las cavidades. Se observan cavidades al lado de tejido glial, otras veces una columna ininterrumpida de glía o una cavidad amplia y continua extendida desde el IV ventrículo.

Cuadro clínico

Los pacientes aquejan diversos síntomas, según la localización de las cavidades en altura y sentido transversal. La mayor parte de las veces notan pérdida de las fuerzas en las manos y adelgazamiento de estas. Algunos pacientes refieren diferencias en la intensidad de la secreción sudoral entre un segmento corporal y su homólogo simétrico. Notan que les resulta difícil percibir las sensaciones de dolor o de calor en algunas porciones de su cuerpo, lo que motiva quemaduras, heridas, entre otras, que demoran en cicatrizar. A veces aquejan algias segmentarias, deformaciones articulares (de miembros superiores), fracturas espontáneas, entre otras. Excepcionalmente refieren dificultad para la marcha por disminución de la fuerza en las extremidades inferiores y seudoincontinencia urinaria por vejiga neurogénica.

Las alteraciones objetivas, como atrofia de las eminencias tenar e hipotenar que llega a la "mano en garra", deben buscarse en las extremidades superiores porque la afección comienza en la médula cervical.

Cuando el proceso siringomiélico se extiende al cordón lateral de la médula, aparecen signos de piramidalismo. La sensibilidad se halla profundamente perturbada por afectación de las vías de la sensibilidad dolorosa y térmica a nivel de la comisura medular; por lo tanto, hay termoanalgesia con conservación del tacto y de todos los tipos de sensibilidad profunda. A esto se le llama *disociación siringomiélica de la sensibilidad*. Sin embargo, la extensión del proceso cavitario intramedular puede lesionar el trayecto de las otras vías sensitivas, lo que complica algo el esquema inicial.

En la cara se encuentra con frecuencia un síndrome de Claude Bernard-Horner por lesión de la columna intermediolateral de la médula a nivel de C8 y D1. Por la misma razón, en otros sitios se observan diferencias del desarrollo piloso, trastornos tróficos, úlceras tórpidas, trastornos de la pigmentación de la piel, deformaciones ungueales, artropatías monstruosas, entre otras.

La localización del proceso en el bulbo y la protuberancia se llama *siringobulbia* y provoca trastornos sensitivos en el territorio del trigémino. Si se lesiona el núcleo del hipogloso hay atrofia de los músculos de la lengua (hemilengua), si el dañado es el núcleo del facial ocurre una atrofia de los músculos faciales y ocurre una parálisis facial periférica. Casi siempre hay nistagmo, signo que ante un cuadro siringomiélico confirma la participación bulbar.

Las características fisicoquímicas del líquido cefalorraquídeo son normales, excepto en caso de agrandamiento de la médula, en que ocurre un bloqueo subaracnoideo con disociación albumino citológica y a veces síndrome de Froin.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Se hace por la historia de trastornos motores, sensitivos o ambos, la comprobación de la característica disociación de la sensibilidad, las atrofias musculares y la cifoscoliosis, con líquido cefalorraquídeo normal y la observación de alguna de las alteraciones del estado disráfico en el paciente o sus familiares.

La resonancia magnética nuclear identifica claramente las cavidades medulares. El estudio debe completarse con el del cerebro y toda la médula para definir las malformaciones asociadas y si hay hidrocéfalo. El examen realizado con contraste permite el diagnóstico de un tumor medular asociado. Si no se dispone de resonancia magnética nuclear, debe hacerse una tomografía axial computarizada, horas o días después de una mielografía con compuesto yodado hidrosoluble, que puede visualizar la cavidad si el contraste la llena.

Diagnóstico diferencial

En la práctica son tres los procesos más importantes que pueden plantear un diagnóstico diferencial:

– Hematomielia: provoca un cuadro similar al de la siringomielia, por extravasación hemática intramedular consecutiva a un traumatismo. Se establece en forma aguda y evoluciona hacia la regresión con una deficiencia estacionaria, no progresiva.
– Tumor intramedular: en algunos casos simula una siringomielia, de la que se distingue, entre otros datos evolutivos, por la presencia de un bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo, que se pone en evidencia por la prueba de Queckenstedt y el síndrome de Froin, aunque en ocasiones la siringomielia provoca estos mismos hallazgos.
– Lepra: los trastornos sensitivos no son radiculares sino troncu-lares. Los nervios suelen palparse engrosados (el cubital, por ejemplo) y puede aislarse el bacilo en la linfa.

El cuadro clínico de la siringomielia, completo e incompleto, se observa en también en la evolución de mielopatías traumáticas tardías, mielopatías por radiación, paquimeningitis cervical, espondiloartrosis cervical, mielitis necrotizante, tumores del agujero occipital y tumores extramedulares del canal cervical alto, por lo que también hay que establecer el diagnóstico diferencial con estas afecciones. La resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada con la técnica descrita resuelven las dudas diagnósticas.

Evolución y pronóstico

Al principio la siringomielia sigue una evolución rápida, que en poco tiempo obliga al paciente a suspender sus labores. Quizás por esta causa toma después una evolución lenta, que no lleva a la muerte al paciente hasta transcurridos muchos años, excepto cuando el proceso extendido al bulbo lesiona los centros vitales. En el caso de bloqueo subararcnoideo, puede provocar ensanchamiento del canal raquídeo y erosión de los pedículos vertebrales.

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico. Se hace descompresión de la fosa posterior por craniectomía suboccipital o laminectomía cervical alta y un implante de duramadre para corregir la hernia de las amígdalas cerebelosas. Si hay obstrucción al flujo en el cuarto ventrículo, este se restablece por agrandamiento de la apertura. También se realiza la compresión de la cavidad por aspiración del líquido que contiene.

En la malformación de Arnold-Chiari, después de resuelto el hidrocéfalo, si es necesario, se interviene sobre la cavidad. Los resultados son muy buenos.

Cuando la siringomielia es secundaria a un traumatismo o a una infección, se realiza descompresión y drenaje y se deja un pequeño *shunt* al espacio subaracnoideo. El tumor intramedular se extirpa si es posible hacerlo, y se hace descompresión de la cavidad, aunque la recurrencia es frecuente.

111

Enfermedades desmielinizantes

La mielina es una sustancia semilíquida, reluciente, de naturaleza lipoproteica y color blanco amarillento, que recubre la inmensa mayoría de los axones del sistema nervioso central y periférico, de la misma manera que los cables eléctricos son recubiertos por un material aislante. En su composición, los lípidos más abundantes son los cerebrósidos, fosfolípidos y colesterol, y las proteínas fundamentales, la proteína proteolípida, la proteína básica de la mielina y la glucoproteína relacionada con la mielina. En el sistema nervioso periférico, la mielina es producida por las células de Schwann, que rodean al axón, mientras que en el sistema nervioso central, la producción de la mielina está a cargo de la oligodendroglia.

Existe un gran número de enfermedades que afectan al sistema nervioso y comprometen de una forma u otra a la mielina; sin embargo, no por esto se clasifican como enfermedades desmielinizantes, ya que su naturaleza suele ser muy diversa. Así, procesos carenciales como la degeneración combinada subaguda de la médula por déficit de vitamina B12; muchas neuropatías periféricas de diferentes etiologías y algunas enfermedades víricas del sistema nervioso central como la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la panencefalitis esclerosante subaguda, entre otras, son ejemplos de afecciones que evolucionan con desmielinización como rasgo característico y a veces exclusivo del cuadro anatomopatológico; sin embargo, por convención, no se agrupan en el capítulo de enfermedades desmielinizantes. La definición precisa de qué se entiende por enfermedad desmielinizante es compleja y trata de llamar la atención hacia un grupo de dolencias del sistema nervioso central de causa desconocida, en las que la afectación de la mielina es un hecho destacado, aunque no exclusivo.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los criterios comúnmente aceptados que definen una enfermedad desmielinizante son:

- Destrucción de las vainas de mielina de las fibras nerviosas.
- Relativa indemnidad de los otros elementos (axones, soma neuronal y estructuras de sostén).
- Infiltrado inflamatorio de distribución perivascular y muy particularmente perivenoso.
- Distribución peculiar de las lesiones, muy llamativas en la sustancia blanca: pequeñas y diseminadas, o mayores con uno o varios centros.
- Ausencia relativa de degeneración secundaria o walleriana de las vías nerviosas.

Clasificación

A continuación se expone una clasificación de las enfermedades desmielinizantes:

- Esclerosis múltiple:
  - Forma encefalomielopática crónica recurrente.
  - Esclerosis múltiple aguda (enfermedad de Marburg).
  - Formas primaria progresiva y secundaria progresiva.
  - Esclerosis cerebral difusa (enfermedad de Schilder y esclerosis concéntrica de Balo).
- Neuromielitis óptica de Devic y mielopatía necrótica progresiva.
- Encefalomielitis aguda diseminada:
  - Posinfecciosa: postsarampión, rubéola, varicela, viruela, paperas, influenza y otras afecciones virales, así como algunas bacterianas.
  - Posvacunación antirrábica y antivariólica, entre otras.
- Encefalitis hemorrágica necrotizante aguda y subaguda:
  - Forma aguda encefalopática (leucoencefalitis hemorrágica de Hurst).
  - Encefalitis subaguda.

De acuerdo con los propósitos de este libro, se hace referencia fundamentalmente a la esclerosis múltiple con algunas referencias breves a las otras enfermedades desmielinizantes.

Esclerosis múltiple

Concepto

La esclerosis múltiple, también llamada esclerosis diseminada, insular, polifocal o en placas, es una enfermedad crónica inflamatoria, inmunológica, desmielinizante, que afecta las vainas de mielina del sistema nervioso central y se caracteriza por la dispersión en el espacio y en el tiempo. Es una de las enfermedades neurológicas más importantes por su frecuencia, cronicidad y tendencia a afectar adultos jóvenes, constituye una de las principales causas de invalidez temprana en el mundo.

En la esclerosis múltiple, las lesiones comprometen partes separadas del sistema nervioso central; los síntomas y signos no pueden ser justificados por un daño único. Además, evolución clínica en la mayoría de las oportunidades se caracteriza por periodos bien definidos de exacerbaciones y remisiones.

Epidemiología y factores etiológicos

Probablemente ninguna otra enfermedad neurológica ha sido objeto de tantos y tan diversos estudios epidemiológicos ni haya provocado tan diferentes teorías sobre su origen. Se señalan los hechos más sobresalientes.

La incidencia de la esclerosis múltiple en niños es muy baja; menos del 1 % del total de casos debuta por debajo de los

10 años. De ahí en adelante el riesgo va aumentando con la edad y alcanza su pico entre los 20 a 30 años, cuando constituye la segunda enfermedad neurológica más frecuente, después de las epilepsias. Con posterioridad, la incidencia tiene una caída abrupta después de los 40 años y el riesgo es mínimo a partir de los 50 años. Las mujeres son afectadas más que los hombres en proporción de 2:1 a 3:1.

La esclerosis múltiple no se distribuye de manera uniforme a lo largo del planeta. En 1975, Kurtzke, luego de minuciosos estudios epidemiológicos, determinó que existen tres zonas geográficas para esclerosis múltiple en el mundo:

- Áreas de alto riesgo: que corresponden a Norteamérica, centro y norte de Europa, así como el sur de Australia y Nueva Zelandia, con una prevalencia mayor de 25 casos por 100 000 habitantes.
- Zonas intermedias o de riesgo moderado: que incluyen al resto de Europa, sur de Estados Unidos y norte de Australia y Nueva Zelandia, donde predominan entre 5 casos por 100 000 habitantes y 25 casos por 100 000 habitantes.
- Zonas de bajo riesgo: cuya prevalencia es menor de 5 casos por 100 000 habitantes. Comprende los países asiáticos, África y Latinoamérica.

Esta distribución peculiar sirvió de base a numerosos estudios de todo tipo, y se comprobó, después que, aunque en efecto hay un gradiente norte-sur, existen notables variaciones que indican que hay otros factores implicados y no solo la situación geográfica; por ejemplo, las islas de Malta y Sicilia, ubicadas muy próximas, exhiben prevalencias de 4,0 por 100 000 habitantes y 53,3 por 100 000 habitantes, respectivamente. Existen evidencias de que los factores étnicos tienen importancia en la susceptibilidad a la enfermedad; no se tiene la actualidad ningún reporte bien documentado de esclerosis múltiple entre los esquimales, lapones, polinesios, melanesios, micronesios, aborígenes australianos ni indios norteamericanos. La enfermedad es rara entre los asiáticos y más rara aún entre los negros africanos no mezclados.

Se ha observado una tendencia familiar bien definida hacia la esclerosis múltiple; las investigaciones realizadas han encontrado que entre el 5 % y 15 % de los pacientes con esclerosis múltiple tienen algún otro familiar afectado. Otro hecho que sugiere una causa genética es el hallazgo de que determinados antígenos de histocompatibilidad se encuentran más frecuentemente en los pacientes con esclerosis múltiple que en los controles; estos son el DR-2, DR-3, B-7 y A-3; se cree que puede tratarse de un marcador de "susceptibilidad genética" para esclerosis múltiple, pero esto aún no está claro.

Se han realizado estudios que sugieren que el riesgo de esclerosis múltiple es mayor en poblaciones rurales que urbanas, mientras que otros aseguran lo contrario. Se ha relacionado su aparición con un sinnúmero de agentes virales: virus del sarampión, virus linfotrópico de células T humanas 1, herpes virus tipo 6, virus del moquillo canino, "agente relacionado con la esclerosis múltiple", entre otros, pero no se ha encontrado evidencia de una causa viral aislada.

En suma, todos estos estudios epidemiológicos apuntan hacia un conjunto de elementos que implican una relación entre la esclerosis múltiple y algunos factores ambientales presentes en la infancia y que luego de años de latencia, causan la enfermedad en una persona genéticamente susceptible.

Se plantea que al ponerse en contacto la persona con determinado estímulo antigénico, presumiblemente una infección viral, una vacunación, entre otros, ocurre una reacción antígeno-anticuerpo vigorosa con infiltrado inflamatorio por linfocitos en las venas y capilares encefálicos. Esto aún no causa desmielinización, pero sí un aumento mínimo en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con penetración de linfocitos B al sistema nervioso central y bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo. Luego de un tiempo de latencia variable, por lo general de muchos años, si el organismo se pone en contacto con un agente apropiado, que debe tener cierta similitud molecular con el primario, se desarrolla una respuesta inmunológica vigorosa. Como resultado se origina una vasculitis con incremento notable de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y paso de factor de necrosis tumoral alfa, inmunocomplejos, linfocitos B y T, complemento, citoquinas, macrófagos, interferón gamma, entre otros; actualmente las investigaciones apuntan que el elemento que tiene mayor peso en esta reacción inmune son los linfocitos T. Ocurre consecuentemente edema, inflamación y posteriormente desmielinización. La mielina se destruye y queda sustituida por una escara glial, las "placas" que han dado a la enfermedad su nombre.

Anatomía patológica

Aspecto macroscópico

El examen del encéfalo no revela alteraciones en su cara externa, la médula espinal puede tener cierta irregularidad. En la superficie de corte se observan múltiples lesiones redondeadas u ovaladas, diseminadas, las llamadas placas de *desmielinización*, que son bien definidas, de tamaño variable entre pocos milímetros y varios centímetros, ligeramente deprimidas, de color gris rosáceo que provocan por la pérdida de mielina, rodeadas de sustancia blanca con la que contrastan. Aunque pueden localizarse en toda la sustancia blanca encefalomedular, su distribución preferida es hacia los ángulos anteriores de los ventrículos laterales, cuerpo calloso y otras áreas periventriculares. Otros sitios de elección son la médula cervical, el tronco cerebral, cerebelo, nervios ópticos y quiasma.

Aspecto microscópico

Las características de las placas varían según su tiempo de evolución. En las más recientes, la desmielinización tiene una localización principalmente perivenosa; hay degeneración de la oligodendroglia, reacción neuroglial e infiltración perivascular con células mononucleares y linfocitos; no hay afectación de los cilindroejes. Las lesiones de algún tiempo de evolución tienen un grosor mayor que las recientes; en estas se observa tejido fibroso glial prácticamente acelular, en ocasiones con macrófagos perivasculares, esto constituye la típica "placa esclerótica". Aunque aún se hallan cilindroejes intactos, muchos están destruidos. Entre estos dos extremos se encuentran todas las gradaciones de cambios histopatológicos, con lesiones de diverso tamaño, forma y edad, de acuerdo con la evolución clínica de la enfermedad.

Cuadro clínico

En la clínica de la esclerosis múltiple llama la atención lo variado y complejo de los síntomas y signos, que son capaces de simular casi cualquier otra enfermedad neurológica. Esto es consecuencia de la distribución especial y diseminada a lo largo del neuroeje de las placas de desmielinización. El cuadro clásico descrito por Charcot, caracterizado por temblor intencional, voz escandida y nistagmo, solo aparece en el 10 % de los casos y con frecuencia tardíamente. No obstante, existe una marcada predilección de las lesiones por ciertas áreas del sistema nervioso central, lo que provoca que determinadas combinaciones de síntomas y signos sean reconocidas por el clínico como sospechosas de esclerosis múltiple. Los hechos que por lo común sugieren esta afección son la presencia de trastornos motores, cerebelosos, visuales, del tallo cerebral, esfinterianos y emocionales, entre otros.

La enfermedad ocurre de forma monosintomática o debuta con una gran variedad de síntomas y signos neurológicos, representativos de placas de desmielinización en diferentes sitios. Su inicio, en ocasiones, es sobreagudo, simulando un accidente vascular encefálico, y otras veces se presenta en pocas horas, días, o incluso de forma lenta y progresiva a lo largo de varias semanas o meses.

En cualquiera de estas variantes, lo más común es que estas manifestaciones clínicas, una vez instaladas, experimenten una mejoría espontánea parcial o total, para luego de un intervalo de meses o incluso años, reaparecer acompañadas de otras nuevas. Otras veces la enfermedad progresa sin interrupciones de forma inexorable hasta provocar la invalidez o la muerte del paciente.

La enfermedad puede comenzar con debilidad o adormecimiento de una o más extremidades. Otros pacientes refieren como síntoma inicial una sensación de cinturón o banda apretada en el tronco o las extremidades. En el examen físico se halla desde un ligero defecto motor de una o ambas extremidades inferiores, hasta una paraparesia espástica con ataxia, hiperreflexia osteotendinosa, desaparición de los reflejos cutaneoabdominales y signo de Babinski. En esta etapa temprana pueden coexistir dolores sordos de la columna lumbosacra, algias de tipo radicular o signo de Lhermitte (dolor de tipo fulgurante a lo largo de la columna, los hombros y la espalda, provocado por la flexión pasiva del cuello).

La neuritis óptica se presenta en forma de papilitis o de neuritis óptica retrobulbar; constituye el síntoma inicial de la esclerosis múltiple en el 25 % a 30 % de los pacientes, con cifras aún más elevadas si el debut ocurre por debajo de los 20 años. Consiste en una pérdida total o parcial de la visión de un ojo, más raramente de los dos, que se instala por lo general en varias horas o a lo sumo en tres a cuatro días. El examen del fondo de ojo es normal, aunque pasados varios días puede observarse edema de la papila y plantea el diagnóstico diferencial con un papiledema por hipertensión intracraneal. Al cabo de dos semanas los pacientes comienzan la recuperación de la función visual. La neuritis óptica puede ser el síntoma inicial de una esclerosis múltiple o aparecer en cualquier momento de su evolución. De los pacientes que sufren neuritis óptica, el 40 % a 60 % desarrollan una esclerosis múltiple en el transcurso de los años venideros, la mayoría dentro de los cinco primeros años.

Otra forma de presentación de la esclerosis múltiple es mediante la llamada mielitis transversa aguda, consistente en una paraparesia o paraplejia de instalación aguda (horas o pocos días), con nivel sensitivo, disfunción esfinteriana y signo de Babinski bilateral. Al igual que la neuritis óptica retrobulbar, la mielitis transversa aguda no solo constituye a veces el debut de una esclerosis múltiple, sino que también la complica cuando ya está bien establecida. Alrededor del 25 % de los pacientes que tienen un cuadro de mielitis transversa aguda, desarrollan una esclerosis múltiple en los años subsiguientes.

La esclerosis múltiple se puede presentar también como un síndrome cerebeloso aislado completamente constituido: ataxia de la marcha, dismetría, disdiadococinesia, voz escandida, temblor intencional, entre otros. La combinación de nistagmo, síndrome cerebeloso y paraparesia espástica es en extremo característica de esclerosis múltiple y siempre debe considerarse ese diagnóstico ante su aparición.

Otras veces las manifestaciones iniciales de la enfermedad se deben a lesiones en el tallo cerebral, las que son de muy diversa localización; el compromiso del fascículo longitudinal medial provoca diplopía, oftalmoplejía internuclear (con frecuencia bilateral), nistagmo de cualquier tipo, parálisis de la mirada vertical hacia arriba, entre otros. La presencia de oftalmoplejía internuclear bilateral en un adulto joven es altamente sugestiva de esclerosis múltiple. Las lesiones de otras vías que discurren por el tronco encefálico, ocasionan sordera súbita, vértigo, alucinaciones auditivas, tinnitus, vómitos, parálisis de músculos oculares o faciales aislados, mioquimias faciales, anestesia facial transitoria, neuralgia trigeminal, entre otros.

Los síntomas de disfunción vesical más comunes son el aumento de la frecuencia y urgencia miccional, incontinencia urinaria y nicturia; la retención urinaria ocurre menos. También se ve constipación o incontinencia fecal. Todos estos síntomas se asocian frecuentemente con impotencia en los hombres y, en el caso de las mujeres, disminución de la sensibilidad genital, con dispareunia y anorgasmia.

Los síntomas y signos fundamentales antes señalados y otros que se describen con posterioridad, se pueden presentar al inicio de la enfermedad o en cualquier momento de su evolución, aislados o en combinación unos con otros, durante los llamados brotes o exacerbaciones; desaparecen parcial o totalmente durante las remisiones, vuelven a surgir una y otra vez, y dejan cada vez más secuelas. Esto da idea de lo complejo y abigarrado de la expresión clínica de esta enfermedad.

Los trastornos mentales y emocionales consisten en depresión e irritación, y son muy frecuentes; otras veces, por el contrario, el paciente está francamente eufórico. También se observa una disminución de la memoria de fijación, una demencia constituida o un estado confusional sicótico, estos últimos hechos ocurren en las fases avanzadas de la enfermedad.

Dos síntomas importantes son la fatiga y la intolerancia al calor. La primera está presente en cerca del 90 % de los pacientes con esclerosis múltiple y consiste en una lasitud o cansancio irresistible, generalizado, que se presenta a cualquier hora, aunque puede seguir un patrón cíclico durante el día; su aparición obliga al paciente a irse a la cama. Por otra parte, es clásica la tendencia al empeoramiento de los síntomas en los pacientes con esclerosis múltiple al exponerse a temperaturas elevadas, a tal punto que durante muchos años se utilizó la prueba del baño caliente como elemento diagnóstico de la enfermedad.

Formas clínico-evolutivas

Existen varias subdivisiones de la esclerosis múltiple atendiendo a su evolución clínica:

- Esclerosis múltiple en forma de brotes y remisiones (forma encefalomielopática crónica recurrente): es la clásica presentación de la esclerosis múltiple, en la que se definen claramente periodos de empeoramiento de la enfermedad (brotes) seguidos por otros de recuperación parcial o total (remisiones).
- Esclerosis múltiple aguda: en raras oportunidades, la esclerosis múltiple adopta una forma muy maligna, en la que se combinan manifestaciones cerebrales, del tronco cerebral y espinales, con una evolución muy rápida, sin remisiones, que en pocas semanas lleva al paciente al estupor, coma o descerebración. La muerte ocurre en pocos meses hasta dos años y en la biopsia o necropsia se observa desmielinización extensa, con múltiples placas de la misma edad, pérdida axonal, edema e infiltración por macrófagos.
- Esclerosis múltiple progresiva primaria: tiene una evolución progresiva desde el inicio con empeoramiento continuo durante al menos seis meses, que no es alterado por episodios de brotes ni remisiones. Se observa en grupos etarios mayores que las otras formas de la enfermedad. Tiene progresión clínica incluso en ausencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética nuclear.
- Esclerosis múltiple progresiva secundaria: se trata de una enfermedad que comienza en la forma de brotes-remisiones y posteriormente se convierte en progresiva con breves periodos de estabilización y ligeras remisiones ocasionales.
- Esclerosis cerebral difusa: también conocida con el nombre de *enfermedad de Schilder o encefalitis periaxial difusa*. Es una afección poco frecuente, no familiar y que aparece en la infancia y adolescencia. Evoluciona con demencia,

hemianopsia homónima, ceguera y sordera cortical, diversos grados de hemiplejía o cuadriplejía con parálisis seudobulbar y neuritis óptica. Su evolución es inexorablemente progresiva en algunos casos, mientras que en otros se mantiene estacionaria por algunos años. La mayoría de los pacientes fallecen en pocos meses o años, mientras otros sobreviven 10 años o más. En el estudio anatomopatológico se observa un gran foco asimétrico de desmielinización, bien delimitado, que ocupa todo un lóbulo de un hemisferio y por vía del cuerpo calloso afecta el otro hemisferio. Es posible encontrar lesiones diseminadas en el nervio óptico, tronco cerebral y médula espinal. La esclerosis concéntrica de Balo es probablemente una variante de la enfermedad de Schilder, de la que se distingue por la ocurrencia de bandas alternantes de destrucción y preservación de la mielina en una serie de anillos concéntricos. La mayor parte de los estudios realizados indican que alrededor del 85 % de los pacientes debutan con la forma clínica de brotes-remisiones y solo el 15 % con alguna de las otras formas clínicas.

Exámenes complementarios

Examen del líquido cefalorraquídeo

Se detectan diferentes alteraciones:

- Aumento de los linfocitos hasta alrededor de 50/mm^3.
- Incremento de las proteínas hasta alrededor de 100 mg/100 mL (1,0 g/L).
- Aumento de la proporción de IgG por encima del 12 % del total de proteínas.
- Índice de IgG (proporción entre la albúmina y la globulina del suero y líquido cefalorraquídeo) mayor que 1,7.
- Presencia de bandas oligoclonales en la fracción gammaglobulina, al menos dos en el líquido cefalorraquídeo y ninguna en el suero.
- Aumento de la concentración de proteína básica de la mielina.

La detección de cada una de estas alteraciones requiere de técnicas laboriosas y costosas; ninguna es patognomónica de esclerosis múltiple, pero cuando es posible realizarlas todas, el líquido cefalorraquídeo mostrará alteraciones en el 90 % de los pacientes.

Potenciales evocados

Incluyen los potenciales evocados visuales, potenciales evocados somatosensoriales y potenciales evocados auditivos del tallo cerebral. Estos estudios neurofisiológicos proporcionan evidencia paraclínica al detectar lesiones asintomáticas en el sistema nervioso central. Actualmente se considera que los de mayor utilidad en el diagnóstico de esclerosis múltiple son los potenciales evocados visuales

Resonancia magnética nuclear

Sin duda alguna es el estudio de neuroimagen más útil en la esclerosis múltiple. Demuestra la existencia de placas de desmielinización presentes en el cerebro, tronco cerebral, cerebelo, nervio óptico y médula espinal. Se observan en las vistas de T-2 lesiones múltiples, hiperintensas, asimétricas, bien delimitadas, con gran tendencia a la distribución periventricular. Su positividad es superior al 90 %; al utilizarse doble o triple dosis de contraste (gadolinio), su sensibilidad se incrementa y permite incluso valorar la edad de la placa de desmielinización.

Tomografía axial computarizada

Su utilidad es más limitada en la esclerosis múltiple que la de la resonancia magnética nuclear. Empleando doble o triple dosis de contraste, se detectan las placas de desmielinización en el 40 % a 50 % de los casos. No obstante, es mucho menos costosa que la resonancia magnética nuclear y permite excluir una serie de procesos capaces de simular la esclerosis múltiple, como tumores, abscesos, enfermedad cerebrovascular, entre otros.

Es importante recalcar una vez más que aunque estos medios complementarios son de extrema utilidad en el diagnóstico de la esclerosis múltiple, solo deben usarse en pacientes en los que exista una sospecha clínica, ya que ninguna de las alteraciones antes descritas es patognomónica de esta enfermedad.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

El diagnóstico de esclerosis múltiple se hace difícil por la diversidad de síntomas y signos presentes, y su evolución errática e impredecible. Por tal motivo se han establecido diferentes criterios diagnósticos (criterios de Schumacher, criterios de Allison y Miller, criterios de Poser, entre otros); actualmente se utilizan universalmente los criterios de McDonald (2001 y 2005) (Tabla 111.1), que utilizan como parámetros el número de ataques clínicos, el número de lesiones clínicas objetivas, la progresión de la enfermedad, los resultados de la resonancia magnética nuclear, del líquido cefalorraquídeo y los potenciales evocados visuales.

Tabla 111.1. Criterios de McDonald para esclerosis múltiple

Número de ataques de la enfermedad	Criterio confirmativo requerido
Dos o más ataques, con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones en el sistema nervioso	Ninguno
Dos o más ataques, con evidencia clínica objetiva de una lesión en el sistema nervioso	Diseminación en el espacio, demostrada por una segunda lesión en la resonancia magnética nuclear o dos lesiones con alteraciones en el líquido cefalorraquídeo o un nuevo ataque que comprometa otra parte del sistema nervioso
Un ataque, con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones en el sistema nervioso	Diseminación en el tiempo, demostrada por la resonancia magnética nuclear o un nuevo ataque
Un ataque, con evidencia clínica objetiva de una lesión en el sistema nervioso	Diseminación en el espacio, demostrada por una segunda lesión en la resonancia magnética nuclear o dos lesiones con alteraciones en el líquido cefalorraquídeo o un nuevo ataque que comprometa otra parte del sistema nervioso y diseminación en el tiempo, demostrada por la resonancia magnética nuclear o un nuevo ataque
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de esclerosis múltiple	Alteraciones del líquido cefalorraquídeo y diseminación en el espacio, demostrada en la resonancia magnética nuclear por la presencia de al menos nueve lesiones encefálicas o al menos dos lesiones en la médula espinal o cuatro a ocho lesiones encefálica más una lesión espinal o cuatro u ocho lesiones encefálicas con potenciales evocados visuales anormales o menos de cuatro lesiones encefálicas con una lesión espinal y potenciales evocados visuales anormales y diseminación en el tiempo, demostrada por resonancia m agnética nuclear o en su defecto, progresión mantenida durante un año

PROHIBIDO REPRODUCIR

El concepto que prevaleció durante muchos años de que el diagnóstico de la esclerosis múltiple era por exclusión, debe abandonarse ante la existencia de criterios definidos y uniformes para su identificación. No obstante, es importante recordar que este diagnóstico nunca debe considerarse como definitivo hasta que la evidencia sea inequívoca, ya que la esclerosis múltiple es capaz de explicar prácticamente cualquier síntoma o signo neurológico presente o futuro y con esto distraer el pensamiento de otra enfermedad, quizás tratable o curable.

Diagnóstico diferencial

Cuando la enfermedad sigue una evolución típica, es decir, brotes y remisiones con evidencia de lesiones diseminadas en el sistema nervioso central, el diagnóstico no ofrece dudas. No obstante, el primer brote puede ser confundido con cierto número de afecciones y existen otras que son capaces de provocar lesiones a diferentes niveles y simular esclerosis múltiple. Entre estas están la sífilis meningovascular, malformaciones vasculares del tronco cerebral y la médula espinal, gliomas del tronco cerebral, encefalomielitis aguda diseminada, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, periarteritis nudosa, síndrome de fatiga crónica, brucelosis, enfermedad de Lyme, neurosarcoidosis, tumores o espondilosis cervical, platibasia con impresión basilar, paraparesia por virus linfotrópico de células T humanas 1, tumores del foramen magno, del clivus y del ángulo pontocerebeloso, las ataxias hereditarias, el linfoma cerebral, el sida, entre otros.

Evolución y pronóstico

La evolución clínica de la esclerosis múltiple es en extremo variable. Los pacientes evolucionan de forma crónica, con brotes y remisiones separados por años, o de manera invariablemente progresiva desde el comienzo, con un pronóstico peor. La postración y las enfermedades intercurrentes son habituales en los estadios finales en ambas situaciones. Un tema muy discutido es la función del embarazo en el empeoramiento de los síntomas de la esclerosis múltiple; se sabe en la actualidad que no tiene un efecto adverso sobre la enfermedad y de hecho hay una tendencia a la estabilización clínica durante este. No obstante, se plantea un riesgo aumentado de brotes en los primeros tres meses después del parto.

La supervivencia es muy variable y aunque un pequeño número de pacientes fallecen durante los primeros meses o años luego del debut, el promedio de supervivencia actual se sitúa entre los 25 y 30 años.

Tratamiento

Como es de esperar, se han utilizado un sinnúmero de esquemas terapéuticos, imposibles de revisar por motivos obvios. A la luz de los conocimientos actuales, los medicamentos que aparentemente tienen mayor efecto sobre la evolución de la enfermedad y sobre las placas de desmielinización son los interferones beta, el copolímero I y los esteroides.

Interferones beta

Existen tres productos comerciales:

- Betaferón/betaserón (interferón beta 1-b), de uso subcutáneo en días alternos.
- Avonex (interferón beta 1-a), de administración semanal por vía intramuscular.
- Rebif (interferón beta 1-a), que se utiliza tres veces por semana por vía subcutánea.

Estos tres productos son capaces de disminuir el número y severidad de los brotes, así como reducir el tamaño de las placas de desmielinización, hecho comprobado por la resonancia magnética nuclear. Su eficacia se ha comprobado fundamentalmente en la forma brotes-remisiones, aunque también se ha utilizado en la forma secundaria progresiva y en el tratamiento precoz de pacientes con alto riesgo de padecer de esclerosis múltiple.

La comparación entre los diferentes tipos de interferones ha demostrado que en la forma brotes-remisiones, el interferón beta 1-b (betaserón/betaferón) y beta 1-a (rebif) son superiores al avonex en cuanto a disminuir el número e intensidad de las recaídas, así como reducir la carga de lesiones en la resonancia magnética nuclear. Para la forma secundaria progresiva tiene mayor eficacia el uso de interferón beta 1-b (betaserón/betaferón).

Acetato de glatiramer, copolímero I o copaxone

Es un polímero de la proteína básica de la mielina, que se administra diariamente por vía subcutánea. Ha probado ser útil para disminuir el número y severidad de los brotes en la forma clínica brotes-remisiones.

Mitoxantrone (novantrone)

Es un inmunosupresor que ha demostrado ser capaz de disminuir el número y severidad de los brotes, el tamaño de las placas de desmielinización, la discapacidad acumulada y la progresión en la forma brotes-remisiones y en la forma secundaria progresiva.

Natalizumab (tysabri)

Disminuye el promedio de recaídas, la carga de lesiones en la resonancia magnética nuclear y la discapacidad, es utilizado fundamentalmente en la forma brotes-remisiones. Debe ser utilizado con precaución por sus potenciales efectos tóxicos (daño hepático severo y leucoencefalopatía multifocal progresiva).

Esteroides

El uso de metilprednisolona (500 mg/día por vía intravenosa durante tres a cinco días), seguido de prednisona por vía oral a razón de 60 mg/día a 80 mg/día, con retirada gradual en 15 a 20 días, parece ser efectivo en abortar o limitar un brote de esclerosis múltiple. También se emplea este esquema en el caso de una neuritis óptica retrobulbar, combinado con antinflamatorios no esteroideos si el dolor lo requiere. La utilización de esteroides únicamente por vía oral es mucho menos efectiva y como no se ha demostrado su eficacia fuera de los brotes, no se recomienda su uso de forma prolongada. Tampoco es útil la administración por vía intratecal.

Interferón alfa

Aparentemente contribuye a la disminución del número de recaídas en la forma brotes-remisiones. No modifica el grado de discapacidad del enfermo.

Biomodulina T

Es posible que sea efectiva en la disminución del número de recaídas y el grado de discapacidad en la forma brotes-remisiones.

Tratamiento de los trastornos vesicales

Las sepsis urinarias deben prevenirse y tratarse de forma enérgica. Si una vejiga espástica provoca dificultades para el almacenamiento, se usa propantelina u oxibutina (ditropán). Si hay retención urinaria, se efectúan cateterismos intermitentes.

Tratamiento de la espasticidad

Se trata con baclofeno, dantrolene sódico o toxina botulínica. De no resultar efectivos, puede intentarse una solución quirúrgica (rizotomía dorsal y sección de los nervios obturadores).

Tratamiento de los síntomas sensitivos

Se emplea la gabapentina, carbamazepina, difenilhidantoína, amitriptilina, nortriptilina o desipramina, con resultados variables.

Tratamiento de la fatiga

Se utiliza la amantadina, metilfenidato o paroxetina. También se ha descrito la eficacia de los baños fríos, tomar líquidos fríos abundantes, entre otros.

Tratamiento del temblor

Se ha usado clonazepam, propanolol, primidona, carbamazepina y recientemente isoniacida, con resultados poco satisfactorios. Otro recurso es la talamotomía ventrolateral.

Otros procedimientoss como la oxigenación hiperbárica, ozonoterapia, inmunoglobulina intravenosa, el empleo de polipéptidos sintéticos, dieta baja en grasas, entre otros, no tienen una fundamentación sólida para su empleo.

Tratamiento rehabilitador

De enorme importancia en la esclerosis múltiple, se concibe en la actualidad a través de equipos multidisciplinarios: fisiatra, neurólogo, sicólogo, logopeda, siquiatra, enfermera especializada, personal técnico de apoyo y familiares. Contribuye a restituir habilidades, a prevenir complicaciones de todo tipo y a enfrentar la enfermedad desde una perspectiva distinta, prolongando el tiempo de autovalidismo del paciente. En la actualidad existen una serie de medios tecnológicos (sillas de ruedas autopropulsadas, aditamentos en los automóviles, lavabos portátiles, andadores electrónicos, entre otros) que permiten al paciente una independencia relativa hasta fases avanzadas de la enfermedad.

Neuromielitis óptica (de Devic)

Este síndrome clínico se caracteriza por neuritis óptica unilateral o bilateral, acompañada de una mielitis ascendente o transversa, con todos los atributos sintomáticos que dependen de cada cuadro. Estos aparecen en cualquier orden, a veces con intervalos de días o semanas entre uno y otro.

Durante muchos años ha existido la controversia de si la neuromielitis óptica de Devic es una variedad de esclerosis múltiple o una enfermedad con individualidad propia dentro del capítulo de las enfermedades desmielinizantes. Actualmente se considera una enfermedad aparte basado en una serie de elementos:

- Ausencia de lesiones clínicas o detectables por la resonancia magnética nuclear a nivel cerebral, cerebeloso o del tronco cerebral, incluso luego de años de padecer la enfermedad.
- Ausencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo.
- Desde el punto de vista anatomopatológico e imagenológico, la lesión medular es más necrotizante y cavitaria que desmielinizante, afectando por igual la sustancia gris y la blanca, lo que no es característico de esclerosis múltiple.
- Se ha detectado la presencia de un anticuerpo específico tipo IgG denominado anticuerpo de la neuromielitis óptica de Devic. Esto sugiere que la inmunidad de la neuromielitis óptica de Devic es de tipo humoral, en contraste con la inmunidad de tipo celular de la esclerosis múltiple.

Mielopatía necrótica progresiva

Existe una mielopatía necrótica, progresiva, de evolución subaguda, en ocasiones de progresión saltatoria, en la que en algunos pacientes se ha detectado la presencia del anticuerpo de la neuromielitis óptica de Devic. La médula aparece al igual que en esta enfermedad, necrótica y cavitada, hay proteinorraquia y células aumentadas en el líquido cefalorraquídeo, usualmente por debajo de 50. El líquido cefalorraquídeo puede ser normal en los periodos de estabilidad de la enfermedad. Sin embargo, no tiene neuritis óptica. Se discute si es una variante de la neuromielitis óptica de Devic o una enfermedad aparte.

El tratamiento tanto de la neuromielitis óptica de Devic como de la mielopatía necrótica progresiva es inefectivo. Se han utilizado esteroides a altas dosis por vía intravenosa, plasmaféresis, inmunoglobulina humana, azatioprina y ciclofosfamida.

Encefalomielitis aguda diseminada

Es un trastorno agudo desmielinizante e inflamatorio, de evolución y gravedad variables, caracterizado clínicamente por la presencia de síntomas que indican lesión de la sustancia blanca del cerebro, de la médula espinal o de ambas.

Desde el punto de vista anatomopatológico se distingue por la presencia de numerosos focos de desmielinización extendidos por todo el cerebro y la médula espinal, con diámetro entre 0,1 mm y 1 mm, situados invariablemente alrededor de una vena de pequeño o mediano calibre; los axones y células nerviosas están más o menos intactos. Igualmente característica es la reacción inflamatoria formada por la microglia, que se corresponde con las zonas de desmielinización,y células linfocíticas y mononucleares que rodean los vasos. La infiltración meníngea multifocal es también característica, pero rara vez es severa.

El síndrome clínico puede seguir a una vacunación o a una enfermedad infecciosa, exantemática o no, y de ahí la denominación de encefalitis posvacunal, posinfecciosa o posexantemática.

Encefalitis posvacunal

Es la encefalitis consecutiva a una vacunación, generalmente la antivariólica, aunque se ve también después de la vacunación antirrábica y, de forma muy rara, luego de la administración de toxoide tetánico. Su incidencia ha disminuido de manera sensible, ya que la vacunación antivariólica es cada vez menos frecuente.

El cuadro clínico se ve predominantemente en niños de edad escolar. Entre siete y 12 días luego de la vacunación, comienza de forma brusca con cefalea, letargo, fiebre, vómitos, rigidez de nuca y a veces convulsiones. Después se instala una paraplejía o cuadriplejía flácida; aparecen nistagmo, parálisis oculares, alteraciones pupilares y a veces trismo, seguido por estupor y coma profundo. El líquido cefalorraquídeo muestra hiperproteinorraquia y pleocitosis linfocitaria. La muerte sobreviene casi siempre en los primeros cuatro o cinco días, a causa del coma profundo y parálisis bulbar. La letalidad es alta, entre el 30 % y 50 %; los sobrevivientes pueden tener recuperación total o con más frecuencia quedar con signos neurológicos residuales, deterioro intelectual y secuelas siconeuróticas.

Encefalitis posinfecciosa y posexantemática

El sarampión es el responsable del mayor número de casos, aunque se presenta también después de cualquier exantema, como la varicela o la rubéola; la escarlatina rara vez es la causa de esta complicación. Otras veces la desmielinización sobreviene después de cuadros infecciosos no exantemáticos, como parotiditis, mononucleosis infecciosa, tétanos, tosferina, influenza,

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

neumonía por micoplasma, infecciones estreptocócicas o por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, entre otros.

Aunque es común que las manifestaciones clínicas sean muy variables, suelen remedar las descritas en la encefalitis posvacunal: lo más común es que entre dos y cuatro días luego del inicio del *rash*, ocurra una repentina reaparición de la fiebre, con coma profundo y convulsiones; provoca, con menos frecuencia, una hemiplejía o signos de afectación cerebelosa. Ocasionalmente aparece una mielitis transversa, trastornos esfinterianos y otros signos de afectación medular. De forma rara se presenta corea o movimientos atetósicos. A veces se encuentran cuadros leves con ligera cefalea, somnolencia, fiebre, confusión mental y signos de irritación meníngea.

La encefalopatía postsarampionosa es la que evoluciona con mayor gravedad clínica y lesiones neurológicas más intensas; las consecutivas a la varicela y rubéola son por lo general más benignas, de carácter regresivo y transitorio.

La mortalidad está entre el 10 % y 20 %; la mitad de los sobrevivientes se recuperan por completo y la otra mitad queda con graves secuelas motoras, epilepsia o trastornos del comportamiento. El tratamiento recomendado para cualquiera de las formas clínicas de la encefalomielitis aguda diseminada es el uso de esteroides, plasmaféresis y la inmunoglobulina humana, con resultados poco alentadores.

Encefalomielitis hemorrágica necrotizante aguda (leucoencefalitis aguda hemorrágica de Hurst)

Esta enfermedad, la más fulminante de todas las desmielinizantes, afecta fundamentalmente a adultos jóvenes, pero también a niños. De forma casi invariable es precedida por una infección respiratoria, a veces por *Mycoplasma pneumoniae*, con más frecuencia de causa incierta.

Consiste en una encefalomielitis fulminante con afectación de la sustancia blanca de uno o ambos hemisferios cerebrales, que aparece destruida, casi a punto de licuefacción, con múltiples áreas de pequeñas hemorragias. El examen histológico muestra necrosis de los vasos sanguíneos y del tejido perivascular con infiltración celular. El cuadro histológico es parecido, por su distribución perivascular, al de la encefalomielitis aguda diseminada, con la característica adicional de una necrosis más extensa y una tendencia de las lesiones a formar grandes focos en los hemisferios cerebrales.

Desde el punto de vista clínico, la afección guarda similitud con la encefalomielitis aguda diseminada, pero su comienzo es de forma apoplética y en ocasiones los signos neurológicos son unilaterales o de tipo bulbares, lo que evidencia la naturaleza focal de la afección. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear facilitan grandemente el diagnóstico al mostrar las lesiones cerebrales masivas de la sustancia blanca. La muerte del paciente ocurre por lo general en un plazo no mayor de dos a cuatro días.

La causa de esta enfermedad permanece ignorada, pero su semejanza con otras desmielinizantes es notable. El parecido de los cambios histológicos con los de la encefalomielitis aguda diseminada, sugiere que las dos enfermedades no son más que formas relacionadas de un mismo proceso fundamental.

El tratamiento utilizado en estos casos consiste igualmente en esteroides a altas dosis por vía intravenosa, plasmaféresis e inmunoglobulina humana, con resultados que no difieren de los observados en la encefalomielitis aguda diseminada.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

112

Enfermedades musculares

Las enfermedades musculares comprenden un grupo numeroso y heterogéneo de trastornos en los que la afectación del músculo esquelético es un hecho prominente, que puede acompañarse de manifestaciones clínicas a otros niveles o no. La mayoría de estas enfermedades comparten una serie de características generales que resulta útil conocer para facilitar su reconocimiento o diferenciación con otras enfermedades, fundamentalmente enfermedades de la médula espinal y algunas neuropatías periféricas. Estas características incluyen, entre otras:

- Debilidad muscular proximal.
- Atrofias de grupos musculares proximales o músculos aislados.
- Ausencia de trastornos sensitivos.
- Disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos.
- Hipotonía muscular localizada o generalizada.
- Frecuente carácter hereditario.
- Inicio en la edad pediátrica en un alto porcentaje de los pacientes.
- Evolución lentamente progresiva.
- Estudio electromiográfico e histológico del músculo característico y definitorio en la mayoría de los casos.

A continuación se presentan los principales grupos etiológicos que comúnmente se incluyen dentro de las enfermedades musculares y luego se hace una reseña de las enfermedades más frecuentes e importantes:

- Distrofias musculares progresivas: incluyen, entre otras, las formas de Duchenne, Becker, facioescapulohumeral, miotónica, oculofaríngea y de cintura de los miembros.
- Miopatías inflamatorias: polimiositis, dermatomiositis, miopatía por esteroides, miositis viral aguda y miositis parasitarias (toxoplasmosis, tripanosomiasis, paludismo, entre otras).
- Enfermedades de los canales iónicos:
  - De los canales de cloro: miotonía congénita y sus variantes.
  - De los canales de sodio: parálisis periódica hiperpotasémica, paramiotonía congénita y miotonía de los canales de sodio.
  - De los canales de calcio: parálisis periódica hipopotasémica primaria o secundaria.
- Miopatías metabólicas:
  - Citopatías mitocondriales: síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas, síndrome de epilepsia mioclónica, acidosis láctica y *stroke*, entre otros.
  - Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono por déficit de diferentes enzimas: glucosa 6-fosfatasa, maltasa ácida, miofosforilasa, fosforilasa hepática, entre otras.
  - Trastornos del metabolismo de los lípidos: por almacenamiento de lípidos, por deficiencia de carnitina, por deficiencia de enzimas que intervienen en la beta oxidación.
- Miopatías tóxicas: secundarias a una gran variedad de agentes etiológicos, como alcohol, amiodarona, cloroquina, drogas hipocolesterolémicas, cimetidina, clozapina, colchicina, corticosteroides, ciclosporina, D-penicilamina, omeprazol, fenitoína, vincristina, zidovudina, entre otros.
- Miopatías congénitas: *Central core disease*, *multicore*, nemalínica, centronuclear y las distrofias musculares congénitas.

Distrofia muscular progresiva de Duchenne

Concepto

Es una miopatía heredofamiliar de origen genético ligada al sexo, por lo que solo la padecen los varones, mientras que las hembras son portadoras de la enfermedad. Es la distrofia muscular progresiva más frecuente y mejor conocida. Su incidencia es de alrededor de 1 paciente por cada 3 500 varones nacidos vivos y cerca del 30 % de los casos no tienen historia familiar de la enfermedad y se deben a una nueva mutación.

Etiología

La distrofia muscular progresiva de Duchenne se debe a la mutación del gen responsable de la producción de distrofina, proteína localizada en la superficie interna del sarcolema de la fibra muscular. Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma X en el locus Xp21. La ausencia de distrofina altera la integridad de la estructura del sarcolema y se desarrolla así una cascada de eventos que lleva a la necrosis de la fibra muscular.

Cuadro clínico

La enfermedad comienza usualmente entre los tres a cinco años de edad. El niño puede presentar un ligero retardo en el inicio de la deambulación o no; en cualquiera de las circunstancias, lo más común es que presente inicialmente dificultad para correr, con tendencia a caminar en la punta de los pies y caídas frecuentes, aunque se levanta de inmediato y continúa sus actividades. En esta etapa es llevado al médico que por lo general no detecta ninguna anormalidad, aunque un examen físico cuidadoso puede revelar una hipertrofia o seudohipertrofia de los músculos de las pantorrillas.

Evolutivamente el paciente experimenta verdadera dificultad para caminar y especialmente para levantarse de una silla o subir una escalera a causa de la afectación de los músculos de la cintura pelviana. La marcha es contoneante, moviendo y balanceando las caderas de un lado a otro (marcha de pato). Cuando está en decúbito dorsal o sentado en el suelo, para poder levantarse tiene que girar sobre sí mismo, ponerse en decúbito ventral, colocarse en posición de cuatro puntos y apoyarse en los objetos cercanos para ponerse en pie; caso de no existir estos objetos, trepa sobre su propio cuerpo apoyándose con las manos para incorporarse (Fig. 112.1). Este signo, conocido como signo de Gowers, es muy característico de las enfermedades que tienen debilidad de los músculos de la cintura pélvica, pero no es patognomónico de ninguna de estas en especial.

La afectación de los diferentes grupos musculares provocan de manera sucesiva exageración de la lordosis lumbar, escoliosis, escápulas aladas, debilidad y atrofia de los músculos de la cintura escapular y más tarde de la musculatura distal de las cuatro extremidades. En la mayor parte de los pacientes no hay compromiso de los músculos oculares, faciales o de las manos hasta etapas tardías de la enfermedad. De manera característica el paciente es confinado a una silla de ruedas alrededor de los 10 años de edad, a partir de ahí aparecen o se hacen más evidentes las contracturas musculares que contribuyen aún más a su invalidez.

Los reflejos osteotendinosos se mantienen normales o ligeramente disminuidos mientras las atrofias no son muy marcadas. El 30 % de los pacientes presenta retraso mental ligero. Con

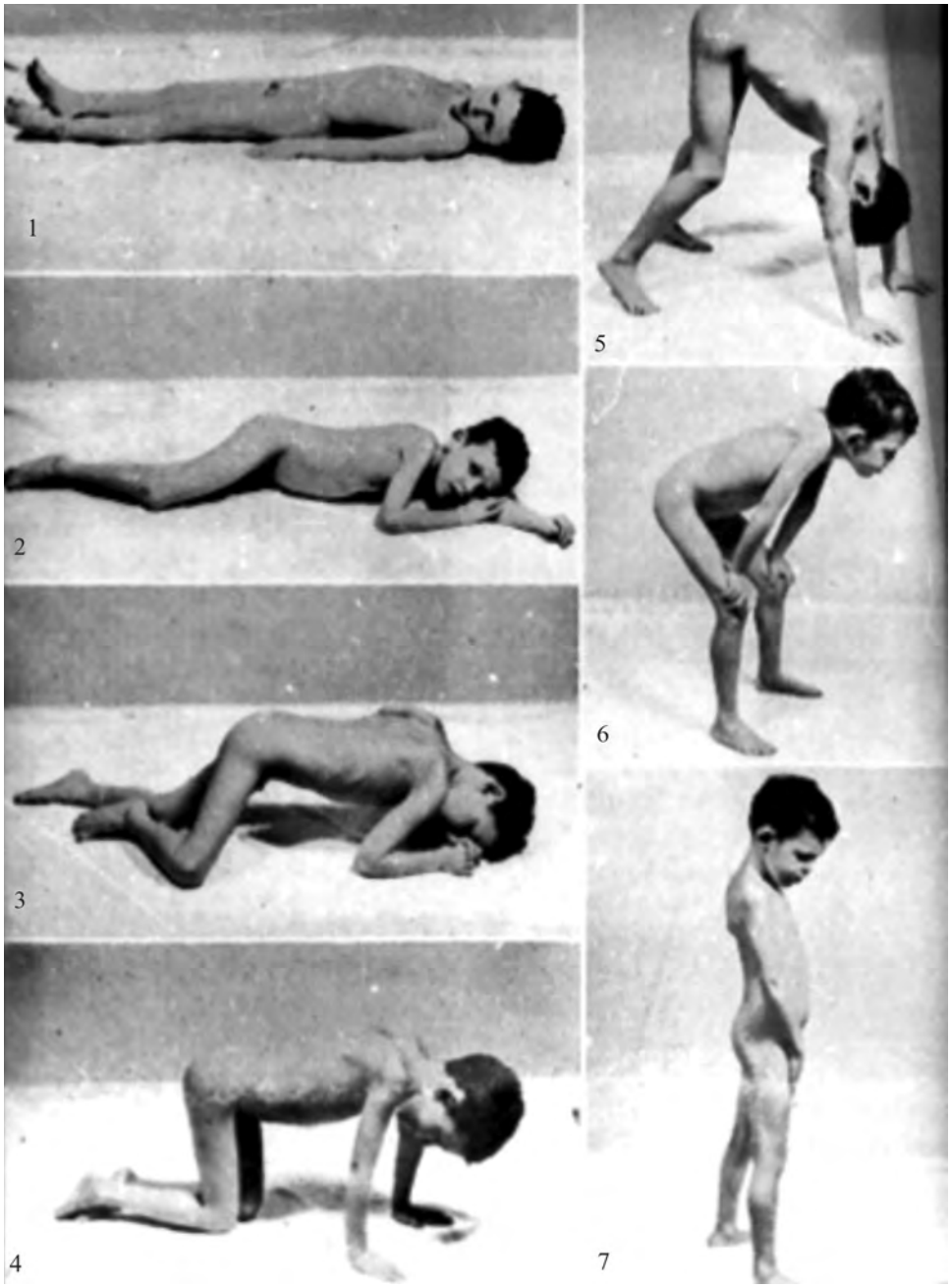


Fig. 112.1. Secuencia que muestra la forma característica de incorporarse un paciente con distrofia muscular progresiva.

gran frecuencia hay una miocardiopatía, pero la insuficiencia cardiaca no es común, excepto en presencia de un estrés severo (neumonía e infección grave). Se observan taquicardia persistente y arritmias variadas.

La enfermedad continúa su progresión inexorable y como consecuencia de la debilidad de los diferentes grupos musculares y las contracturas, se acentúan las deformidades esqueléticas en el tronco y las extremidades, la mayoría de los pacientes llega a un estado de caquexia y alrededor de los 20 años, a veces antes, fallecen a pesar de todos nuestros esfuerzos, generalmente de una sepsis respiratoria y otras veces de una descompensación cardiovascular.

Exámenes complementarios

- Creatinfosfoquinasa sérica: está muy elevada desde el nacimiento (entre 10 a 200 veces su valor normal); luego disminuye a medida que decrece la masa muscular. Los familiares no afectados clínicamente también presentan niveles elevados de esta enzima.
- Aldolasa: está elevada en los pacientes y los familiares en apariencia sanos.
- Deshidrogenasa láctica: cuando se separa en sus isoenzimas, muestra un patrón típico de distrofia muscular de Duchenne, que consiste en un aumento de las isoenzimas 1 y 2 y disminución de las 3, 4 y 5.
- Electrocardiograma: en los casos típicos se pueden observar ondas R prominentes en las derivaciones precordiales derechas y Q profundas en las precordiales izquierdas.
- Electromiograma: potenciales de unidad motora de menor duración y amplitud, de aspecto mellado, con un patrón de reclutamiento normal o acelerado.
- Biopsia de músculo: muestra un patrón característico de fibras musculares aumentadas de tamaño, redondeadas, que se tiñen intensamente, con pérdida de sus estriaciones normales, diseminadas entre las fibras normales. A medida que la enfermedad progresa todas las fibras se van atrofiando y ocurre sustitución por tejido graso y fibras colágenas.
- Determinación de distrofina: el análisis de la distrofina en la biopsia muscular, valores por debajo del 5 % de lo normal, es diagnóstico de la enfermedad.
- Estudio genético: el estudio en sangre periférica permite detectar mutaciones en el gen de la distrofina en el locus Xp21 en un alto porcentaje de los pacientes y portadoras.

Diagnóstico

Ante un niño o adolescente con las características clínicas descritas, se debe tener un alto índice de sospecha, pero la implicación del diagnóstico para la vida del paciente y el consejo genético a los padres, obliga a confirmarlo con todos los medios a disposición, los que se pueden y deben utilizar también en las madres portadoras en los casos dudosos.

Tratamiento

No existe tratamiento efectivo en esta enfermedad. Se debe estimular a los pacientes a que permanezcan en activo lo más posible y a veces son necesarias correcciones ortopédicas y el uso de aparatos para prolongar el mayor tiempo posible su independencia. Se realiza fisioterapia de los músculos afectados, calor en forma de diatermia, rayos infrarrojos, entre otros. La dieta debe ser balanceada, evitando la obesidad y se utilizan complejos vitamínicos. Se recomienda la prednisona en dosis de 0,75 mg/kg/día, que puede retardar el progreso de la enfermedad en algunos casos.

Distrofia muscular progresiva de Becker

Es también una distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X, por lo que solo la padecen los varones, mientras las hembras son portadoras. Es conocida como la forma benigna de la distrofia de Duchenne y al igual que en esta, el defecto reside en el mismo gen; en este caso la distrofina está disminuida, pero no ausente. Su incidencia es 10 veces menor que la distrofia muscular progresiva de Duchenne, aproximadamente tres pacientes por cada 100 000 varones nacidos vivos. El cuadro clínico, de manera similar, está dominado por la debilidad muscular con atrofias de diferentes grupos musculares, seudohipertrofia gemelar y afectación cardiaca, pero todo de forma menos intensa y grave que en la distrofia muscular progresiva de Duchenne.

La mayoría de los pacientes con distrofia muscular progresiva de Becker experimentan los primeros síntomas entre los cinco a 15 años de edad, aunque el cuadro clínico puede comenzar en el tercer o cuarto decenio de la vida o incluso después. Los pacientes pueden mantenerse caminando por encima de los 25 años o más y su expectativa de vida sobrepasa la quinta década.

Los estudios enzimáticos, electromiográficos e histológicos arrojan resultados similares a los de la enfermedad de Duchenne. La determinación de distrofina en la biopsia muscular pone en evidencia valores disminuidos, pero superiores al 5 % de lo normal.

Distrofia facioescapulohumeral

Es una distrofia muscular progresiva que se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante; el defecto genético radica en el brazo largo del cromosoma 4, en el locus 4q35. Su prevalencia estimada es de un paciente por cada 100 000 varones nacidos vivos y casi la cuarta parte de los casos son debido de nuevas mutaciones.

La enfermedad tiene una evolución y severidad muy variables, que difieren de una familia a otra e incluso entre miembros de la misma familia. En su forma más típica, suele comenzar entre los seis a 20 años, con debilidad y atrofia de los grupos musculares que le son propios a esta enfermedad: dificultad para soplar o silbar, labios protruidos (labios de tapir), dificultad para ocluir los párpados, escápulas aladas, hipotrofias de los brazos con relativa indemnidad de los antebrazos (aspecto de Popeye) y más tardíamente, compromiso de los músculos de la cintura pelviana y los dorsiflexores que provoca dificultad para la marcha que puede confundirse con una marcha polineurítica.

Por lo general, la evolución de la enfermedad es lenta y los pacientes tienen una supervivencia normal, lo que les permite tener descendencia y perpetuar la enfermedad. Algunos casos pueden presentar mayor severidad y resultar confinados a la silla de ruedas desde edades tempranas de la vida.

El diagnóstico es básicamente clínico. La creatinfosfoquinasa sérica es normal o está ligeramente elevada. El electromiograma evidencia un patrón miopático en los músculos explorados. La biopsia de músculo muestra los cambios comunes a todas las distrofias musculares progresivas.

Distrofia miotónica (enfermedad de Steinert)

Es la miopatía hereditaria más frecuente del adulto. Presenta una distribución geográfica universal, afecta a todas las razas y ambos sexos por igual. Su prevalencia promedio es de cinco casos por 100 000 habitantes. Se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante con una elevada penetrancia; existe un defecto molecular en la región q13.3 del brazo largo del cromosoma 19 consistente en una secuencia inestable de

trinucleótidos, que en personas sanas es de cinco a 30 repeticiones, mientras que en los pacientes afectados está entre 50 y 2 000 repeticiones.

Los signos fundamentales que la distinguen claramente de las otras enfermedades musculares son:

– Fenómeno miotónico: mantenimiento de la contracción muscular después del cese de la inervación voluntaria, espontáneo o provocado.
– Presencia de atrofias musculares de distribución distal.

En conjunto con estos signos cardinales, existen otros elementos característicos en esta enfermedad: facies miopática típica, voz nasal, atrofia de los músculos esternocleidomastoideos (cuello de cisne), presencia de calvicie y cataratas a edades tempranas, atrofia testicular con esterilidad, hiperostosis frontal interna, silla turca pequeña, calcificación de núcleos de la base, dilatación progresiva de los ventrículos encefálicos. Hay dilatación esofágica y megacolon. Puede haber retraso mental de grado variable. Es muy importante la afectación cardiaca, que provoca bradicardia y diferentes grados de bloqueo auriculoventricular; algunos pacientes pueden necesitar la colocación de un marcapasos. En fases avanzadas de la enfermedad es frecuente la debilidad diafragmática y la hipoventilación alveolar, lo que provoca diferentes grados de compromiso respiratorio, a veces fatales. Son muy susceptibles a los agentes anestésicos, por lo que toda intervención quirúrgica en estos conlleva un riesgo extremo.

Todo este complejo sintomático puede aparecer a cualquier edad, pero lo más común es que lo haga en la adolescencia o después de esa fecha. La enfermedad es más intensa y precoz a medida que pasan las sucesivas generaciones (fenómeno de anteposición y progresión de los síntomas). De una madre con la enfermedad ya establecida puede nacer un niño con la forma congénita de la enfermedad, muy grave y con elevada mortalidad.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La creatinfosfoquinasa sérica es normal o está ligeramente elevada. El electromiograma evidencia la miotonía en los músculos explorados. La biopsia de músculo muestra los cambios comunes a todas las distrofias musculares progresivas y además masas sarcoplásmicas y fibras en anillo.

Distrofia muscular progresiva oculofaringea

Es un tipo de distrofia muscular progresiva de comienzo en la edad adulta que se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante, cuyo defecto genético está localizado en el cromosoma 14q11; en raras oportunidades puede aparecer con un carácter autosómico recesivo. La enfermedad comienza de preferencia después de los 45-50 años, con una ptosis palpebral unilateral o bilateral, parálisis de los músculos oculomotores y dificultades para la deglución, por lo que se debe hacer el diagnóstico diferencial con la miastenia *gravis*. Algunos pacientes evolucionan de forma más leve, lo que les permite alcanzar edades avanzadas, pero en la mayor parte de los casos, la enfermedad progresa inexorablemente a lo largo de los años, dificultando cada vez más la alimentación del paciente, que fallece por inanición o sepsis respiratoria y broncoaspiración.

El tratamiento es paliativo e incluye cirugía correctora de los párpados y gastrostomía para garantizar una alimentación adecuada en etapas avanzadas de la enfermedad.

Distrofias musculares progresivas de la cintura de los miembros

Conocida antes por diferentes epónimos (distrofia muscular progresiva de Erb o Leyden-Moebius), se conoce en la actualidad que no se trata de una única enfermedad sino que engloba un grupo numeroso de trastornos cuyo nexo es la debilidad y atrofia predominante de los músculos de la cintura escapular, de la cintura pélvica o ambas, con indemnidad de la musculatura facial. Conocidas universalmente como LGMD (por sus siglas en inglés *Limb Girdle Muscular Dystrophy*), puede transmitirse con patrón de herencia autosómico dominante o recesivo, también hay formas esporádicas. Las formas autosómicas dominantes comprenden al menos cinco enfermedades diferentes (LGMD 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 1-E) y las formas recesivas al menos 10 formas distintas (LGMD 2-A, 2-B, 2-C, 2-D, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 2-J), cada una tiene características clínicas diferentes, así, algunas comienzan en la infancia, otras en la edad adulta, puede haber compromiso cardiaco en forma de miocardiopatía dilatada familiar; existen formas graves de inicio en la infancia que pueden confundirse con la distrofia muscular progresiva de Duchenne, pero puede diferenciarse por la presencia de valores normales de distrofina y principalmente porque afecta por igual a niños y niñas.

Miopatías inflamatorias

También conocidas como polimiositis y dermatomiositis (ver "Capítulo 143. Miopatías inflamatorias idiopáticas: dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión").

Miotonía congénita

También conocida como *enfermedad de Thomsen*, es un trastorno hereditario que se transmite con un carácter autonómico dominante, de inicio en la infancia o adolescencia y que se caracteriza desde el punto de vista clínico por una miotonía generalizada de evolución relativamente benigna.

La miotonía domina el cuadro del paciente, es desencadenada por movimientos bruscos o rápidos: correr, caminar, saltar, o en ocasiones por un ruido u otro estímulo. No se exacerba con el frío, lo que la diferencia de la paramiotonía congénita. El diagnóstico diferencial más importante es con la distrofia miotónica, de la que se diferencia por carecer de los estigmas de esta última (atrofias musculares, retraso mental, calvicie, trastornos endocrinos, cataratas, entre otras).

Parálisis periódica hiperpotasémica

Es un trastorno de los canales de sodio que se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante y por lo general comienza en la primera década de la vida. Consiste en ataques recurrentes de parálisis que comienzan en los miembros inferiores y ascienden de forma rápida comprometiendo el tronco y los miembros superiores. Los ataques suelen durar entre 30 min a 60 min y en ese intervalo la debilidad puede ser leve o tan intensa que impida todo movimiento de las extremidades.

Los ataques se repiten con una frecuencia variable (dos o tres por semana o más), la mayor parte de los mismos ocurren antes del desayuno o luego de descansar 20 min a 30 min después del ejercicio, otros factores desencadenantes son la exposición al frío, la anestesia, el sueño, los glucocorticoides, los jugos de frutas ricos en potasio, el estrés y el embarazo. Hay tres variantes de este tipo de parálisis periódica: con miotonía, sin miotonía y con paramiotonía. La presencia de antecedentes familiares, la recurrencia de los ataques, la presencia de miotonía o paramiotonía, así como una elevación de los niveles de potasio sérico durante los ataques (5 mEq/L a 6 mEq/L) son por lo general suficientes para establecer el diagnóstico.

Parálisis periódica hipopotasémica

Es un trastorno de los canales de calcio que evoluciona con un patrón de herencia autosómico dominante, con predominio en

el sexo masculino en proporción de 3: 1 a 4:1. La mayoría de los pacientes debuta por debajo de los 16 años de edad y al igual que la precedente, consiste en ataques recurrentes de parálisis de intensidad variable que comienzan en los miembros inferiores y comprometen más tarde el tronco y los miembros superiores; puede haber trastornos respiratorios en los casos severos. La debilidad es más duradera y puede mantenerse incluso más de un día. Aparecen frecuentemente de manera espontánea en la segunda mitad de la noche o en las primeras horas de la mañana, otras veces luego de la realización de ejercicios físicos, ingestión abundante de carbohidratos o sodio, exposición al frío, ansiedad, administración de un anestésico local, adrenalina o corticosteroides.

Otras veces la parálisis periódica hipopotasémica es secundaria a diversos factores o entidades: tirotoxicosis, hiperaldosteronismo primario, abuso de diuréticos, fístula gastrointestinal, entre otros.

El diagnóstico se hace mediante el cuadro clínico, los antecedentes familiares o del factor desencadenante causal y la determinación de niveles bajos de potasio sérico durante los ataques.

Distrofias musculares congénitas

Son distrofias musculares presentes desde el nacimiento, a menudo con presencia de contracturas de los músculos proximales y del tronco. En el tipo Fukuyama, hay retraso mental severo. En el tipo Walter-Marburg, hay anomalías retinianas y cerebelosas. Ambas variedades de distrofia ocurren por defecto en el cromosoma 9q31-33.

En el tipo músculo-ojo-cerebro (Santavuori) coexisten anomalías retinianas, hidrocefalia, hipoplasia del *septum pellucidum* y del cuerpo calloso.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

113

Enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria

La enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria, la integra un grupo de trastornos neurológicos que afectan selectivamente a las motoneuronas y provocan una serie de síntomas característicos, generalmente provocado por lesiones degenerativas no inflamatorias de la vía motora voluntaria, en parte o en su totalidad. Los diferentes trastornos incluidos son heterogéneos y pueden obedecer a múltiples causas, algunos de estos son hereditarios. Esta denominación comprende un grupo de afecciones consideradas por casi todos los autores como formas clínicas de una sola alteración orgánica.

Recientemente algunos autores incluyen en este capítulo la paraplejía espástica familiar, otros consideran esto de difícil aceptación.

Las principales enfermedades son:

- Esclerosis lateral amiotrófica: es la variedad más frecuente y se conoce con las siglas esclerosis lateral amiotrófica. Cuando se afecta la vía motora voluntaria en su totalidad, es decir, las neuronas de la circunvolución frontal ascendente (células piramidales de Betz), las astas anteriores medulares y los núcleos motores de los pares craneales, también es conocida como *enfermedad de Charcot*.
- Esclerosis lateral primaria: si afecta exclusivamente la vía piramidal en los cordones laterales, tiene lugar entonces una afección rara llamada *esclerosis lateral primaria o esclerosis espasmódica de Charcot-Erb*.
- Atrofia muscular progresiva: cuando la lesión asienta en las neuronas motoras del asta anterior de la médula, provoca una amiotrofia espinal progresiva o enfermedad de Aran-Duchenne.
- Enfermedad de Kennedy o atrofia muscular progresiva espinobulbar: si se localiza en los núcleos motores de los pares craneales.
- Atrofia muscular espinal: trastornos de la neurona motora de la médula espinal:
  - Tipo I: forma infantil grave o enfermedad de Werdnig-Hoffman.
  - Tipo II: forma intermedia.
  - Tipo III: forma juvenil, de carácter leve. También llamada enfermedad de Kugelberg-Welander.
  - Tipo IV: forma leve del adulto.

Etiología

La enfermedad es más frecuente en el hombre que en la mujer, en una proporción de 2:1. La edad de presentación oscila entre 45 y 60 años en más del 50 % de los casos, y entre 30 y 45 años en el 20 %. Su aparición es excepcional antes de los 30 años. Se ha descrito reiteradamente en varios miembros de una misma familia. Asimismo, se han observados otros cuadros neurológicos degenerativos en familiares de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y en combinaciones de una enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria con otra degenerativa del sistema nervioso en el mismo paciente (esclerosis lateral amiotrófica más enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica más enfermedad de Pick, entre otras). Entre el 5 % y 10 % de los casos son hereditarios, con un patrón autosómico dominante (esclerosis lateral amiotrófica familiar) y existen otros con herencia autosómica recesiva.

Como factores predisponentes se han investigado el frío, los trastornos nutricionales, el alcoholismo, los embarazos, entre otros. Los traumatismos parecen tener importancia como factor desencadenante en un número limitado de casos.

La observación de la enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria después de una poliomielitis anterior aguda y el desarrollo del concepto de enfermedades por virus lentos del sistema nervioso, han sugerido esta causa en la enfermedad degenerativa, todavía por confirmar.

Anatomía patológica

Las lesiones anatomopatológicas son idénticas en todas las afecciones que componen el grupo y solo existen variaciones topográficas entre estas. Consisten en degeneración (cromatólisis) y destrucción neuronal y proliferación de la neuroglia, sin que en ningún momento se observen elementos inflamatorios.

Los axones de las neuronas destruidas sufren la degeneración de Waller.

Con el ultramicroscopio se observan engrosamientos esferoidales en la porción proximal del axón, compuestos por neurofilamentos.

En la amiotrofia espinal progresiva, las lesiones se presentan en las astas anteriores de la médula, principalmente en el engrosamiento cervical.

En la parálisis bulbar progresiva, asientan en los núcleos motores de los pares craneales, principalmente en los correspondientes a los pares XII, XI, X, VII (porción inferior) y a veces el par V. Hay que señalar la resistencia de las neuronas de los núcleos de los pares oculomotores y las neuronas parasimpáticas de la médula espinal sacra (núcleo de Onufrowicz).

En la esclerosis lateral amiotrófica ocurren en las astas anteriores (engrosamiento cervical), en los núcleos motores de los pares craneales (los mismos que en la parálisis bulbar progresiva) y, además, en las células piramidales de Betz de la circunvolución frontal ascendente. Es fácil comprender que al lesionarse

las células de Betz, los axones que en estas se originan y cuya reunión constituye la vía piramidal, sufren la degeneración walleriana; es por esto que en la esclerosis lateral amiotrófica se observan zonas dañadas en los distintos lugares por donde pasa la vía piramidal, como son el centro oval, brazo posterior de la cápsula interna, pie peduncular, pirámides bulbares y cordones laterales de la médula.

Las fibras musculares inervadas por los axones de las neuronas motoras afectadas en la médula espinal y el tallo cerebral se atrofian. En las fases tempranas pueden ser reinervadas por los axones vecinos indemnes, por un proceso de germinación.

Es de señalar que desde el punto de vista del examen microscópico, las lesiones quedan limitadas al sistema motor, pero la tinción inmunoquímica demuestra la existencia de neuronas que contienen ubiquitín, que es un marcador de degeneración neuronal; también se detectan cambios disfuncionales del metabolismo de la glucosa en neuronas no motoras.

Etiología

La causa de la esclerosis lateral amiotrófica, que por lo común se toma como modelo representativo de todas las enfermedades degenerativas de la vía motora voluntaria, no está definida. Algunos estudios sugieren que neurotrasmisores excitotóxicos, como el glutamato, contribuyen a la muerte de la neurona motora. La enzima superóxido dismutasa 1 es uno de los mecanismos de defensa de la neurona contra la toxicidad por neurotrasmisores, al destoxificar los radicales libres del anión superóxido. La enzima superóxido dismutasa 1 es patológica en algunas familias donde hay casos de esclerosis lateral amiotrófica, lo que ha llevado a la hipótesis de que esta enfermedad se debe a la acumulación de radicales libres en la neurona motora.

Cuadro clínico

Amiotrofia espinal progresiva o enfermedad de Aran-Duchenne

Se presenta generalmente en edades inferiores a 40 años. Lo que más llama la atención es la atrofia muscular simétrica y progresiva. En el examen físico se encuentran atrofias musculares de tipo mielopático, que en la mayoría de los casos empiezan por los extremos distales de los miembros superiores (tipo Aran-Duchenne), algunas veces por las extremidades inferiores y de forma excepcional por los músculos de la cintura escapular (tipo Vulpian-Bernhardt).

La atrofia de los músculos de la eminencia tenar e hipotenar, origina la "mano de mono". Más tarde, cuando se atrofian los interóseos y lumbricales, la mano toma el aspecto de "garra", y al afectarse los músculos flexores del antebrazo, aparece la "mano de predicador". La extensión del daño a otros músculos del miembro superior motiva la inmovilidad de este, que permanece apoyado al tronco. Cuando se toman los músculos cervicales, la cabeza cae colgando hacia el tórax.

Los reflejos profundos están disminuidos o abolidos, según la participación de los grupos musculares. A veces se detecta un signo de Babinski, que denuncia la participación de la primera neurona piramidal en el proceso. En todos los casos se observan fasciculaciones musculares y el electromiograma muestra el patrón de desnervación.

El cuadro clínico comienza a veces por un solo miembro. La evolución es entonces progresiva, pero de una evolución lenta. En esta variedad se han observado las mayores supervivencias (hasta 20 años). En ocasiones la atrofia muscular generalizada da al paciente un aspecto de caquexia extrema. Cuando participan los músculos inervados por pares craneales bulbares, el pronóstico se ensombrece.

Parálisis bulbar progresiva

Los pares craneales que más frecuentemente se toman son el XII y la porción inferior del VII. El cuadro clínico característico lo constituye la parálisis labioglosolaríngea. Ocurre una disartria que llega a la anartria, causada por la dificultad para la movilización de la lengua. Esta se atrofia de forma progresiva, así como los labios y los músculos de la cara. La paresia de las cuerdas vocales se traduce por afonía. La disfagia con regurgitación de líquidos por las fosas nasales es frecuente, se observan fasciculaciones en la lengua, el mentón y los labios. El velo del paladar permanece inerte y no existe reflejo faríngeo ni fenómeno de Verneth.

Al final sobrevienen trastornos respiratorios y cardiovasculares (taquicardia, hipertensión, entre otros) y el paciente fallece por broncoaspiración o por asfixia, por lesión de los centros respiratorios.

Esta forma clínica es la que peor pronóstico comporta.

Esclerosis lateral primaria o esclerosis espasmódica de Charcot-Erb

Los síntomas iniciales consisten en cansancio precoz y tirantez de una de las piernas, que en un periodo corto de tiempo se extienden a la otra pierna. Con la evolución de la enfermedad aparecen los signos indicadores de la espasticidad muscular. La lesión piramidal pronto se manifiesta por hiperreflexia, hipertonía y clonus, mientras que el signo de Babinski se presenta de forma inconstante solo en las etapas finales. En un periodo de cuatro a 10 años se instalan las atrofias musculares y los síntomas que traducen la participación bulbar. Esta es la forma clínica de más rara aparición en la enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria.

Esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Charcot

Si se reúnen los tres cuadros anteriores, se tiene el de la esclerosis lateral amiotrófica. Se caracteriza por un comienzo insidioso, habitualmente en personas de mediana edad del sexo masculino. Los síntomas iniciales son debilidad y atrofia muscular distal, fasciculaciones, hiperreflexia, espasticidad, signo de Babinski, y alteraciones progresivas de la deglución y la fonación; su pronóstico es reservado.

Los signos pareticoespasmódicos generalmente son evidentes tras la iniciación de las atrofias, pero otras veces la preceden. La esclerosis lateral amiotrófica sigue una evolución progresiva y acaba con la vida del paciente en dos o tres años.

En la variedad de esclerosis lateral amiotrófica que se desarrolla después de un traumatismo, los signos neurológicos comienzan en la región agredida en un periodo que oscila entre uno y seis meses después de este. Las manifestaciones de espasticidad son intensas. Frecuentemente los pacientes evolucionan con trastornos vasomotores y tróficos (periartritis, atrofia de Sudeck, entre otros).

La degeneración de las neuronas motoras cuyos axones forman la vía corticobulbar, provoca un cuadro clínico cuyas características sobresalientes son la disartria y la afectividad seudobulbar (excesivo llanto o risa involuntarios).

Debe recordarse que la función de los esfínteres vesical y anal permanece intacta durante toda la enfermedad.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Se establece ante un paciente con atrofias musculares mielopáticas y signos de piramidalismo, una evolución progresiva, ausencia de síntomas y signos cerebelosos y vestibulares, y conservación de la función de los esfínteres vesical y rectal.

Los estudios electrofisiológico como la neurografía, la electromiografía, las latencias tardías (reflejo H y onda F), el estímulo repetitivo, la electromiografía de fibra única son de gran importancia para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, confirmando que la debilidad es de carácter neurogénico, lo que permite el diagnóstico diferencial entre miopatía, distrofia muscular, lesiones del nervio periférico y de la unión neuromuscular. Demuestran que la lesión se encuentra en el asta anterior del cordón espinal, determinando la extensión de la enfermedad de un grupo de motoneuronas de un segmento específico, identificando que la patología está limitada al sistema motor sin compromiso sensitivo o autónomo, además, determina el pronóstico de la enfermedad.

A continuación se presentan los criterios de Lambert para la esclerosis lateral amiotrófica:

- Fibrilaciones y fasciculaciones en las extremidades superiores e inferiores o en una extremidad y en la cabeza.
- Potenciales motores de acción disminuidos de gran amplitud y larga duración.
- Velocidades de conducción sensitiva normales.
- Velocidades de conducción motora normales en los músculos levemente afectados y menor que 70 % en los músculos severamente afectados.

También están los criterios electrofisiológicos El Escorial para la esclerosis lateral amiotrófica, modificados en 1998 por el grupo de investigación de las enfermedades de motoneurona de la Federación Mundial de Neurología:

- Neuroconducciones:
  - Velocidades de conducción generalmente normales.
  - Las velocidades de conducción sensitiva pueden ser anormales en la presencia de atrapamientos nerviosos o neuropatía concomitante.
  - Potenciales sensitivos podrían estar ausentes en los ancianos.
- Electromiografía:
  - Combinación de desnervación activa y reinervación crónica que pueden variar de un músculo a otro.
  - Signos de desnervación activa caracterizada por fibrilaciones y ondas positivas.
  - Signos de desnervación crónica potenciales de acción motora gigantes con reclutamiento despoblado y con frecuencias de descarga mayores de 10Hz y potenciales de acción motora inestables.
  - Presencia de potenciales de fasciculación, polifásicos de larga duración. La ausencia de estos potenciales pone en duda el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica.
- Topografía de la desnervacion activa crónica con reinervacion:
  - Tallo cerebral: cambios en al menos un músculo.
  - Segmento torácico: cambios por debajo de T6 y en los músculos del abdomen.
  - Segmento cervical y lumbosacro: cambios en al menos dos músculos inervados pro diferentes nervios y raíces.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial principal del síndrome de motoneurona se realiza con la neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción proximal, la espondilorradiculoneuropatía cervical o lumbar, las fasciculaciones proximales benignas, la siringomielia, la miopatía, las distrofias musculares y síndromes miasteniformes. La neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción proximal compromete la motoneurona inferior, es asimétrica multifocal e interesa frecuentemente los miembros superiores con debilidad marcada y mínima atrofia. Los anticuerpos antigangliósidos GM1 son positivos. La diferencia eléctrica con otras enfermedades de motoneurona radica en la presencia de bloqueos de conducción proximal que confirma desmielinización.

Los pacientes con canal cervical estrecho y espondilorradiculoneuropatía, pueden ser clínicamente indiferenciables de la esclerosis lateral amiotrófica, sin embargo, la presencia de dolor de tipo radicular y las imágenes de resonancia magnética hacen el diagnóstico. Las neuroconducciones son normales y las amplitudes del potencial de acción motora están disminuidas y la electromiografía demuestra signos de desnervación crónica con reinervación.

Las miopatías y las distrofias musculares pueden confundirse con estadios tempranos de la esclerosis lateral amiotrófica. La presencia de dolor muscular, atrofia, debilidad simétrica proximal, en ausencia de compromiso de los reflejos, fasciculaciones y calambres clínicamente hacen la diferencia. Las neuroconducciones son usualmente normales. Los potenciales de acción motora en estadios tardíos muestran disminución de las amplitudes. La electromiografía evoluciona con fibrilaciones, disminución de la actividad de inserción, potenciales de baja amplitud y corta duración, características de un patrón miopático.

La miastenia autoinmune con compromiso bulbar, sin compromiso ocular en hombres ancianos puede confundirse con la esclerosis lateral amiotrófica. La miastenia característicamente responde a los medicamentos anticolinesterásicos y en esclerosis lateral amiotrófica pueden tener una respuesta falsa positiva con el cloruro de edrofonio, pero el estímulo repetitivo con decremento y los hallazgos de la electromiografía de fibra única hacen el diagnóstico.

Los pacientes con síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton tienen disminución de la amplitud del potenciales de acción motora, que mejora con ejercicio, el estímulo repetitivo a diferencia de la miastenia, muestra incremento de más del 100 % después del ejercicio y con frecuencias de 50 Hz.

La siringomielia se distingue por el compromiso sensitivo de disociación termoalgésica, la progresión de déficit motor de varias décadas. Debilidad con atrofia de los músculos correspondientes a los miotomas C8-T1 con signos de motoneurona inferior. Eléctricamente presenta disminución de los potenciales de acción motora de los músculos de la mano con fibrilaciones escasas en la electromiografía.

Las fibrilaciones proximales benignas se presentan en hombre de media edad, sin la presencia de atrofia o debilidad muscular. Las neuroconducciones sensitivas, motoras y latencias tardías son normales.

La intoxicación crónica por el plomo o saturnismo y las tirotoxicosis, causan a veces un síndrome neurológico muy parecido a la esclerosis lateral amiotrófica. El diagnóstico de ambas enfermedades es fácil y la terapéutica específica suele detener el proceso neurológico y aún mejorarlo.

Finalmente, las fasciculaciones benignas constituyen una fuente de preocupación para el que las padece y para el médico que es consultado, pero la ausencia de debilidad y de atrofia muscular, y principalmente del fenómeno de desnervación en el electromiograma, aclaran las dudas.

Tratamiento

Se considera importante seguir algunos principios básicos en la rehabilitación de estos pacientes por un equipo multidisciplinario, el tratamiento debe ser individualizado, pues no hay dos pacientes iguales; las formas de evolución muy rápidas requieren menor intensidad que las formas más lentas. Evitar la fatiga muscular y los ejercicios vigorosos. Tratamiento intensivo, pero dosificando cuidadosamente las diferentes actividades (logofoniatría, terapia ocupacional, psicología, terapia física, entre otras), para evitar la fatiga.

No hay medicamento capaz de curar o detener la enfermedad degenerativa de la vía motora voluntaria. Las medidas de rehabilitación y fisioterapia, el uso de aditamentos ortopédicos,

y en las fases finales el apoyo respiratorio con traqueostomía o sin esta, ayudan a obtener una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Se recomienda la administración de vitaminas B1, B12 y E.

El medicamento reluzole ha logrado una modesta prolongación de la supervivencia.

Cuando la espasticidad molesta y entorpece la motilidad, se recomienda el baclofeno, y si los calambres son problemáticos, se utiliza la difenilhidantoína.

Algunos pacientes presentan salivación excesiva, que se trata con amitriptilina, 10 mg cuatro veces al día.

El factor neurotrófico ciliar y el de crecimiento insulinoide están en fase de estudio.

Una de las novedosas terapias para restaurar la función neurológica puede ser el uso del trasplante celular, que incluye el uso de células madres.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

114

Neuropatías

Concepto

La neuropatía periférica es un nombre genérico con el que se designan los trastornos de cualquier causa que involucran las raíces anteriores o posteriores de la médula espinal, ganglios raquídeos, plexos, nervios periféricos o craneales, así como el sistema nervioso autónomo. Se encuentran entre las alteraciones neurológicas más frecuentes y su gravedad varía desde anormalidades sensoriales ligeras hasta trastornos paralíticos fulminantes, con peligro para la vida. Su diagnóstico diferencial representa un reto, porque son muy numerosas las enfermedades que las provocan.

Clasificación

Las neuropatías periféricas se clasifican de acuerdo con el síndrome clínico, los hallazgos patológicos o la etiología. Hay diversas clasificaciones, pero una de las más sencillas es dividirlas según su tiempo de evolución en agudas, subagudas y crónicas. Las agudas tienen un inicio inferior a una semana y las crónicas superiores a un mes. De acuerdo con la topografía se dividen en radiculopatía, plexopatía, mononeuropatía, mononeuropatía múltiple y polineuropatía.

La Asociación de Neuropatía en 1999 estableció la clasificación en:

1. Neuropatías asociadas con enfermedades endocrinas y renales:
   a) Neuropatía diabética.
   b) Neuropatía renal.
   c) Neuropatía hipotiroidea.
2. Neuropatías inflamatorias o mediadas inmunológicamente:
   a) Polineuropatías inflamatorias agudas (síndrome de Guillain-Barré y variantes):
      – Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o síndrome de Guillain-Barré.
      – Neuropatía axonal motora aguda.
      – Neuropatía axonal motora y sensitiva aguda.
      – Síndrome de Miller-Fisher.
      – Neuropatía sensitiva aguda o ganglioneuritis.
      – Neuropatía autonómica aguda (pandisautonomía).
   b) Polineuropatías inflamatorias crónicas:
      – Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
      – Neuropatía desmielinizante asociada con anticuerpos anti-MAG.
      – Neuropatía motora multifocal.
      – Neuropatía sensitiva asociada con anticuerpos anti-GD 1b y gangliósido disialosil.
      – Neuropatía sensitiva asociada con anticuerpos anti-sulfatide.
      – Neuropatía sensitiva paraneoplásica asociada con anticuerpos anti-Hu.
      – Neuropatía axonal inflamatoria crónica.
      – Neuropatía vasculítica, no sistémica o asociada con enfermedad sistémica.
   c) Plexopatías:
      – Plexitis braquial.
      – Plexitis lumbosacra.
3. Neuropatías infecciosas:
   a) Neuropatías causadas por virus:
      – Citomegalovirus.
      – Herpes simple.
      – Herpes zóster.
      – Hepatitis C.
      – Hepatitis B.
      – Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.
      – Neuropatía sensitiva simétrica distal o sensitivo-motora.
      – Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica.
      – Mononeuropatía *múltiple*.
      – Neuropatía autonómica.
   b) Neuropatías causadas por bacterias o parásitos:
      – *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme).
      – *Corynebacterium diphteria* (difteria).
      – *Mycobacterium leprae* (lepra).
      – *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas).
4. Neuropatías asociadas con tumores, neuropatías paraneoplásicas:
   a) Neuropatía sensitiva asociada con anticuerpos anti-Hu.
   b) Neuropatía motora paraneoplásica.
   c) Síndrome neuropatía mieloma y enfermedad desconocida que afecta muchos sistemas del organismo (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, m-proteína M y S).
   d) Amiloidosis primaria.
   e) Neuropatías asociadas con gammapatías monoclonales IgM.
   f) Neuropatía sensitivo-motora tardía en cáncer avanzado.
   g) Mononeuropatía o mononeuropatía multiple.
5. Neuropatías hereditarias:
   a) Enfermedad de Charcot-Marie-Toth tipo 1B.
   b) Neuropatía hereditaria con predisposición a parálisis de presión: supresión o mutaciones en PMP22.
   c) Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo X.
   d) Neuropatía amiloidea hereditaria.
   e) Enfermedad de Dejerine-Sottas.
6. Neuropatías traumáticas y por atrapamiento:

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

a) Síndrome del túnel del carpo.
b) Radiculopatías cervical o lumbosacra.
c) Nervio mediano en el codo.
d) Síndrome del interóseo anterior.
e) Nervio cubital en el codo o en la muñeca.
f) Nervio radial en el brazo.
g) Nervio ciático.
h) Nervio peroneo común en la rodilla.
i) Nervio tibial en la rodilla.
j) Nervio femoro-cutáneo (meralgia parestésica).
k) Nervio accesorio espinal en el triángulo posterior cervical en el cuello.
l) Mononeuropatías secuenciales múltiples.

7. Neuropatía inducida por el frío.
8. Toxinas que causan neuropatías:
   a) Acrilamida.
   b) Arsénico.
   c) Disulfuro de carbono.
   d) Plomo.
   e) Mercurio.
   f) Organofosforados.
   g) Platino.
   h) Talio.
9. Causas nutricionales:
   a) Alcohol.
   b) Tiamina (vitamina B1).
   c) Cobalamina (vitamina B12).
   d) Piridoxina (vitamina B6).
   e) Tocoferol (vitamina E).
   f) Neuropatía posgastrectomía.
10. Drogas que inducen neuropatías:
   a) Cloramfenicol.
   b) Cisplatino.
   c) Colchicina.
   d) Dapsona.
   e) Disulfiram.
   f) Amiodarona (cordarone).
   g) Oro.
   h) Isoniacida.
   i) Misonidazol.
   j) Metronidazol.
   k) Nitrofurantoina.
   l) Perhexiline.
   m) Propafenona.
   n) Piridoxina (vitamina B6).
   o) Paclitaxel (taxol).
   p) Fenitoína.
   q) Sinvastatina e hipolipemiantes similares.
   r) Tacrolimus(FK506).
   s) Vincristina.
   t) Zalcitabine (deoxycytinde).
11. Neuropatía inducida por radiación.
12. Polineuropatía del paciente crítico.
13. Idiopáticas:
   a) Polineuropatías idiopáticas:
      – Neuropatía sensitiva de pequeñas fibras idiopática.
      – Neuropatía sensitiva de grandes fibras idiopática.
      – Neuropatía sensitiva de grandes y pequeñas fibras idiopática.
      – Neuropatía sensitivo-motora axonal idiopática.
      – Neuropatía axonal predominantemente motora idiopática.
      – Neuropatía predominantemente autonómica idiopática.
   b) Mononeuropatías idiopáticas:
      – Parálisis de Bell.
      – Neuralgia del trigémino.
      – Otras mononeuropatías craneales.
      – Mononeuropatía en sitios de no atrapamiento.

Radiculopatía

El término radiculopatía se refiere a la pérdida o disminución de la función sensitiva o motora de una raíz nerviosa. La distribución del trastorno en los segmentos corporales se corresponde con la topografía de la raíz o raíces afectadas. Lo más frecuente es que afecte los brazos, el cuello, espalda baja y extremidades inferiores.

El dolor de tipo radicular se inicia a nivel de la columna. Este puede aparecer o aumentar al toser, estornudar, por contracción de músculos abdominales, o simplemente al sentarse o ponerse de pie. El dolor tiende a aumentar también en aquellas posturas en las cuales los nervios o raíces se estiran, por ejemplo, a nivel cervical el dolor se irrita al girar la cabeza hacia el lado afectado.

Los mecanismos de lesión de las raíces nerviosas pueden ser, mecánicos y no mecánicos.

Tipos de radiculopatías

Radiculopatía cervical

Ocurre a nivel de los miembros superiores. Sus signos son bastante específicos, como alteraciones motoras, sensitivas y de los reflejos osteotendinosos. Se presenta normalmente en personas que están sobre los 50 años y principalmente afecta a hombres. La causa más común de esta enfermedad es el llamado "atrapamiento foraminal" de un nervio espinal, que consiste en la disminución de la altura de un disco vertebral y cambios degenerativos de la estructura de la columna.

Radiculopatía lumbar

Este tipo de enfermedad provoca espasmo, debilitamiento muscular y lumbago severo, entre otras. Este tipo de radiculopatía al presentarse mediante algún tipo de accidente inesperado, comúnmente se le administra analgésicos narcóticos y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Si los efectos perduran durante un periodo de tiempo razonable, puede recurrirse al tratamiento quirúrgico.

Plexopatía

Plexo braquial

El plexo braquial (*plexus brachialis*) es una estructura nerviosa formada por la anastomosis de las ramas primarias anteriores de los nervios espinales C5, C6, C7, C8 y T1 con aportes inconstantes de C4 y T2. Se denomina plexo braquial prefijado cuando la raíz más superior es C4 y la más inferior C8. Plexo braquial posfijado es cuando la raíz nerviosa más superior proviene de C6 y la más inferior de T2.

Es responsable de la inervación muscular y cutánea del miembro superior, con la excepción del músculo trapecio que es inervado por la raíz espinal del nervio accesorio, y un área de la piel cercana a la axila inervada por el nervio intercostobraquial. Esta función puede estar comprometida por la aparición de tumores en la región apical de cualquiera de los pulmones. Las lesiones del plexo braquial vienen acompañadas de trastornos funcionales severos.

Plexo lumbosacro

Es una red de nervios constituido por las anastomosis que forman las ramas anteriores de los nervios sacros (S1-S4) y fibras anteriores lumbares (L4-L5), que distribuyen su inervación a la pelvis y los miembros inferiores. Su afectación por diferentes factores (tumores, traumatismos, inflamación, entre otros) constituyen la llamada *plexopatía lumbosacra*, que se presenta con dolor en la cadera y debilidad de los músculos proximales de la pierna, que se desarrolla a lo largo de días o semanas. La

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

exploración cuidadosa muestra compromiso de los músculos que inerva el plexo lumbosacro, incluyendo los músculos del hueco poplíteo y los glúteos.

Mononeuropatía

El término mononeuropatía hace referencia a la afección focal de un único tronco nervioso e implica, por tanto, una causa local. Las causas más habituales son los traumatismos directos, la compresión y el atrapamiento. Las neuropatías cubitales, provocadas por una lesión en el surco o el túnel cubital, y la neuropatía del nervio mediano, por compresión en el túnel carpiano, constituyen la mayor parte de las mononeuropatías que se observan en la práctica clínica.

Los síntomas más frecuentes son el dolor, parestesias o trastornos deficitarios motores en el territorio del nervio afectado.

En ausencia de antecedentes de traumatismo en el tronco nervioso, los factores que aconsejan el tratamiento conservador de una mononeuropatía son el inicio súbito, la ausencia de déficit motor, la escasez o ausencia de alteraciones sensoriales (aunque el paciente pueda presentar dolor y síntomas de tipo sensorial) y la inexistencia de degeneración axonal mediante criterios electrofisiológicos. Los factores que indican la aplicación de medidas activas, como la intervención quirúrgica, son la cronicidad y el empeoramiento del déficit neurológico en la exploración, ante todo si las alteraciones motoras y el estudio electrofisiológico sugieren que la lesión ha dado lugar a una degeneración walleriana.

Neuropatía cubital

La parálisis cubital completa provoca una deformidad característica de "mano en garra", debida a la atrofia y debilidad de muchos de los pequeños músculos de la mano y a la hiperextensión de los dedos en las articulaciones metacarpofalángicas con flexión de las articulaciones interfalángicas. La deformidad por flexión es más pronunciada en los dedos cuarto y quinto.

Existe déficit sensorial en el quinto dedo, la parte cubital del cuarto dedo y el borde cubital de la palma de la mano.

La localización superficial del nervio en el codo hace que esta sea una localización frecuente de la parálisis por presión. El nervio cubital también puede quedar atrapado inmediatamente distal al codo, en el túnel cubital formado por el arco aponeurótico que une las dos cabezas del músculo cubital anterior.

La presión prolongada en la base de la palma, como ocurre al utilizar herramientas manuales o al montar en bicicleta, puede lesionar la rama palmar profunda del nervio cubital, causando debilidad de los pequeños músculos de la mano, aunque sin déficit sensorial. El tratamiento de la neuropatía cubital depende del momento, el sitio y la gravedad de la lesión focal que causó el daño. La compresión del nervio dentro del túnel cubital puede tratarse con liberación quirúrgica, en tanto que la lesión de este tronco en el surco epitrócleo-olecraniano se trata con medidas conservadoras, con acojinamiento protector o por medios quirúrgicos, por una técnica de transposición anterior.

Síndrome del túnel del carpo

Es una neuropatía común, causada por la compresión del nervio mediano en la muñeca.

La incidencia es mayor en mujeres de edad mediana y hay también una asociación con el embarazo. Las manifestaciones clínicas consisten en dolor intermitente, adormecimiento y hormigueos en los dedos que dependen de la posición de la mano y de la muñeca, comúnmente asociados con debilidad subjetiva de la prensión. Los síntomas ocurren inicialmente solo en la noche y pueden despertar al paciente; en los casos más severos los síntomas pueden ocurrir también durante el día.

A menudo son provocados por hiperextensión o hiperflexión de la muñeca durante actividades que impliquen movimientos manuales repetidos. El dolor puede propagarse hacia el antebrazo o incluso al hombro. El paciente a menudo sacude la mano y los dedos en un esfuerzo para obtener alivio de su molestia (signo del golpecito). Usualmente la mano dominante se compromete más.

Al examen clínico puede haber una discreta alteración sensitiva en los tres primeros dedos de la mano o atrofia de los músculos de la eminencia tenar con un signo de Tinel positivo (sensación de hormigueos en las falanges distales de estos dedos al percutir el túnel del carpo). El signo de Phalen, en el que el paciente hiperflexiona la muñeca por un minuto y provoca los síntomas. Alternativamente, la hiperextensión de la muñeca por un minuto puede tener el mismo efecto. El signo de Phalen es más específico que el del Tinel para el síndrome del túnel del carpo, pero ambos pueden estar presentes en personas normales.

Este síndrome puede ocurrir en condiciones que reduzcan el espacio en el túnel o que causan susceptibilidad aumentada del nervio. El espacio reducido puede ser causado por tenosivitis, artritis reumatoide, ganglios, ostefitos, músculos anómalos o tumores. La retención de líquidos se cree que es la responsable en el embarazo, lactancia o durante el empleo de estrógenos.

Algunas condiciones con susceptibilidad aumentada del nervio incluyen diabetes, hipotiroidismo, neuropatía hereditaria con parálisis de presión, acromegalia, depósito de amiloide focal que puede ser idiopático o genético, amiloidosis sistémica o diálisis. Las laborales ocurren con movimientos repetitivos de la mano y de la muñeca y contemplan muchas actividades y ocupaciones.

Polineuropatía

Aunque el término polineuropatía indica un proceso simétrico y diseminado, por lo común distal y gradual, las polineuropatías muestran un grado importante de diversidad debido a su extrema variabilidad en cuanto a velocidad de evolución, gravedad, mezcla de alteraciones sensoriales y motoras, y presencia o ausencia de síntomas positivos.

El cuadro típico de la polineuropatía es el que se observa en los procesos neuropáticos tóxicos o metabólicos adquiridos. Los primeros síntomas suelen ser sensoriales y consisten en sensación de hormigueo, quemazón, pinchazos o disestesias en banda en los talones o las puntas de los dedos de los pies, o bien de forma generalizada en las plantas.

Los síntomas y signos suelen ser simétricos y graduales en sentido distal y llegan a surgir antes de los signos motores o sensoriales objetivos.

Al evolucionar el trastorno, las disestesias se diseminan hacia la parte inferior de las piernas. Suele ocurrir un déficit sensorial en ambos pies, pérdida de reflejos aquíleos y debilidad de la flexión dorsal de los dedos de los pies, más intensa en el dedo gordo. En algunos casos, el proceso se inicia con síntomas de debilidad en los pies, sin síntomas sensoriales subjetivos.

Al agravarse el proceso, el déficit sensorial se desplaza progresivamente en dirección centrípeta en forma de "calcetín", y el paciente puede sentir "acartonamiento" de los pies, o puede referir una "sensación como si estuviera caminando sobre muñones".

Los pacientes tienen dificultades para caminar sobre los talones durante la exploración y pueden golpear con los pies al hacerlo. Luego desaparece el reflejo rotuliano y se hace más evidente el pie péndulo.

Cuando el déficit sensorial ha alcanzado la parte superior de la espinilla, suelen apreciarse disestesias en las puntas de los dedos de las manos. El grado de dolor espontáneo es variable, aunque suele ser considerable.

Los estímulos de baja intensidad en zonas hipoestésicas, una vez percibidos, pueden resultar extremadamente molestos

(hiperpatía). La inestabilidad de la marcha puede ser desproporcionada respecto a la debilidad muscular debido al déficit propioceptivo.

El agravamiento de los síntomas es más intenso en las piernas que en los brazos, y sigue una dirección centrípeta, de forma simétrica, con déficit pansensorial, arreflexia y atrofia muscular; la debilidad motora suele ser mayor en los músculos extensores que en los grupos musculares flexores correspondientes.

Cuando el trastorno sensorial alcanza los codos y la parte media del muslo, por lo general se puede demostrar la presencia de una zona de hipoestesia con forma en tienda de campaña en la parte inferior del abdomen. Luego esta zona aumenta de tamaño y el vértice se extiende en sentido rostral hacia el esternón a medida que empeora el cuadro neuropático. Para entonces, los pacientes por lo común no pueden permanecer de pie ni caminar, ni coger objetos con las manos. En general, el déficit motor también es gradual, distal y simétrico.

Mononeuropatía múltiple (neuropatía multifocal)

Este término hace referencia a la afección simultánea o secuencial de troncos nerviosos individuales no contiguos, de forma parcial o completa, con una evolución de días a años. Debido a que el proceso patológico subyacente a la mononeuropatía múltiple afecta a los nervios periféricos de una forma multifocal y aleatoria, a medida que empeora el proceso el déficit neurológico tiende a ser menos multifocal y sectorial y más confluente y simétrico.

Por tanto, es importante prestar atención al patrón de los síntomas iniciales a la hora de establecer un juicio diagnóstico según el que una neuropatía concreta corresponde realmente a una mononeuropatía múltiple y no a una polineuropatía.

A menudo, los datos que permiten establecer el diagnóstico de neuropatías periféricas específicas se basan en acontecimientos que pasan inadvertidos o se olvidan fácilmente ocurridos semanas o meses antes del inicio de los síntomas.

Se debe preguntar al paciente en relación con el padecimiento reciente de procesos víricos, la presencia de otros síntomas generalizados, la instauración de nuevos fármacos, la exposición a disolventes, pesticidas o metales pesados, la aparición de síntomas similares en familiares o compañeros de trabajo, el consumo de alcohol y la presencia de enfermedades preexistentes conocidas.

También es útil preguntar a los pacientes si se sentirían bien en caso de que desaparecieran los síntomas neuropáticos, para tener una idea sobre la presencia o ausencia de una enfermedad generalizada subyacente.

Evolución de las neuropatías periféricas

La evolución de las neuropatías periféricas varía entre un rápido empeoramiento en unos pocos días y un proceso indolente que se extiende durante decenios.

Las polineuropatías que presentan una evolución de avance lento durante más de cinco años son probablemente de origen genético, ante todo cuando las principales manifestaciones son atrofia y debilidad distales con escasos o nulos síntomas sensoriales. La polineuropatía diabética y las neuropatías paraproteinémicas avanzan de forma gradual en el transcurso de cinco a 10 años. Las degeneraciones axonales de origen tóxico o metabólico suelen evolucionar entre varias semanas y un año o más, mientras que la velocidad de evolución de las neuropatías desmielinizantes varía mucho, desde unos días en el síndrome de Guillain-Barré hasta muchos años en otros procesos. La palpación de los troncos nerviosos para detectar algún abultamiento es una parte, con frecuencia olvidada, de la exploración neurológica. En las mononeuropatías se debe explorar manualmente toda la longitud del tronco nervioso para descartar la presencia de engrosamiento focal, un neurofibroma, puntos de hipersensibilidad o un fenómeno de Tinnel (sensación de hormigueo en el territorio sensorial del nervio al golpear suavemente en el trayecto del tronco nervioso) y aparición de dolor al distender el tronco nervioso.

En la neuritis por lepra es frecuente el engrosamiento fusiforme de los troncos nerviosos y en los casos de polineuropatía amiloide se puede identificar un aspecto en rosario de los troncos nerviosos.

En las neuropatías hipertróficas determinadas genéticamente puede ocurrir un engrosamiento uniforme de todos los troncos nerviosos, a menudo hasta el calibre de un dedo meñique.

La mayor parte de las neuropatías afectan a las fibras de cualquier calibre, aunque a veces la lesión es selectiva para las fibras grandes o pequeñas.

En las polineuropatías que afectan principalmente a las fibras pequeñas puede predominar la disminución de la sensibilidad térmica y a los pinchazos, a menudo con presencia de disestesias dolorosas con sensación urente, junto con disfunción autonómica y conservación relativa de la función motora, del equilibrio y de los reflejos tendinosos. Algunos casos de polineuropatía amiloidea y diabética distal se incluyen en esta categoría.

Por lo contrario, la polineuropatía con afección de fibras de calibre grande se caracteriza por arreflexia, ataxia sensorial, déficit sensorial cutáneo relativamente leve (aun cuando las disestesias distales son comunes) y disfunción motora variable, aunque en ocasiones grave.

Exámenes complementarios

En los pacientes con neuropatía periférica el estudio sistemático debe incluir un recuento hemático completo, con velocidad de sedimentación eritrocítica, análisis de orina, radiografía de tórax o tomografía axial computadorizada, medición de la glucemia posprandial y electroforesis de proteínas séricas. La realización de otras pruebas debe basarse en los resultados combinados obtenidos en la historia clínica, la exploración física y el examen electrodiagnóstico

La distinción entre una neuropatía primaria desmielinizante y una neuropatía axonal es muy importante debido a las grandes diferencias que existen entre ambos procesos en cuanto al diagnóstico, evolución y al tratamiento. Por lo general, no es posible establecer una distinción entre trastornos axonales y desmielinizantes únicamente por la exploración física; para esto son especialmente útiles los estudios neurofisiológicos, en lo fundamental el estudio de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora. Las características electrofisiológicas de la desmielinización son la disminución de la velocidad de conducción nerviosa, la dispersión de los potenciales de acción compuestos provocados, el bloqueo de la conducción (disminución importante en la amplitud de los potenciales de acción compuestos del músculo tras la estimulación proximal del nervio, en comparación con la estimulación distal), y la notable prolongación de los periodos de latencia distales. Por lo contrario, las neuropatías axonales se caracterizan por disminución en la amplitud de los potenciales de acción compuestos provocados con conservación relativa de la velocidad de conducción nerviosa.

Biopsia de nervios periféricos

El nervio safeno externo, situado en el tobillo, es el nervio preferido para efectuar biopsia de nervios periféricos. Entre las consideraciones diagnósticas cabe citar vasculitis, amiloidosis, lepra y, a veces, sarcoidosis.

La biopsia del nervio periférico también es útil cuando se palpan uno o más nervios cutáneos aumentados de grosor. Otra aplicación clínica es el establecimiento del diagnóstico de algunos trastornos infantiles determinados genéticamente, como la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbe, la neuropatía axonal gigante y la distrofia neuroaxonal infantil.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Síndrome de Guillain-Barré-Strohl

Es un cuadro descrito por estos autores en 1916, que está incluido dentro de las polineuropatías inflamatorias agudas y se sospecha con fuerza que sea un trastorno mediado por mecanismos inmunológicos. El síndrome afecta a personas de cualquier edad, sexo y raza, aunque algunos autores han reportado una incidencia mayor entre la tercera y cuarta décadas de la vida, así como un ligero predominio por el sexo femenino y la raza blanca.

Etiología

En casi las tres cuartas partes de los casos de síndrome de Guillain-Barré-Strohl se encuentra como antecedente previo un proceso agudo febril, de duración e intensidad variables, que aparece entre una y tres semanas antes de que se inicie el cuadro neurológico, con manifestaciones respiratorias, digestivas o ambas, y cuyas causas son múltiples en relación con:

- Virus:
  - Herpes zóster.
  - Herpes simple.
  - Epstein-Barr.
  - Citomegalovirus
  - Coxsackie A4 y B5.
  - ECHO 7 y 9.
  - Hepatitis A y B.
  - virus de inmunodeficiencia humana.
  - Influenza.
  - Sarampión.
- Bacterias:
  - *Campylobacter jejuni.*
  - *Plasmodium falciparum.*
  - *Escherichia coli.*
  - Salmonella.
  - Shigela.
  - *Mycoplasma pneumoniae.*
- Posinmunización:
  - *Haemophilus influenzae.*
  - Influenza.
  - Rabia.
  - Viruela.
  - Toxoide tetánico.
  - Toxoide tetánico-difteria.

Así mismo, se ha demostrado un aumento en la tendencia a padecer el síndrome después del parto. Una pequeña proporción de casos (menos del 5 %) ocurre entre una y cuatro semanas después de un procedimiento quirúrgico.

Etiología

El mecanismo a través del que ocurre la enfermedad es desconocido, a pesar de que hay evidencias de gran peso que indican que el síndrome tiene un trasfondo autoinmune.

Cuadro clínico

Los síntomas neurológicos iniciales son variables y los pacientes se quejan de debilidad en los miembros inferiores y dificultad para la marcha, acompañada en algunos casos de dolor en las masas musculares y en el raquis. Menos frecuentemente refieren como manifestaciones iniciales parestesias, diplopia, cefalea, parálisis facial periférica o trastornos al deglutir.

El examen físico del sistema nervioso muestra un déficit motor como elemento característico de la enfermedad, que consiste en una parálisis de tipo flácido, de intensidad variable, que va desde una ligera disminución en la fuerza de contracción muscular, hasta una parálisis total del músculo o grupos musculares.

Hay hipotonía de mayor o menor intensidad, así como hiporreflexia o arreflexia osteotendinosa, según el grado de parálisis. Los reflejos cutáneos suelen estar presentes y el signo de Babinski o sus sucedáneos son poco frecuentes.

El examen de la sensibilidad comúnmente muestra desproporción entre los trastornos subjetivos de la sensibilidad, a veces muy prominentes (dolor y parestesias) y las alteraciones objetivas, que por lo general son escasas y consisten en hipoestesias e hipoalgesia, aunque en ocasiones hay hiperestesia e hiperalgesia,o hipopalestesia.

El examen de los pares craneales muestra con frecuencia una parálisis facial periférica bilateral. También pueden estar tomados los pares IX y X, lo que se traduce por una parálisis faringolaríngea. Si la afectación se extiende hasta la porción motora visceral del X par craneal, aparecen signos de tipo vegetativo, que caracterizan a las formas graves: taquicardia, arritmia respiratoria, hipoventilación, edema pulmonar, entre otros. Si el paciente no fallece, la lesión de los nervios craneales suele mostrar tendencia a la recuperación rápida y total.

Los signos que orientan hacia la existencia de compromiso respiratorio son:

- Ansiedad e intranquilidad.
- Tos débil con expectoración dificultosa.
- Dificultad para contar en alta voz durante la fase espiratoria después de una inspiración forzada. Normalmente debe llegarse hasta 30 o más. Si el paciente no pasa de 15, se calcula que la capacidad vital ha disminuido en el 25 % de lo normal.
- Trastornos de conciencia.

La enfermedad tiene tres etapas muy bien definidas:

- Progresión: que comienza desde el inicio de los trastornos motores y dura hasta tres semanas; constituye el verdadero periodo de actividad patogénica del proceso.
- Estabilización: cuando durante 24 h o más no se suman nuevos elementos clínicos al cuadro neurológico; puede durar de uno a tres días o ser inaparente.
- Regresión: cuando ocurre la mejoría de los síntomas y signos del paciente; dura generalmente de tres a seis meses, aunque puede ser menor excepcionalmente o extenderse hasta los dos años, pasados estos se considera que no debe haber mejoría ulterior.

Formas clínicas

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda: es la forma clásica del síndrome que se ha descrito.
- Síndrome de Miller-Fisher: combinación de ataxia, oftalmoplejia, arreflexia osteotendinosa y diplejia facial como elementos prominentes del cuadro clínico.
- Neuropatía motora axonal aguda.
- Neuropatía sensitivo motora axonal aguda.
- Neuropatía craneal múltiple con compromiso sensitivo severo.
- Forma faringo-cervico-braquial.
- Forma de paraparesia pura.
- Ptosis palpebral grave sin oftalmoparesia.
- Diplejia facial y parestesias.
- Combinacion de síndrome de Miller Fischer y forma faringo-cervico-braquial.
- Forma saltatoria: toma de miembros inferiores y nervios craneales, respetando los superiores.

Exámenes complementarios

Hemograma

Generalmente hay leucocitosis, aunque poco intensa.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Eritrosedimentación

Se encuentra acelerada.

Líquido cefalorraquídeo

Su examen es fundamental para confirmar el diagnóstico, pero no debe olvidarse que su resultado depende del tiempo de evolución de la enfermedad. Por lo general se encuentra una disociación albumino-citológica, es decir, gran aumento de las proteínas con células normales o ligeramente elevadas (entre 10 células/mm^3 a 20 células/mm^3). El conteo diferencial muestra linfocitos y elementos mononucleares.

En el estudio electroforético del líquido se halla casi siempre elevación de las gammaglobulinas con disminución de la fracción beta.

La hiperproteinoraquia se ha tratado de explicar sobre la base del edema que afecta las raíces, que es particularmente severo en el sitio donde estas atraviesan las vainas durales, por lo que se ha planteado un mecanismo de trasudación pacientes o una falta de reabsorción del líquido cefalorraquídeo. En estos pacientes se han demostrado niveles proteicos mucho más bajos en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción cisternal. La presión del líquido por lo general se encuentra dentro de los límites normales.

La punción lumbar no solo debe realizarse de inicio, sino que ha de repetirse de manera seriada cada siete a 10 días, para de esta manera confirmar las variaciones de las proteínas en el líquido en la fase de progresión y de regresión de la enfermedad. En esta última fase las proteínas permanecen, en ocasiones, elevadas durante meses.

Algunos autores han señalado alteraciones del electrocardiograma en ciertos casos, especialmente del segmento ST y de la onda T, por lo que se realiza a diario en los casos graves e inestables en su aparato cardiovascular.

Exámenes inmunológicos

En los primeros estudios evolutivos se detectan títulos elevados de un anticuerpo IgM antimielina que fija el complemento, cuya disminución se relaciona con la mejoría clínica. También se encuentran anticuerpos IgM e IgG contra GM1 y GD16, que son glicoproteínas de membrana en pacientes con evidencia de infección por *Campylobacter*, lo que sugiere semejanza entre antígenos del nervio y la bacteria.

Se han descrito linfocitos activados circulantes, y en cultivos celulares, linfocitos que se activan, proliferan y producen linfocinas.

Diagnóstico

Se hace mediante el cuadro clínico antes descrito, apoyado en los exámenes complementarios indicados.

Existe una escala funcional del síndrome de gran utilidad práctica y pronóstica:

- Grado 0: persona sin enfermedad.
- Grado 1: paciente con síntomas y signos menores.
- Grado 2: el paciente puede andar hasta 5 m sin ayuda, andador o bastón, pero es incapaz de hacer trabajos manuales.
- Grado 3: el paciente puede andar hasta 5 m con ayuda, andador o bastón.
- Grado 4: el paciente se encuentra postrado.
- Grado 5: el paciente requiere ventilación asistida, parte del día o de la noche.

Evolución

En la mayoría de los casos la enfermedad evoluciona en forma favorable y ocurre la curación. En algunos pacientes se presenta una parálisis ascendente (de Landry) capaz de ocasionar la muerte por insuficiencia respiratoria. Son de mal pronóstico también las formas axonales.

Tratamiento

Estos pacientes deben ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos hasta que se mantengan libres de complicaciones que comprometan sus funciones vitales o hasta el inicio de la fase de recuperación. En el tratamiento se contemplan medidas de orden general y otras más específicas.

Medidas generales

- Reposo: está en relación con el grado de parálisis que tenga el paciente y siempre se deben evitar las posiciones viciosas.
- Dieta: debe ser agradable al paladar y, si fuera necesario, se valora el uso de una sonda nasogástrica o alimentación parenteral.
- Cateterización de una vena profunda para garantizar la nutrición parenteral o para realizar cualquier otro procedimiento.
- Mantener las vías aéreas expeditas mediante puño percusión, aspiración endotraqueal, llegando incluso a la intubación, de ser necesario.
- Sondaje vesical si fuera necesario.
- Movimientos articulares y ejercicios pasivos como profilaxis del tromboembolismo pulmonar. Si se estima pertinente se utiliza la heparina en dosis antiagregante.
- Vitaminoterapia en altas dosis por sus efectos metabólicos favorables. Se debe indicar:
  - Vitamina B1, 100 mg/día a 300 mg/día.
  - Vitamina B6, 100 mg/día a 300 mg/día.
  - Vitamina B12, 1 000 µg/día a 2 000 µg/día.

Medidas específicas

- Inmunoglobulinas: se indican 0,4 g/kg/día durante cinco días. Se cree que actúan la provocar una disminución de la acción del complemento activado (C3a y C4a) en las células diana.
- Plasmaféresis: se recomiendan recambios de 200 mL/kg de peso corporal como recambio total, lo que equivale a realizar cuatro o cinco de 3,5 L a 4 L cada uno en un periodo de tiempo entre una y dos semanas.
- Se hace énfasis en la atención al equilibrio acidobásico e hidroelectrolítico.
- Los casos complicados con insuficiencia respiratoria aguda requieren ventilación mecánica adecuada y, si la intubación se prolonga, debe valorarse una traqueostomía.

Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica

En 1975, Dyck y colaboradores reunieron bajo esta denominación enfermedades que en la literatura médica se describían como polineuritis corticodependiente, polineuropatía desmielinizante subaguda corticosensible, síndrome de Guillain-Barré progresivo y síndrome de Guillain-Barré crónico.

En la actualidad existen criterios de diagnóstico:

- Trastorno motor y sensitivo progresivo en más de una extremidad, de instauración en dos o más meses.
- Afectación de fibras sensitivas mielinizadas, de calibre mayor que las amielínicas, con signos de mielinización y remielinización.
- Edema perineural o endoneural, infiltrado de células mononucleares y formación de "bulbos de cebolla".
- Menos de 10 células/mm^3 en el líquido cefalorraquídeo.
- Reacciones serológicas en el suero para VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory)* y virus de inmunodeficiencia humana negativas.

– Proteinorraquia elevada.
– Estudios neurofisiológicos característicos.

El intervalo entre el comienzo y el déficit neurológico máximo es de unos sies meses o más, las fluctuaciones son habituales y se ha notado asociación con HLA, A_1, B_8 y DR_{w3}.

El tratamiento por largo tiempo con corticosteroides logra remisiones prolongadas. Se han utilizado también los anticuerpos monoclonales, inmunoglobulina humana IV, plasmaféresis y citostáticos, con resultados variables.

Neuropatía motora multifocal

Se trata de una neuropatía progresiva que puede tener empeoramiento brusco, permanecer estacionaria e incluso mejorar discretamente a lo largo de los años. No hay trastornos sensitivos o estos son mínimos.

La fuerza muscular está muy disminuida y la atrofia es marcada. Hay hiporreflexia o arreflexia osteotendinosa en las extremidades afectadas. Los calambres son frecuentes y se observan fasciculaciones.

No existen signos de piramidalismo y es excepcional la toma de pares craneales.

El líquido cefalorraquídeo es normal. Con las pruebas neurofisiológicas se detectan bloqueos de conducción focales sobre las fibras motoras. Se han observad cifras altas de anticuerpos anti-GM1 y anti-aGM1, del tipo IgM.

El estudio histológico muestra desmielinizacion segmentaria.

El examen clínico y el estudio neurofisiológico permiten diferenciar esta enfermedad de la esclerosis lateral amiotrófica de inicio espinal, lo que es muy importante, ya que con inmunoglobulina intravenosa se logra a veces la remisión del cuadro clínico de la neuropatía, aunque por tiempo limitado.

Neuropatía diabética

Se recomienda ver “Capítulo 166. Diabetes mellitus”.

Neuropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana

En la evolución de la infección por virus de inmunodeficiencia humana es frecuente la presentación de la neuropatía sensitiva del sida, enfermedad cuya etiología es desconocida, pero que no parece sea consecuencia de la infección local por virus de inmunodeficiencia humana dentro de los nervios mismos. Es típico que el paciente aqueje dolor plantar y molestias a la marcha. El dolor neuropático es de intensidad variable, puede llegar a ser muy severo y se asocia con lesiones de las fibras pequeñas y grandes; el daño motor que ocurre es de grado variable, aunque por regla general tiene poca magnitud. El examen físico demuestra hiperreflexia patelar con pérdida de los reflejos en los tobillos.

Los estudios anatomohistológicos de esta neuropatía demuestran degeneración axonal no inflamatoria, de predominio distal en las fibras sensitivas.

Otras diversas enfermedades nerviosas, como el síndrome de Guillain-Barré-Strohl y la neuropatía periférica inflamatoria crónica, pueden presentarse al comienzo de la infección por virus de inmunodeficiencia humana y se piensa que traducen la disregulación inmunológica inicial.

En caso del sida, también a veces se asocia la infección de un nervio por el citomegalovirus, capaz de ocasionar una mononeuropatía múltiple o polirradiculopatía, trastorno grave caracterizado por dolor súbito en la espalda y piernas con paraparesia y arreflexia de progresión rápida. En el líquido cefalorraquídeo se encuentra pleocitosis con predominio de polimorfonucleares e hiperproteinorraquia, y en ocasiones se identifican las inclusiones del citomegalovirus.

Neuropatía urémica

Está asociada a la insuficiencia renal crónica, se detectan alteraciones electrofisiológicas cuando la depuración de creatinina está por debajo del 10 % de lo normal y es extremadamente frecuente en pacientes que se encuentran en régimen de hemodiálisis o diálisis peritoneal por largo tiempo.

La etiología no está bien definida, pero es probable que se relacione con la retención de moléculas tóxicas.

Casi siempre el síndrome se presenta como una polineuropatía sensitiva y motora, simétrica y distal, en la que es posible encontrar predominio motor traducido por debilidad de las piernas y pie péndulo, o por el contrario, existe predominio sensitivo traducido por parestesias y disestesias urentes. Al examinar la reflectividad, es característica la pérdida de reflejos tendinosos, que se inicia por el tobillo.

Neuropatía del paciente crítico

Con la aparición de las unidades de cuidados intensivos se diagnostica, cada vez con mayor frecuencia, una variedad de neuropatía que se presenta en pacientes con sepsis, cuya estadía en estas unidades es prolongada y en la que predomina el daño motor. La causa no está esclarecida y parece que el mecanismo patogénico subyacente es la degeneración axonal. La mayoría de las personas se recuperan por completo.

Polineuropatía carcinomatosa

Se caracteriza por un cuadro subagudo con toma sensitiva distal importante y motora proximal, y dolores lancinantes, que en ocasiones se acompaña de signo de Babinski y disfunción cerebelosa, y que aparece como consecuencia de neoplasias malignas. El cuadro neurológico puede presentarse un año o más antes de que el cáncer sea descubierto; por eso la importancia de realizar un examen clínico amplio y exhaustivo ante una polineuropatía sensitivomotora subaguda, ya que permite descubrir una neoplasia oculta que generalmente se encuentra en el pulmón, las mamas o los ovarios. Con menor frecuencia, otras neoplasias provocan este cuadro clínico.

La etiología de la afección es desconocida y se ha atribuido a reacciones de tipo autoinmune, tóxicos secretados por el tumor, infecciones virales, defectos nutritivos, entre otras. El cuadro clínico siempre es progresivo, pero remite cuando se extirpa el tumor.

Tratamiento de las neuropatías

Está dirigido a lograr estos objetivos:
– Combatir el agente etiológico, si se conoce.
– Aplicación de medidas generales.
– Rehabilitación por medio de la fisioterapia.

Para el logro de estos fines es necesario aplicar estas medidas:
– Supresión del agente causal, en cuyo caso la conducta depende de la naturaleza de este.
– Reposo en cama con cambios posturales frecuentes, pero evitando posiciones viciosas para hacer profilaxis de la neumonía hipostática.
– La dieta debe aportar las calorías necesarias y ser grata al paladar. En caso de dificultad para la deglución, se indican alimentos blandos o preferentemente líquidos, administrados por sonda nasogástrica. Si es necesario, debe aplicarse alimentación parenteral.

– Los analgésicos se emplean en caso de dolor, desde el ácido acetil-salicílico, en dosis de 2 g/día a 3 g/día, hasta los opiáceos de ser necesarios (meperidina, 100 mg intramuscular). No se debe olvidar que estos últimos pueden provocar adicción.
– Vitaminoterapia: se recomienda el uso de elementos del complejo B:
  • Vitamina B1: 100 mg/día a 200 mg/día.
  • Vitamina B6: 25 mg/día a 50 mg/día.
  • Vitamina B12: 1 000 µg/día.
  • Ácido nicotínico: 150 mg/día.
  • Se aconseja, además, el aporte de vitamina A en dosis de 50 000 U/día a 100 000 U/día y vitamina C en dosis de 0,5 g/día.

  La terapéutica vitamínica debe iniciarse por vía parenteral y, posteriormente, cuando el paciente entre en periodo de estabilización, pasarse a la vía oral.
– Cuidados de la vía aéreas: estas se debe mantener expeditas mediante aspiración por intubación endotraqueal o por medio de una traqueostomía si fuera necesario.
– Fisioterapia: se debe iniciar precozmente, al principio durante 15 min dos veces al día; luego se aumentan de forma progresiva el tiempo y la intensidad de los ejercicios de acuerdo con la evolución del paciente. En los pacientes con gran debilidad muscular, se comienza con ejercicios pasivos encaminados a evitar la atrofia por desuso, las contracturas musculares y la anquilosis de la articulación.

Neuropatía epidémica cubana

Historia

A comienzos de la década de los 90, apareció en el occidente del país un cuadro clínico, fundamentalmente en mujeres, provenientes la mayoría de zonas tabacaleras, las que se quejaban de pérdida de visión progresiva y bilateral, dificultad para la visión de colores y fotofobia. Con estos elementos se hizo el diagnóstico de sospecha de neuritis óptica retrobulbar y se concluyó, en ese momento, que se trataba de una neuritis tóxico-nutricional. Este criterio se basó en tres elementos encontrados en la mayoría de los casos estudiados en ese periodo:
– Ingestión de alcohol.
– Hábito de fumar.
– Déficit de vitamina B1.

En el segundo semestre de 1992, este mismo cuadro clínico comenzó a diagnosticarse en otras provincias y en el segundo semestre de 1993, ya la epidemia se había extendido a todo el país y se había notado un incremento de la forma periférica. A partir del segundo semestre de 1993, tanto la forma óptica como la periférica descendieron.

La enfermedad era excepcional en niños y ancianos. La forma óptica mostró predominio en los hombres fumadores mayores de 35 años y fue más grave en los que, además de fumar, ingerían bebidas alcohólicas. La forma periférica predominó en mujeres.

Formas clínicas

La neuropatía epidémica presenta dos formas clínicas: óptica y periférica.

Forma óptica

Solo se señalan algunos elementos, ya que esta variedad clínica es de tratamiento del oftalmólogo más que del internista.

En esta hay disminución progresiva de la agudeza visual, deterioro de la visión de colores y escasas alteraciones en los reflejos pupilares y en el fondo de ojo. Los pacientes acuden al médico fundamentalmente por la disminución de la agudeza visual, la que afecta tanto la visión de cerca como la lejana; se intensifica entre tres días y un mes de ser notada por el paciente; es peor a la luz del día y se acompaña de sensación de deslumbramiento.

El déficit visual se clasifica en leve, moderado y severo. Un aspecto sobresaliente es que la afección óptica es bilateral, simétrica y que el déficit visual es peor mientras más tiempo de evolución tiene el paciente.

En algunas oportunidades las manifestaciones ópticas se ven acompañadas de alteraciones neuropáticos periféricas con predominio sensitivo, hipoacusia y en ocasiones trastornos mielopáticos.

Forma periférica

Como cualquier otra polineuropatía, esta forma clínica se caracteriza por presentar síntomas sensitivos y motores.

Los síntomas sensitivos irritativos están dados por parestesias, sensación de pinchazos y de adormecimiento, entre otros, en las extremidades. El paciente se queja, además, de otros síntomas, tales como fatigabilidad fácil ante pequeños esfuerzos, hipoacusia perceptiva, dificultad para la concentración, insomnio e irritabilidad, así como déficit de memoria y desorientación.

En la esfera genitourinaria el paciente aqueja polaquiuria, poliuria, nicturia y con alguna frecuencia se encuentra micción imperiosa, además, impotencia y anorgasmia.

El examen físico demuestra dolor a la presión en los trayectos nerviosos en la fase irritativa y, además, puede presentarse dolor mioarticular. El examen de la sensibilidad muestra toma de esta en "botas y guantes", traducida por hipolestesia o apalestesia cuando se explora la sensibilidad profunda, e hipoestesia o anestesia al analizar la sensibilidad superficial. Las alteraciones de la marcha se ven con alguna frecuencia.

Criterios diagnósticos

Los criterios para el diagnóstico se han dividido en dos grupos:
– Criterios mayores:
  • Síntomas sensitivos irritativos: hormigueo, parestesias, adormecimiento, sensación de calor y otros.
  • Alteraciones de la sensibilidad: hipopalestesia o apalestesia acompañada de hipoestesia o anestesia para la sensibilidad superficial.
  • Alteraciones de la reflectividad: aumento o disminución bilateral de los reflejos patelar y aquiliano.
– Criterios menores:
  • Alteraciones de la micción: poliuria, polaquiuria, nicturia, urgencia miccional e incontinencia urinaria.
  • Alteraciones neurovegetativas: taquicardia, frialdad y sudoración profusa de manos y pies.
  • Otros: hipoacusia, ataxia, disfonía, irritabilidad, disfagia, constipación, diarreas, impotencia sexual, pérdida de peso inexplicable, adinamia, fatiga y cansancio fácil.

Para realizar el diagnóstico, el paciente debe reunir tres criterios mayores o dos criterios mayores y uno menor. Dentro de los mayores siempre estan presentes los dos primeros. El diagnóstico debe estar apoyado por los estudios de conducción nerviosa.

Clasificación

La neuropatía epidémica cubana en su forma periférica se ha clasificado en:
– Forma ligera:
  • Síntomas sensitivos irritativos: sensación de hormigueo, calambres, ardentía, adormecimiento y sensación de calor.
  • Alteraciones de la sensibilidad: hipopalestesia e hipoestesia. Ambas alteraciones son distales.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

- Alteraciones de la reflectividad: hiperreflexia bilateral patelar y aquiliana.
- Cualquiera de los criterios diagnósticos menores antes expuestos, menos ataxia ni los que reflejan participación de pares craneales (hipoacusia, disfagia y disfonía), ataxia ni impotencia sexual.

– Forma moderada:
  - Síntomas sensitivos irritativos: los mismos de la forma ligera.
  - Alteraciones de la sensibilidad: las mismas de la forma ligera.
  - Alteraciones de la reflectividad: hiporreflexia o arreflexia aquiliana bilateral, con hiperreflexia rotuliana o sin esta.
  - Cualquiera de los criterios diagnósticos menores antes expuestos, menos ataxia ni los que reflejan la participación de los pares craneales (hipoacusia, disfagia y disfonía) ni impotencia sexual.
– Forma severa:
  - Síntomas sensitivos irritativos: los mismos que en la forma moderada.
  - Alteraciones de la sensibilidad: las mismas que en la forma moderada.
  - Alteraciones de la reflectividad: las mismas que en la forma moderada.
  - Cualquiera de los criterios diagnósticos menores, incluyendo la toma de pares craneales, ataxia, o cualquier otro trastorno de la marcha, disminución marcada de la fuerza muscular e impotencia sexual.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

115

Epilepsia

Concepto

La epilepsia es una condición clínica caracterizada por crisis epilépticas recurrentes, dos o más, focalizadas o generalizadas, de etiología muy diversa, con frecuencia de causa desconocida y aunque su expresión más dramática la constituye la crisis convulsiva, existen muchas formas clínicas sin convulsiones.

Se denomina crisis o ataque epiléptico al cuadro electroclínico resultante de las descargas excesivas, hipersincrónicas, paroxísticas y recurrentes, de una población neuronal más o menos extensa del cerebro.

Así delimitada, la epilepsia constituye la segunda causa de afectación neurológica, superada solo por los accidentes vasculares encefálicos. Se ha calculado que el 0,5 % de la población la padece y que el 10 % posee una disposición funcional a padecerla.

Etiología

Las causas de los ataques epilépticos son de la más variada naturaleza y pueden ser:

– Traumáticas: un traumatismo craneoencefálico reciente es capaz de ocasionar una crisis convulsiva porque haya causado un hematoma extradural o subdural, lo que no constituye una verdadera epilepsia; pero si provoca una cicatriz cerebromeníngea, esta sí suele ser motivo de un foco epileptógeno. Se ha calculado que el 0,5 % de las conmociones cerebrales y el 20 % de las contusiones son causa de epilepsia, cuyas manifestaciones clínicas aparecen entre seis meses y tres años después ocurrido el traumatismo.
– Perinatales: exposición a radiaciones de la embarazada, carencias vitamínicas e infecciones virales durante la gestación (rubéola), toxemia gravídica, prematuridad, traumatismos obstétricos, hemorragia cerebromeníngea, enfermedad hemolítica y anoxia fetal.
– Metabólicas: la mayoría de las encefalopatías metabólicas, la hipoglucemia, hipocalcemia, déficit de piridoxina, trastornos hidroelectrolíticos, hipernatremia e hipomagnesemia. Los trastornos en el metabolismo del cobre, las tormentas tiroideas y la uremia, forman parte de este grupo.
– Tóxicas: incluye tanto la intoxicación como el síndrome de supresión alcohólica, el saturnismo, la intoxicación por monóxido de carbono, el uso prolongado de medicamentos neurolépticos.
– Infecciones: encefalitis, meningitis, abscesos cerebrales, neurosífilis, toxoplasmosis, criptococosis y neurocisticercosis.
– Vasculares: son frecuentes en el adulto como los accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, malformaciones vasculares cerebrales (fístulas arteriovenosas y aneurismas), arteritis cerebrales (en las colagenopatías y otros procesos patológicos).
– Tumorales: se estima que el 10 % de los tumores cerebrales se diagnostican al presentar el paciente crisis epiléptica, fundamentalmente en los que se desarrollan en la proximidad de la corteza, que provocan desplazamiento de estructuras y edema. También se debe mencionar las metástasis cerebrales únicas o múltiples.
– Otras: esclerosis tuberosa, enfermedad de Alzheimer y Pick, esclerosis múltiple, entre otras.

Clasificación

Existen dos grupos fundamentales de crisis: generalizadas y parciales o localizadas.

En 1981, la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga internacional contra la Epilepsia, estableció esta clasificación de las crisis epilépticas:

1. Crisis parciales o focales:
   a) Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia):
      – Con síntomas motores:
        • Focal motora con marcha (Jacksoniana).
        • Focal motora sin marcha.
        • Versiva.
        • Postural.
        • Fonatoria (vocalización o detención del lenguaje).
      – Con síntomas somatomotores o sensoriales especiales:
        • Somatosensitiva.
        • Visual.
        • Auditiva.
        • Olfatoria.
        • Gustativa.
        • Vertiginosa.
      – Con síntomas autonómicos:
        • Sensación epigástrica, palidez, sudoración, piloerección, rubor y dilatación pupilar.
      – Con síntomas síquicos:
        • Perturbación de las funciones cerebrales superiores.
        • Disfásica (afasia transitoria).
        • Dismnésica (*dejá vu, jamais vu)*.
        • Cognitiva (estado de ensueño).
        • Afectiva (miedo e ira).
        • Ilusiones (visuales, auditivas, olfatorias y somatosensoriales).
        • Alucinaciones estructuradas (escucha música, ve escenas, paisajes y su propia imagen como en un espejo).

b) Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia):
   – De inicio parcial simple:
     • Crisis parciales simples seguidas de alteración de la conciencia.
     • Con automatismos.
   – Con empeoramiento de la conciencia desde el inicio:
     • Trastornos de conciencia solamente.
     • Con automatismos.
c) Crisis parciales con evolución secundaria hacia crisis generalizadas:
   – Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas.
   – Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas.
   – Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y después a crisis generalizadas.

2. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas):
   a) Crisis de ausencia típicas.
   b) Ausencias atípicas.
   c) Crisis mioclónicas.
   d) Crisis clónicas.
   e) Crisis tónicas.
   f) Crisis tonicoclónicas.
   g) Crisis atónicas (crisis astáticas).
3. Crisis epilépticas no clasificadas.

Clasificación internacional de las epilepsias y síndromes epilépticos

En 1985 la Liga Internacional contra la Epilepsia publica la propuesta de clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos, que fue revisada sucesivamente en 1989, 1998, 2001, 2009 y 2010:

1. Epilepsias relacionadas con la localización:
   a) Idiopáticas (primarias):
      – Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales.
      – Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales.
      – Epilepsia primaria de la lectura.
   b) Sintomáticas (secundarias):
      – Epilepsias del lóbulo temporal.
      – Epilepsias del lóbulo frontal.
      – Epilepsias del lóbulo parietal.
      – Epilepsias del lóbulo occipital.
      – Epilepsia parcial continúa progresiva crónica de la infancia (síndrome de Kojewnikow, variedad Rasmussen).
      – Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación (epilepsias reflejas).
   c) Criptogénicas.
2. Epilepsias generalizadas:
   a) Idiopáticas (primarias):
      – Convulsiones neonatales benignas familiares.
      – Convulsiones neonatales benignas.
      – Epilepsia mioclónica benigna de la infancia.
      – Epilepsia con ausencias de la infancia (Petit mal o picnolepsia).
      – Epilepsia con ausencias juvenil.
      – Epilepsia mioclónica juvenil (Petit mal impulsivo de Janz).
      – Epilepsia con crisis generalizadas tonicoclónicas al despertar.
      – Epilepsias generalizadas con crisis precipitadas por modos específicos de activación (reflejas).
   b) Epilepsias criptogénicas o sintomáticas:
      – Síndrome de West.
      – Síndrome de Lennox-Gastaut.
      – Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas.
      – Epilepsia con crisis de ausencia mioclónicas.
   c) Epilepsias sintomáticas:
      – De etiología inespecífica.
      – Encefalopatía mioclónica temprana.
      – Encefalopatía epiléptica temprana de la infancia con electroencefalograma.
      – Síndromes específicos que entre sus síntomas tienen crisis epilépticas generalizadas.
3. Epilepsias indeterminadas:
   a) Con crisis generalizadas y focales:
      – Crisis neonatales.
      – Epilepsia mioclónica severa en la infancia.
      – Epilepsia con actividad punta-onda continúa durante la fase de sueño.
      – Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Klefner).
      – Otras epilepsias indeterminadas.
   b) Sin claras crisis focales o generalizadas.
4. Síndromes especiales (crisis relacionadas con determinadas situaciones):
   a) Convulsiones febriles.
   b) Crisis aisladas o estados epilépticos aislados.
   c) Crisis que ocurren cuando hay un evento agudo tóxico o metabólico (alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetósica, entre otros).

A continuación se describen algunos de los principales tipos de crisis o ataques epilépticos, y posteriormente algunas de las epilepsias más frecuentes que debe conocer el alumno de medicina y el médico no especializado en la materia.

Crisis generalizadas

En las crisis epilépticas generalizadas desde sus inicios existe afectación de la conciencia, con participación de ambos hemisferios cerebrales de forma simultánea, por lo que, la crisis epiléptica afecta ambos hemicuerpos al unísono y al realizar el electroencefalograma, la descarga neuronal es captada simultáneamente por todos los electrodos exploradores.

Crisis tonicoclónicas (gran mal)

Esta crisis no se presenta en el lactante. En raras ocasiones, horas o días antes de ocurrir el ataque, el paciente aqueja malestar general, sensación de lasitud, a veces de miedo, irritabilidad, molestias digestivas, entre otras.

El comienzo es súbito, brutal. El paciente palidece, pierde el conocimiento y cae, los globos oculares se desvían hacia arriba o hacia un lado. En este momento puede emitir un grito agudo, a causa de la inspiración o espiración brusca que precede a la *fase* tónica. Esta se caracteriza por la contracción prolongada, tónica, de todos los grupos musculares del cuerpo, que adopta una postura característica: la cabeza en extensión, los miembros superiores en flexión y aducción, el tronco en hiperextensión. La contracción de los músculos respiratorios provoca apnea y esta, a su vez, cianosis. La presión arterial se eleva y hay trastornos en el ritmo cardiaco.

La fase tónica dura de 20 s a 30 s, a veces menos, rara vez más; se continúa con la fase clónica, en la que se inician movimientos bruscos y rápidos generalizados, que ganan amplitud rápidamente y luego van disminuyendo de intensidad y frecuencia hasta terminar en 1 min a 3 min. Si se observan los globos oculares, están animados de un movimiento rotatorio, con las pupilas midriáticas. Los movimientos respiratorios reaparecen y son irregulares. Las contracciones agitan y ocasionan protrusión de la lengua, por lo que suele ser mordida. La tormenta

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

neurovegetativa que de forma paralela ocurre, provoca un marcado aumento de la secreción salival, que se tiñe de sangre y al ser expulsada por la boca entrecerrada, forma una espuma rosada típica. También en ese momento tiene lugar la emisión de orina, a veces de heces, más rara vez de semen.

La llamada *fase estertorosa* sigue a continuación y con esta termina la crisis tonicoclónica, que en general dura unos 10 min o más. El paciente yace hipotónico, habitualmente hay signo de Babinski bilateral y persistencia de la midriasis de la etapa anterior. De manera gradual el paciente entra en un estado de sueño profundo, que dura unos pocos minutos o varias horas (periodo postictal), del que despierta un tanto desorientado y aquejando cefalea gravativa y dolor muscular. Además, no recuerda lo que le ocurrió, hecho muy importante como elemento diagnóstico.

Después de una crisis tonicoclónica, y principalmente durante el estado de mal epiléptico, se puede encontrar leucocitosis con desviación izquierda, hiperglucemia y glucosuria, y en el líquido cefalorraquídeo, pleocitosis ligera (nunca más de 200 células) e hiperalbuminorraquia.

En el electroencefalograma ictal, hay una descarga de polipuntas o puntas-ondas generalizada, simétrica, sincrónica, con una frecuencia de 10 ciclos/s durante la fase tónica, con interrupción de ondas lentas durante la fase clónica. El electroencefalograma interictal puede ser normal u observarse un trazado de polipuntas o puntas-ondas, a veces ondas agudas y ondas lentas, sin una localización específica.

Las crisis tonicoclónicas ocurren en la niñez y en la edad adulta. A veces se limitan en su expresión clínica a una de sus fases o a una combinación de estas, de manera espontánea en pacientes de largo tiempo de evolución o bajo la acción de los medicamentos antiepilépticos. Otras veces todo queda reducido a una crisis neurovegetativa: taquicardia, hipertensión arterial, dolor abdominal, incontinencia de orina, sudoración, entre otras.

Crisis de ausencia

Es de comienzo súbito y dura entre 5 s y 15 s. El paciente palidece, no ve ni oye. Da la impresión de estar "fuera del mundo". Ocurre una suspensión brusca de las funciones síquicas, con abolición de la conciencia. El paciente interrumpe lo que está realizando, los globos oculares suelen estar animados de movimientos rítmicos o irregulares y la cabeza inclinada hacia adelante o hacia atrás; a veces hay parpadeo y contracciones de la comisura labial. Generalmente todos los movimientos observados tienen una frecuencia de 3 ciclos/s. La crisis termina de forma brusca y la persona reinicia su actividad donde la había suspendido, sin recordar nada de lo sucedido. En ocasiones el ataque es abortado al hablarle al paciente, que casi siempre es un niño con dificultades en el aprendizaje escolar.

En el electroencefalograma se registra una descarga generalizada y sincrónica peculiar, constituida por la asociación de una punta aguda y una onda lenta a una frecuencia de 3 ciclos/s durante la crisis; también es posible encontrar complejos de polipuntas-onda. En el periodo intercrisis se observa actividad de fondo normal y actividad de puntas o puntas-ondas intercaladas.

La ausencia típica no se asocia a otros problemas neurológicos, responde bien al tratamiento y en la mayoría de las ocasiones desaparece en la adolescencia; otras veces se asocia a crisis de gran mal.

Ausencia atípica

El comienzo es menos brusco y la pérdida de la conciencia es más prolongada; son comunes los fenómenos motores asociados. El patrón punta-onda del electroencefalograma tiene una frecuencia de 2,5 ciclos/s o menos.

Se acompaña con frecuencia de anormalidades estructurales multifocales del cerebro, que se traducen por signos de disfunción neurológica como retraso mental. Responden poco al tratamiento anticonvulsivo.

Crisis mioclónica

Se caracteriza por la aparición de bruscas sacudidas musculares más o menos intensas o extensas, variables de un momento a otro del ataque y de un paciente a otro. Puede ser generalizada (mioclonia masiva bilateral, sincrónica y más o menos simétrica e interesar a toda la musculatura axial o rizomélica y los músculos flexores, lo que provoca una brusca flexión de la cabeza y de los brazos, que son proyectados hacia adelante dejando escapar a veces los objetos) o estar localizada en pequeños segmentos del cuerpo (mioclonia parcelaria) e interesar solamente a un miembro (el superior, con más frecuencia) o un músculo (el orbicular de los párpados, por ejemplo).

Las mioclonias se caracterizan por su brevedad, ya que solo duran centésimas de segundo, y por su presentación espontánea o bajo el efecto de una estimulación sensorial. Se agrupan en número de dos a tres en menos de un segundo.

El electroencefalograma de la crisis mioclónica se expresa por una descarga generalizada sincrónica y simétrica, con una frecuencia de 10 ciclos/s, con el aspecto de polipuntas o polipuntas-ondas.

Crisis atónica o astática

Ocurre de forma brusca una disminución del tono muscular, que puede ser segmentaria, en la cabeza, por ejemplo, y llevar esta hacia adelante, o en un miembro, o afectar todo el cuerpo y provocar la caída al suelo (*drop attack*). La pérdida de la conciencia es muy breve. El electroencefalograma muestra descargas de punta-onda, seguida de ondas lentas que coinciden con la pérdida del tono muscular. En el periodo intercrisis se observa un patrón de polipuntas-onda lenta intercalado en un trazado no siempre normal, pues este ataque ocurre en algunos síndromes epilépticos.

Crisis parciales (focales o localizadas)

Son generadas por descargas neuronales de una región, es captada sobre una región determinada del encéfalo, cuyo mecanismo básico es estructural, anatomohistológico, no bioquímico. Clínicamente pueden manifestarse con una sintomatología muy variada, que incluye o no trastornos de la conciencia, automatismos y generalización secundaria.

Habitualmente las crisis parciales comienzan por un síntoma (motor, sensitivo, sensorial, síquico o neurovegetativo), que el paciente percibe de manera inmediata antes del ataque y que representa su inicio. Se conoce con el nombre de *aura* y posee gran valor localizador, pues se identifica con el foco epileptógeno.

El electroencefalograma registra un trazado parecido al de las crisis generalizadas, pero limitado a un territorio más o menos circunscrito de un hemisferio cerebral. No es excepcional que el electroencefalograma intercrítico sea normal, es necesario emplear diferentes técnicas de activación como son la deprivación de sueño, la estimulación alcohólica, entre otras.

Crisis motoras (con marcha o sin marcha)

Es la más característica. La crisis convulsiva evoluciona en tres fases: tónica, que dura algunos segundos; clónica, de 1 min a 2 min de duración, y resolutiva, muy breve.

Con mucha frecuencia el miembro superior es el afectado y la flexión del pulgar y del índice de la mano constituyen el aura. Luego los otros dedos se flexionan y con posterioridad la mano y el antebrazo se colocan en pronación, y el brazo en aducción y retroposición. La fase tónica pronto se ve sustituida por con-

tracciones clónicas que desaparecen en pocos minutos. La fase resolutiva se caracteriza por una parálisis o paresia del miembro, que por lo general desaparece con rapidez, pero que en ocasiones persiste horas o días (parálisis de Todd).

En la crisis motora que ocurre en la cara, el aura está representada por la desviación de la boca hacia un lado; seguidamente hay un pestañeo enérgico y movimientos clónicos de los ojos y la cabeza hacia el lado contrario del foco hemisférico que descarga. Al final suele quedar una parálisis facial central residual, que cede en pocas horas. La variedad más rara de ataque motriz es la forma crural, que interesa de inicio al dedo grueso y se extiende luego al pie y tobillo, los que adoptan una hiperextensión que pronto alcanza a todo el miembro inferior.

Cualquiera que sea el tipo topográfico, la crisis evoluciona de forma variable. Puede permanecer localizada e indica que el foco epileptógeno está en la porción alta o baja de la circunvolución frontal ascendente si es braquial o facial, respectivamente, o en el lóbulo paracentral si es crural, o se extiende al hemicuerpo (crisis de Bravais-Jackson), o se generaliza con pérdida de la conciencia, pero es importante tener en cuenta que esto último no ocurre al comienzo del ataque y que el paciente recuerda el inicio, cuyo valor localizador es muy importante.

En general estas crisis, así como las otras variedades de crisis parciales, en raras ocasiones es desencadenada por un estímulo sensorial o sensitivo adecuado (epilepsia refleja).

Crisis somatosensitiva

Consiste en la percepción súbita de sensaciones exteroceptivas, hormigueo, estremecimiento, frío, calor, entre otras, con la misma localización y evolución del ataque somatomotriz, al que en ocasiones precede o acompaña. La zona epileptógena se localiza en la circunvolución parietal ascendente.

Crisis visual

Cuando las manifestaciones clínicas consisten en la percepción de fosfenos, escotomas y otras imágenes de naturaleza simple, corresponden a un foco epileptógeno del lóbulo occipital; pero cuando las percepciones son complejas (objetos, personas, entre otras), la región que descarga es parietotemporoccipital.

Crisis auditiva

Los síntomas consisten en percepción de ruidos ásperos (acúfenos), sonidos altamente integrados (melodía musical) o disminución o falta de audición.

Crisis olfativa, gustativa y vertiginosa

Sus nombres se definen por su expresión clínica. Casi siempre son el inicio de ataques más complejos.

Crisis versiva

Consiste en el desplazamiento conjugado de la cabeza, los ojos y el tronco hacia el lado opuesto del foco que descarga; con frecuencia se asocia una elevación del brazo y la pierna contralaterales, y pocas veces homolaterales. El foco epileptógeno por lo común está ubicado en el lóbulo frontal y ocasionalmente en el temporal. Las crisis tienen una gran tendencia a generalizarse.

Crisis parcial compleja

Se caracteriza por una actividad paroxística focal acompañada de perturbación transitoria de la capacidad de mantener el contacto normal con el medio que rodea al paciente, que es incapaz de responder u obedecer a estímulos auditivos o visuales durante los ataques; tampoco es capaz de recordar lo sucedido en ese lapso de tiempo.

Generalmente las crisis parciales complejas comienzan con crisis parciales simples, las crisis vegetativas y las síquicas son las más frecuentes, entre estas, la sensación epigástrica ascendente, el temor, la angustia, y el pensamiento forzado, las más comunes, seguido por un estado de obnubilación o "ausencia" en el que el paciente permanece con la mirada fija.

La crisis parcial compleja comprende entre sus manifestaciones a la crisis sicomotriz, que es de observación muy frecuente. Se origina en las porciones superficiales o en las profundas (sistema límbico) del lóbulo temporal y se generaliza con facilidad. Las alucinaciones auditivas son muy características y consisten en la percepción de zumbidos, ruidos, silbidos, palabras, voces, tema musical, entre otras.

Las llamadas crisis uncinadas se observan principalmente en caso de tumores o abscesos temporales y consisten en la percepción de sabores desagradables y olores nauseabundos (a materia orgánica putrefacta y petróleo). Con reiteración se asocian a movimientos de chupeteo de los labios y la lengua y de masticación (automatismos orofaciales).

Las alucinaciones visuales son siempre complejas y elaboradas: el paciente cree ver una pintura o espectáculo, todo con profusión de colores. A veces reconoce una escena de su pasado. Las personas u objetos parecen proporcionados y bien formados o por el contrario, deformes y sin guardar las proporciones debidas.

Todas las crisis alucinatorias son paroxísticas, duran pocos segundos y se acompañan de una sensación afectiva particular: miedo, angustia, bienestar, atmósfera paradisíaca (estado de ensueño), impresión de extrañeza o desconocimiento de situaciones familiares al paciente (*jamais vu*) o, por el contrario, impresión de familiaridad y conocimiento de lugares o situaciones extrañas (*déja vu, déja vecu*).

En todas estas circunstancias, que el paciente reconoce como síntomas de su enfermedad, conserva la conciencia; pero las crisis temporales se acompañan en ocasiones de una toma particular de la conciencia: el automatismo, que presenta una conducta automática e involuntaria y dura desde varios minutos hasta 1 h; durante ese tiempo, el paciente parece que no ve ni oye nada de lo que le rodea y frecuentemente realiza actividades o gestos, como repetir una frase estereotipada incomprensible, llevarse la mano a la frente, abotonarse y desabotonarse la ropa, estrujar un papel, entre otras. La actividad puede ser más compleja, como poner orden en los muebles de una habitación, comenzar a caminar (dromomanía). Durante la crisis sicomotriz el paciente adopta en ocasiones una conducta histeriforme y presenta trastornos síquicos transitorios o prolongados, a veces indistinguibles de una esquizofrenia paranoide. Es capaz, incluso, de cometer actos criminales.

Los trastornos paroxísticos del lenguaje constituyen una forma de expresión de la crisis parcial compleja. La afasia es compleja o discreta (cuando el foco que descarga está en el hemisferio dominante, región temporofrontoparietal inferior).

A punto de partida de un foco temporal profundo, ocurren en ocasiones paroxismos vegetativos similares a los descritos en el gran mal, que muchos autores consideran como exclusivos de la crisis sicomotora, a veces matizados por síntomas de la esfera psicosexual (erección, orgasmo, eyaculación, entre otras).

El electroencefalograma intercrisis es frecuentemente normal o muestra descargas de puntas y durante el ataque no tiene valor localizador, ya que el foco epileptógeno en la crisis parcial compleja está situado en la porción medial del lóbulo temporal o en el lóbulo frontal en su porción inferior. Solo electrodos especiales esfenoidales o intracraneales detectan tales focos.

A continuación se exponen de forma breve algunos de los síndromes epilépticos más frecuentes que deben ser conocidos por el alumno de medicina y personal médico en general. La

mayor incidencia ocurre en edades pediátricas, en esta etapa debutan múltiples síndromes epilépticos como las convulsiones neonatales benignas, la epilepsia mioclónica benigna de la infancia, el síndrome de West, el síndrome de Lennox Gastaut y otras.

Síndromes epilépticos idiopáticos

Epilepsia mioclónica juvenil

Es una de las epilepsias generalizadas idiopáticas más frecuente, inicia entre los 12 y 18 años de edad. Clínicamente se caracteriza por sacudidas mioclónicas bilaterales, espontáneas, simétricas, aisladas o repetitivas, con predominio en las extremidades superiores. Son más frecuentes en la mañana, al despertar, y la privación del sueño las precipitan. El examen físico neurológico e intelectual del paciente es normal y las crisis responden bien a la medicación antiepiléptica. Con frecuencia existe historia familiar de epilepsia y los estudios genéticos sugieren una causa poligénica.

El electroencefalograma ictal muestra descargas de polipuntas-ondas generalizadas irregulares con una frecuencia de 12 ciclos/s a 16 ciclos/s, mientras que en el intercrisis las polipuntas presentan un número muy reducido. La fotoestimulación puede desencadenar las crisis.

Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales

Las crisis son focales y afectan a infantes, por lo demás normales, entre los tres y 13 años de edad; desaparecen casi siempre alrededor de los 15 años. Los ataques son breves, motores o sensitivos, de una hemicara, y tienden a extenderse a los miembros y generalizarse. Son muy frecuentes durante el sueño. Predomina en el sexo masculino y hay predisposición genética (herencia autosómica dominante) y familiares asintomáticos tienen anormalidades electroencefalográficas. El electroencefalograma muestra un patrón característico de espigas de alto voltaje u ondas agudas en la región centrotemporal, que cambia su topografía de un lado a otro. La medicación antiepiléptica es efectiva.

Epilepsia con ausencias de la infancia (petit mal o picnolepsia)

Las ausencias comienzan entre los cuatro y 10 años de edad, con un máximo de incidencia a los seis años, se evidencia elevada predisposición genética, alrededor del 15 % de los pacientes presenta antecedentes familiares de epilepsia. El examen físico neurológico e intelectual del paciente es normal. Predomina en el sexo femenino. Las crisis de ausencia tienen un inicio y final brusco, duración breve, con alteración de la conciencia, son frecuentes los automatismos gestuales, estas pueden ser desencadenadas por la hiperventilación.

El electroencefalograma ictal muestra descargas de punta-onda bilateral, simétrica y sincrónicas de 3 ciclos/s. La respuesta al tratamiento y el pronóstico para este síndrome son buenos.

Epilepsia generalizada idiopática con crisis tonicoclónicas (gran mal)

En raras ocasiones, horas o días antes de ocurrir el ataque, el paciente aqueja malestar general, sensación de lasitud, a veces de miedo, irritabilidad, molestias digestivas, entre otras. El comienzo es súbito, brutal. El paciente palidece, pierde el conocimiento y aparece la crisis convulsiva tonicoclónica generalizada, con sus fases tónica, clónica, estertorosa y su periodo postictal.

En el electroencefalograma ictal, hay una descarga de polipuntas o punta-ondas generalizada, simétrica, sincrónica, con una frecuencia de 10 ciclos/s durante la fase tónica, con interrupción de ondas lentas durante la fase clónica. El electroencefalograma interictal puede ser normal u observarse un trazado de polipuntas o puntas-ondas, a veces ondas agudas y ondas lentas, sin una localización específica.

Epilepsia primaria de la lectura

Se inicia en la adolescencia, alrededor de los 17 años de edad, las crisis son precipitadas por la lectura de un texto en voz alta, independiente del contenido. Por lo general son crisis parciales simples motoras orofaciales o visuales, que pueden generalizarse de forma secundaria si no se interrumpe la lectura. Existe un factor genético demostrable, a evolución clínica es benigna. El examen neurológico del paciente y los estudios de neuroimagen son normales. En el electroencefalograma interictal es normal en la mayoría de los casos, aunque pueden aparecer puntas o puntas ondas focales parietotemporales de hemisferio dominante. En el electroencefalograma ictal las puntas o complejos puntas ondas son bilaterales asimétricos en los hemisferios mencionados.

Síndromes epilépticos secundarios

Síndrome de Lennox-Gastaut

La edad de comienzo es entre uno y ocho años, más frecuente en la etapa preescolar. Las crisis son tónicas (especialmente axiales), atónicas y con ataques de ausencia; menos comunes son las mioclónicas y las tonicoclónicas, generalizadas o focales. El número de crisis es alto. Por lo común padecen de un estado de mal epiléptico caracterizado por mioclonias, crisis tónicas y crisis atónicas, con estado de estupor profundo. La mayoría de los casos presentan retardo del desarrollo global y examen neurológico anormal antes del inicio de las crisis epilépticas.

En el electroencefalograma se muestra una actividad de fondo anormal, puntas y ondas lentas de menos de 3 ciclos/s y anormalidades poco características multifocales. Durante el sueño se observan descargas de puntas rítmicas generalizadas.

Este síndrome es provocado de anormalidades del desarrollo, hipoxia o isquemia perinatal, traumatismo, infección y otras lesiones. Tiene mal pronóstico, las crisis son refractarias al tratamiento antiepiléptico y el deterioro mental es progresivo, con gran repercusión sicosocial en el paciente y su familia.

Epilepsia temporal medial (epilepsia hipocámpica, epilepsia límbica mesiobasal, epilepsia sicomotora rinencefálica)

Este síndrome comprende del 70 % al 80 % de las epilepsias del lóbulo temporal. Las crisis son parciales simples o parciales complejas y pueden generalizarse. Los síntomas son muy variados: sensaciones extrañas, alucinaciones auditivas, gustativas y olfatorias; interrupción del movimiento, automatismos (especialmente orofaciales). Los pacientes presentan trastornos en el aprendizaje y la memoria.

El electroencefalograma entre los ataques es normal o tiene ondas agudas temporales anteriores, principalmente durante el sueño, y durante la crisis, aplanamiento unilateral inicial en el lóbulo temporal, además de ondas agudas de 4 ciclos/s a 6 ciclos/s. El estudio electroencefalográfico en las crisis muestra puntas de alta frecuencia y bajo voltaje que se originan en un hipocampo y se propagan a la amígdala ipsilateral, a la circunvolución cingulada y a las estructuras mediobasales contralaterales.

La resonancia magnética de alta resolución permite definir la esclerosis del hipocampo, que es la causa más frecuente del síndrome, o las otras causas menos comunes como gangliomas, hamartomas, malformaciones arteriovenosas, astrocitomas y oligodendrogliomas. El síndrome tiende a ser refractario al tratamiento anticonvulsivo, pero responde muy bien a la intervención quirúrgica.

Síndromes especiales

Convulsiones febriles

Ocurren primariamente en niños de tres meses a cinco años de edad. Los pacientes no tienen una infección del sistema nervioso central; tiene una predisposición genética y hasta el 4 % de los niños la padecen. En esquema, se consideran dos variables de convulsiones febriles: las "benignas" o "simples", que son breves, únicas y generalizadas; y las complicadas, que son focales, duran más de 15 min o son recurrentes, con dos o más episodios en menos de 24 h. La ocurrencia de convulsiones febriles se asocia al 2 % de epilepsia de forma posterior; la incidencia es mayor entre los niños con convulsiones complicadas, examen neurológico anormal, menores de un año y con historia familiar de epilepsia.

Estado de mal epiléptico

Cualquiera de las variedades de crisis descritas puede dar lugar a un estado de mal epiléptico o *status epilepticus*, que clínicamente se manifiesta por la repetición rápida de las crisis, sin fase de recuperación entre estas, o una crisis que se prolongue 30 min o más. En la actualidad, desde el punto de vista del actuar médico, una crisis epiléptica que dure más de 5 min sin ceder, debe alertar de la posibilidad de estar asistiendo un estatus epiléptico.

Constituye una urgencia médica, pues implica un serio peligro para la vida del paciente y para la integridad anatómica de su sistema nervioso, ya que la repetición de las descargas de manera subintrante ocasiona hipoxia cerebral por isquemia y llega frecuentemente a provocar daño neuronal. No se conocen los mecanismos íntimos que originan esta situación, que ocurre de forma espontánea, o por el abandono del tratamiento o la disminución de los medicamentos muy rápidamente; también por trastornos metabólicos, toxicidad medicamentosa, infección del sistema nervioso central, tumores cerebrales, traumatismo craneoencefálico severo y epilepsia refractaria.

El más dramático y frecuente es el estado de gran mal, en el que las crisis varían entre 1 h y 10 h, hay un estado de coma profundo con elevación de la temperatura, taquicardia e hipertensión arterial; trastornos del ritmo cardiaco y respiratorio; las secreciones bronquiales son muy abundantes y el paciente es capaz de morir en paro cardiorrespiratorio, por una insuficiencia cardiaca o respiratoria aguda. Ocurre aumento en la liberación de catecolaminas, de la presión venosa central y la glucosa en sangre. Pasados 30 min en crisis comienza a disminuir la presión arterial, el flujo sanguíneo al cerebro, el aporte de oxígeno cortical, lo que provoca un daño neurológico irreversible.

La epilepsia parcial continua es una forma focal rara de convulsiones clónicas de la mano o de la cara, en la que la crisis recurre a intervalos de segundos o pocos minutos, y que acostumbra durar días y semanas.

En ocasiones, solo el electroencefalograma confirma el diagnóstico de estado de mal epiléptico, principalmente de las formas parciales complejas y de las generalizadas no convulsivas, ya que estas últimas son muy prolongadas e ininterrumpidas, las convulsiones son con frecuencia muy poco evidentes y el paciente está comatoso con episodios paroxísticos de taquicardia, hipertensión arterial e hipertermia, mientras persiste la actividad eléctrica cerebral anormal, con las mismas implicaciones que si estuviera presente clínicamente la crisis.

Aspectos neurosiquiátricos y sicosociales

Las causas de la epilepsia, el grado de control logrado con el tratamiento y los efectos colaterales de la medicación antiepiléptica, influyen de manera poderosa en estos aspectos.

Muchos pacientes son completamente normales entre las crisis, pero los que tienen anormalidades en el desarrollo del sistema nervioso o lesiones postraumáticas, suelen presentar alteraciones de las funciones cognitivas, además de otras deficiencias neurológicas. También hay alteraciones de la memoria y de la atención.

Los epilépticos desarrollan con frecuencia depresión, ansiedad y sicosis. Estos pacientes, especialmente los afectados con crisis parciales complejas sintomáticas, pueden tener rasgos anormales de personalidad y alteraciones síquicas asociadas como prolijidad, torpeza, pobre imaginación, egocentrismo, explosividad, irritabilidad, responsabilidad exagerada, baja tolerancia a las frustraciones, que son independientes de los ataques, incluso a veces los preceden.

La demencia epiléptica se manifiesta por disminución de la memoria y de la atención, lentitud y pobreza del pensamiento, incapacidad de concentración y, en sus grados avanzados, por oligofrenia marcada con pérdida del lenguaje. No aparece necesariamente en todos los paciente y la historia tiene ejemplos de hombres célebres epilépticos. Cuanto más tardía en la vida es su presentación, más conservación de las facultades mentales se observa, y viceversa. La crisis de ausencia causa menos deterioro mental que las tonicoclónicas.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Cuando el médico asiste al desarrollo de una crisis epiléptica, generalmente no tiene dificultades para afirmar la existencia de la enfermedad, pero esto ocurre pocas veces y el diagnóstico solo se establece por el interrogatorio del paciente o de sus familiares, en el que se trata de precisar la forma de comienzo del ataque, su evolución, las modificaciones que ha sufrido, la noción de recurrencia, la existencia de síntomas premonitorios (aura), relajación de esfínteres, entre otras. Mediante el examen físico se buscan huellas de mordedura de la lengua o traumatismos recibidos durante la crisis.

Diagnóstico diferencial

Algunas afecciones simulan una crisis epiléptica y, entre estas, las más importantes son la histeria, estados sincopales, hipoglucemia, tetania, isquemia cerebral transitoria, trastornos del sueño, *tics*, vértigo paroxístico benigno, tortícolis paroxístico, mioclonias fisiológicas, entre otras. Un interrogatorio cuidadoso y un examen físico exhaustivo con la ayuda de las pruebas complementarias adecuadas (electrocardiograma, electroencefalograma, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, glucemia, creatinina, ionograma, calcio, magnesio y otras que oriente la clínica), permiten descartar estas y otras causas de ataques cerebrales paroxísticos y afirmar la epilepsia.

El electroencefalograma durante la crisis es concluyente, ya que en muchos pacientes entre las crisis es normal. Con frecuencia la aparición del trazado epiléptico se provoca mediante la hiperventilación, la estimulación luminosa y el sueño natural o es inducido por barbitúricos o, por el contrario, por la privación de este. No se considera completa una investigación electroencefalográfica si no se realizan estas pruebas. Ya se hizo mención de los casos en que solo se detectaba anormalidad mediante

el uso de electrodos especiales (esfenoidales, intracerebrales, entre otros). En ocasiones se efectúa monitoreo prolongado por videoelectroencefalograma y electrocardiograma. La determinación de los niveles de prolactina sérica elevada 30 min después de ocurrir una crisis generalizada o una parcial compleja, es útil para el diagnóstico diferencial con una crisis de origen síquico. Es necesario insistir en que el electroencefalograma permanece normal en uno de cada cuatro casos, por lo que los hechos clínicos deben valorarse con mucho cuidado.

Diagnóstico topográfico

En la mayoría de las crisis epilépticas parciales, la localización del foco resulta fácil. Cuando se generalizan, el aura epiléptica adquiere un valor topográfico inmenso. Se exponen algunas manifestaciones focales y los sitios de la corteza cerebral correspondientes de disfunción cerebral:

– Contracción muscular focal: lóbulo frontal (corteza motora).
– Parestesia o adormecimiento focal: lóbulo parietal (corteza sensitiva).
– Movimientos gustatorios: lóbulo temporal (porción anterior).
– Alucinaciones olfatorias: lóbulo temporal (anteriomedial).
– Alucinaciones visuales: región temporoparietoccipital (imágenes formadas).
– Alucinaciones visuales: lóbulo occipital (destellos de luz, relámpagos y *flash*).
– Automatismos complejos: lóbulo temporal.

El electroencefalograma permite detectar el foco epileptógeno con mayor precisión; sin embargo, para que las alteraciones electroencefalográficas tengan valor real, deben estar localizadas en la misma región en varios exámenes sucesivos y, además, guardar concordancia con la topografía que señala la clínica. Con frecuencia estas alteraciones varían su morfología, ritmo y topografía de un examen a otro, especialmente en la crisis sicomotriz. No rara vez un foco electroencefalográfico se acompaña de otro similar en el mismo sitio del hemisferio opuesto (foco en espejo). En ocasiones es este foco reflejo el único que se manifiesta en el trazado. A veces la descarga epiléptica tiene lugar en una zona del cerebro que se propaga a otra del hemisferio cerebral, donde se obtienen las alteraciones electroencefalográficas.

Se supuso que en la epilepsia generalizada la zona epileptógena residía en la formación reticular mesodiencefálica en el sistema intralaminar inespecífico del tálamo (centroencéfalo de Penfield). En la actualidad son cada día más los que piensan que la epilepsia generalizada es focal, que se inicia en una zona que de inmediato trasmite su descarga a todo el cerebro. El foco es, principalmente, frontal.

Diagnóstico etiológico

Representa la etapa final en el diagnóstico de una epilepsia. Una historia clínica exhaustiva y el uso racional de los medios diagnósticos neurológicos, permiten encontrar la causa cuando esta existe.

Según la edad de presentación de la epilepsia, pueden esquematizarse sus causas más frecuentes:

– Periodo neonatal e infancia temprana:
  • Encefalopatía hipóxica-isquémica.
  • Traumatismo perinatal.
  • Infección del sistema nervioso central.
  • Enfermedades metabólicas.
  • Niños nacidos de madres drogadictas (cocaína, heroína y alcohol).
  • Hipoglucemia e hipocalcemia.
  • Errores innatos del metabolismo.
  • Deficiencia de piridoxina (vitamina B6).
  • Convulsiones neonatales benignas, hereditarias o idiopáticas.
– Periodo de la infancia tardía y la niñez temprana:
  • Convulsiones febriles.
  • Epilepsias idiopáticas.
  • Malformaciones congénitas del sistema nervioso central.
  • Traumatismo craneoencefálico.
  • Infecciones del sistema nervioso central.
  • Tumores cerebrales.
  • Síndrome de Lennox-Gastaut.
– Periodo de la adolescencia y edad adulta temprana:
  • Traumatismo craneoencefálico.
  • Infecciones del sistema nervioso central.
  • Tumor cerebral.
  • Drogadicción.
  • Alcoholismo y síndromes de supresión alcohólica.
  • Síndromes epilépticos idiopáticos.
– Periodo de la edad adulta y adulto mayor:
  • Enfermedad cerebrovascular.
  • Traumatismo craneoencefálico.
  • Tumores del sistema nervioso central.
  • Enfermedad degenerativa.

Las otras causas de crisis epilépticas (metabólicas, endocrinas, hematológicas y vasculíticas), aparecen a cualquier edad.

En los trabajos de investigación de los doctores Dorado Gallegos y Colina Ávila, realizados en Santiago de Cuba, bajo el título de "La epilepsia tardía", es decir, epilepsia de inicio en mayores de 25 años, se encontró que alrededor del 56 % de los pacientes no tenían factor etiológico demostrable; el 17,5 % se debió a causas cerebrovasculares y el 16,8 % de los pacientes tenía un tumor cerebral, primario o metastásico. El traumatismo craneal tuvo una frecuencia de 11 %. Le siguieron las causas infecciosas con el 2,5 %, todos por absceso cerebral y el 2,8 % se relacionó con causas tóxicas, fundamentalmente el etilismo crónico.

Cuando se hace referencia a epilepsias y síndromes epilépticos idiopáticos es de las que no demuestran una lesión cerebral estructural subyacente, no existen noxas prenatales, perinatales o posnatales, hay una fuerte predisposición genética, el examen neurológico es normal y tienen buena respuesta al tratamiento. En las epilepsias y síndromes epilépticos sintomáticos existen noxas prenatales, perinatales o posnatales, se demuestran lesiones estructurales del sistema nervioso que se traducen en anormalidades del examen neurológico y mental, la respuesta al tratamiento es variable y depende de la causa. En las epilepsias criptogénicas la causa se mantiene oculta, se presume sean sintomáticas sin poder demostrar cuál es su etiología, aunque se sospecha de la existencia de una lesión estructural subyacente por las anormalidades del examen neurológico y pobre respuesta al tratamiento entre otras.

Tratamiento

Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo de la epilepsia comienza en la etapa prenatal, con el control de las mujeres en edad fértil que presenten enfermedades o factores de riesgos, en la atención primaria de salud, con el seguimiento adecuado a través del tarjetero de riesgo preconcepcional, para llegar al embarazo en óptimas condiciones, luego con la captación precoz de este y una atención especializada, pueden ser tratadas y evitadas diversas situaciones capaces de ocasionar epilepsia, así también en la atención al parto y al recién nacido, evitando la hipoxia, tratando oportunamente las infecciones del sistema nervioso central, se evitan los accidentes con traumas craneoencefálicos que pueden ocurrir a cualquier edad, los accidentes vasculares encefálicos, corrigiendo adecuadamente los trastornos hidroelectrolíticos y acidobásicos, metabólicos u otros.

ECIMED
PROHIBIDA SU VENTA

Tratamiento medicamentoso

- Debe ser individualizado.
- Iniciar lo antes posible cuando se haya diagnosticado una epilepsia.
- Emplear el antiepiléptico adecuado según epilepsia o síndrome epiléptico, tratando de usar el menos tóxico.
- En la actualidad se inicia con monoterapia, empleando la dosis mínima posible y luego ir incrementando gradualmente según la frecuencia de las crisis, aparición de reacciones adversas u otros, como la monitorización de la concentración sérica del medicamento antiepiléptico.
- Si el paciente requiere tratamiento con más de una droga, debe incorporarse paulatinamente, y precisar no existan interacciones entre los antiepilépticos empleados, conocer la farmacocinética de estos.
- La suspensión de los antiepilépticos no debe hacerse bruscamente y debe transcurrir entre tres y cinco años sin crisis epiléptica para iniciarla.

El tratamiento se comienza solo con una droga, preferiblemente la de elección para la variedad de crisis que esté presente. La dosis inicial debe ser baja e incrementarse cada semana hasta que se alcance la dosis promedio que suprima los ataques, y en caso de no controlarse, se debe subir hasta la máxima; si no ocurren reacciones tóxicas y los niveles séricos son óptimos y no alcanzan los tóxicos, se continúa así. En caso contrario, se añade otra droga, que si controla el cuadro clínico, permite reducir o eliminar la primera. Si con esta segunda droga no se obtiene el efecto deseado, se añade una tercera, que en caso de fracaso obliga al uso de los nuevos medicamentos antiepilépticos. Si aún no hay control de las crisis, se recomienda entonces la cirugía.

De forma esquemática se expone el tratamiento medicamentoso de la epilepsia (Fig. 115.1).

Una vez las crisis epilépticas se controlen deben transcurrir de tres a cinco años para comenzar la disminución del tratamiento hasta lograr suspenderlo totalmente. Evolutivamente alrededor del 50 % de los pacientes permanece sin crisis, el otro 50 % puede necesitar ser sometido a la medicación otra vez, probablemente de forma indefinida. El objetivo de la terapéutica medicamentosa es la supresión de los ataques, lo que no siempre se consigue, pero sí lograr la reducción del número de estos, que le permita llevar una vida social y laboral limitada, pero útil.

Hay una serie de medicamentos más recomendados con sus indicaciones y dosis.

Medicamentos de primera generación

- Fenobarbital: es un ácido barbitúrico, disminuye la neurotransmisión excitatoria y los efectos del glutamato. Su metabolismo ocurre en el hígado. Es potenciado su efecto antiepiléptico por el ácido valproico y la fenitoína, sin embargo, este medicamento reduce las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, lamotrigina, tiagabina, ácido valproico, oxcarbazepina, fenitoína, entre otros. Dosis de 3 mg/kg/día a 6 mg/kg/día repartido en una o dos veces en el día por vía oral, vida media de 36 h, efectos adversos: somnolencia, irritabilidad, trastornos del aprendizaje, erupción cutánea, dermatitis exfoliativa, entre otros. Está indicado en epilepsias con crisis tónico clónicas generalizadas y crisis focales, y en el estado de mal epiléptico por vía intravenosa.
- Primidona (mysoline): su efecto es similar al fenobarbital, ya que al metabolizarse en el hígado se convierte en fenobarbital y feniletilmalonamida. Las indicaciones y efectos adversos son también similares. Dosis de 10 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, en dos a tres dosis por vía oral y vida media de 5 h a 10 h.
- Fenitoína (difenilhidantoína y convulsín): pertenece a las hidantoínas, bloquea los canales de sodio dependiente de voltaje. Se metaboliza en el hígado e induce el metabolismo

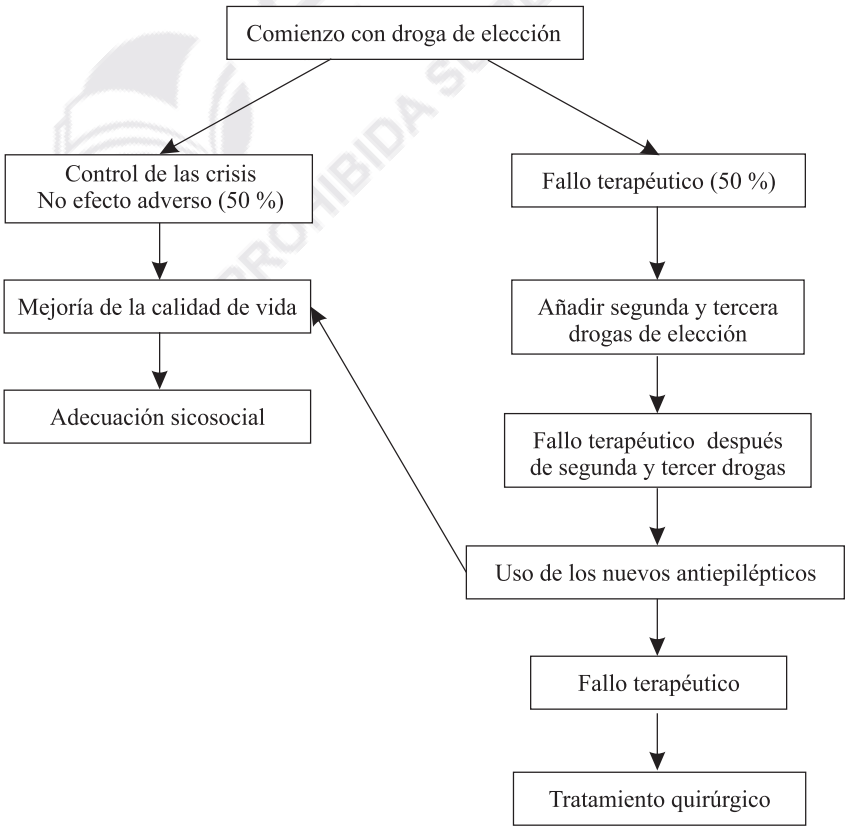


Fig. 115.1. Esquema del tratamiento medicamentoso de la epilepsia.

de este de manera potente. Interacciona con la carbamazepina, felbamato, lamotrigina y tiagabina disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y efecto antiepiléptico. Dosis de 4,8 mg/kg/día a 8 mg/kg/día dividido en dos a tres dosis por vía oral y 20 mg/kg/día por vía intravenosa en el estado epiléptico, vida media de 24 h. Está indicado en epilepsias con crisis tónico clónicas generalizadas y crisis focales y Status epiléptico. Efectos adversos: ataxia, nistagmo, somnolencia, dermatitis, hipertrofia gingival, hirsutismo, acné, eritema multiforme, síndrome adénico (seudolinfoma), coreoatetosis, entre otras, que pueden aparecer cuando el uso del tratamiento es muy prolongado.

- Carbamazepina (tegretol): pertenece a los derivados iminostilbénicos. Actúa bloqueando los canales de sodio dependientes del voltaje, provoca estabilización de las membranas neuronales. Se metaboliza de forma amplia a nivel hepático. Interacciona con otros medicamentos antiepilépticos como las benzodiacepinas, la lamotrigina, ,etosuximida, el ácido valproico y el felbamato, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas, por el contrario, al combinarse con la fenitoina incrementa sus valores plasmáticos. Dosis de 10 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, fraccionada dos a tres veces al día por vía oral, iniciando por un tercio de la dosis, incrementando paulatinamente hasta la dosis requerida por el paciente, lo que evita los efectos adversos: ataxia, nistagmo, somnolencia, exantema alérgico, náuseas, vómitos, síndrome de hipersensibilidad caracterizado por eosinofilia, dermatitis, esplenomegalia y linfadenopatías, con menor frecuencia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y anemia aplásica. Se ha observado un caso que simuló un lupus eritematoso; pero el más dramático fue uno de reducción del campo visual con visión exclusiva del cuadrante superior derecho, que evolucionó junto a un síndrome cerebeloso, y que desaparecieron ambos a las 72 h de suspendido el medicamento. La vida media es de 18 h a 20 h. Se indica en las crisis tónico clónico generalizadas, en las crisis focales, en las crisis parciales complejas del lóbulo temporal y en la epilepsia benigna con puntas centrotemporales. Puede agravar las crisis de ausencias y las crisis de la epilepsia mioclónica juvenil, por lo que no se recomienda su uso en estos casos.
- Ácido valproico (depakene y depakote): es un antiepiléptico de amplio espectro. Es el fármaco de elección en las epilepsias refractarias. Sus niveles plasmáticos disminuyen cuando se combina con fenobarbital o carbamazepina. La vida media es de 15 h si se emplea en monoterapia y entre 8 h y 9 h cuando se combina con otros antiepilépticos. Dosis de 15 mg/kg/día a 60 mg/kg/día, fraccionado dos a tres veces por día por vía oral, debe iniciarse por una dosis mínima e ir incrementando semanalmente. Está indicado en epilepsias con ausencias de la infancia y juvenil, síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de West, epilepsias mioclónicas, con crisis tónico clónicas generalizadas, atónicas, tónicas, epilepsias focales y epilepsias fotosensibles. Por vía intravenosa o rectal está indicado su uso en el estado de mal epiléptico. Tiene como efectos adversos: múltiples síntomas gastrointestinales, hematológicos como trombocitopenia, supresión de médula ósea, ataxia, pancreatitis, hepatotoxicidad fundamentalmente en edades pediátricas, por lo que su uso obliga al control frecuente de la función hepática.
- Etosuximida (zarontin): está indicado fundamentalmente en epilepsias con ausencias de la infancia y juvenil, síndrome de Lennox Gastaut y epilepsia con ausencias mioclónicas. Dosis inicial de 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, de mantenimiento 15 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, dividido en dos a tres dosis. La vida media es de 30 h. Entre los principales efectos adversos están anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, trastornos de conducta, somnolencia y manifestaciones alérgicas cutáneas.
- Benzodiacepinas: actúan favoreciendo la inhibición neuronal y potencia las respuestas del ácido gammaminobutírico. En este grupo están varios medicamentos útiles en el tratamiento del estado de mal epiléptico, ya que su efecto sobre las crisis se logra en pocos minutos cuando son empleados por vía oral rectal. En este grupo se encuentra el diazepam, el lorazepam, el midazolam, de elección en el tratamiento del estado de mal epiléptico, por vía intravenosa o rectal los dos primeros y por vía intravenosa o intramuscular el tercero.

En los síndromes de West, Lennox Gastaut, Landau Kleffner, las epilepsias mioclónicas, atónicas, fotosensibles pueden emplearse por vía oral el nitrazepam (0,2 mg/kg/día a 2 mg/kg/día), el clorazepato (0,6 mg/kg/día a 1 mg/kg/día), el clobazam (0,5 mg/kg/día a 1,5 mg/kg/día), en dosis divididas en dos a tres veces en el día. El clonazepam (clonopín y rivotril) es útil como la segunda o tercera opción para el tratamiento de los ataques atónicos con caída, crisis mioclónicas y las de ausencia. La dosis es de 0,01 mg/kg/día a 0,2 mg/kg/día, iniciando con 0,5 mg/día, por vía oral, que se va aumentando cada tres a cinco días hasta lograr el control de las crisis o la sedación sea prohibitiva. Está indicado en las epilepsias con ausencias en la infancia y juvenil, además de las anteriormente mencionadas, siendo utilizado en algunos países donde se encuentran presentaciones para uso intravenoso en el estado de mal epiléptico.

Los principales efectos adversos son somnolencia, ataxia, salivación, trastornos de la deglución, incremento de las secreciones bronquiales, trastornos del sueño y la conducta, irritabilidad, pero su efecto colateral más común (10 % de los casos) y molesto es la diarrea.

Medicamentos antiepilépticos de segunda generación

- Gabapentina (neurontín): es uno de los nuevos antiepilépticos. Su mecanismo de acción logra disminuir las concentraciones de glutamato y modulando los canales de sodio y calcio. Se expende en cápsulas de 100 mg, 300 mg y 400 mg; la dosis diaria del adulto oscila entre 900 mg y 2 400 mg divididos en dos a tres tomas. El fabricante lo recomienda como complemento de la terapéutica antiepiléptica en las crisis parciales, generalizadas o no. No se aconseja su administración a los niños. No se debe suspender bruscamente y hay que vigilar a los pacientes con insuficiencia renal, las mujeres que lactan y a los ancianos. El fármaco no es metabolizado ni se une a las proteínas, y no interfiere en la farmacocinética de otros antiepilépticos. Se elimina exclusivamente por el riñón. Sus efectos colaterales son inestabilidad, ataxia, cefalea, diplopía y fatiga.
- Felbamato (felbatón): se expende en tabletas ranuradas de 400 mg a 600 mg y en suspensión con 600 mg por cada 5 mL. La dosis es de 15 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, sin exceder de 45 mg/kg/día o 3 600 mg/día. Es muy potente y efectivo como medicación única y como complemento de otros antiepilépticos en convulsiones parciales con o sin generalización, y en el síndrome de Lennox-Gastaut. Cuando se administra junto con difenilhidantoína, aumentan los niveles de esta e interfiere el metabolismo de la carbamazepina y del valproato. Está contraindicado si hay historia de hepatopatía o de discrasia sanguínea. Sus principales reacciones colaterales son anorexia, vómitos, insomnio, náuseas, cefalea, insuficiencia hepática y anemia aplásica.
- Lamotrigina (lamictal): dos estudios europeos demostraron que este fármaco es tan efectivo como la difenilhidantoína o la carbamazepina para controlar las crisis parciales, simples o complejas, y las secundariamente generalizadas. También es útil para reducir las atónicas del síndrome de Lennox-Gastaut. La dosis recomendada es de 2 mg/kg/día a 8 mg/kg/día en

monoterapia y de 1 mg/kg/día a 5 mg/kg/día en combinación con otros antiepilépticos, se debe iniciar por la dosis mínima y aumentar gradualmente. El tratamiento se inicia con 50 mg/día y se aumenta la dosis cada una o dos semanas, hasta llegar a 400 mg/día o 500 mg/día en dos o tres tomas. Se presenta en tabletas de 25 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg. La carbamazepina, la difenilhidantoína y el fenobarbital reducen la vida media de la lamotrigina, mientras que el valproato la prolonga hasta el doble. Las reacciones adversas que obligan a suspender el medicamento son el síndrome de Stevens-Johnson, un síndrome parecido al lupus eritematoso y la necrolisis tóxica epidérmica. Otras reacciones adversas de la droga son náuseas, vómitos, inestabilidad postural, ataxia, visión borrosa y diplopía.

No se recomienda su administración a pacientes menores de 16 años, ni a mujeres embarazadas ni durante la lactancia. Debe evitarse la suspensión brusca del medicamento.

- Tiagabina (gabitril): está considerada en el tratamiento de las crisis parciales, como complemento de otros antiepilépticos. Viene en tabletas de 4 mg, 12 mg, 16 mg y 20 mg. Debe tomarse con las comidas. La dosis inicial recomendada es de 0,25 mg/kg/día a 0,5 mg/kg/día y de mantenimiento de 1 mg/kg/día a 2 mg/kg/día y debe repartirse en dos o cuatro tomas. No se aconseja en niños menores de 12 años, en las hepatopatías, ancianos, embarazadas y en las mujeres que lactan. Los niveles séricos descienden cuando se administra con difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital. Puede interactuar con el valproato. Las reacciones adversas consisten en somnolencia, nerviosismo, inestabilidad, temblor, dolor abdominal, *rash*, dificultades en la concentración y trastornos oftalmológicos, con el uso prolongado.
- Mefenitoína (mesantoín): se utiliza en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y parciales (jacksoniana) y en las crisis sicomotoras refractarias. Viene en tabletas ranuradas de 100 mg. La dosis diaria oscila entre 200 mg y 600 mg en el adulto, y entre 100 mg y 400 mg en el niño; se reparte en dos o tres tomas. Debe darse con precaución en diabéticos, hepatopatías, con el uso de anticonceptivos orales, en el embarazo y en las mujeres que lactan. Es antagonizada por el alcohol (alcoholismo crónico), la carbamazepina y los antidepresivos tricíclicos.
- Topiramato (topamax): su indicación fundamental es el tratamiento de las crisis de comienzo parcial, como medicación complementaria. Viene en tabletas de 25 mg, 100 mg y 200 mg. No se recomienda su administración a los niños y a las mujeres que lactan. La dosis habitual inicial es de 1 mg/kg/día a 3 mg/kg/día y de mantenimiento de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día. En el adulto es de 400 mg/día, en dos tomas, la dosis máxima es de 1,6 g/día. Deben tomarse precauciones ante hepatopatías, insuficiencia renal y en el embarazo. La difenilhidantoína, carbamazepina y el valproato reducen los niveles séricos del topiramato. El medicamento antagoniza con la digoxina y los anticonceptivos orales. No se aconseja su administración junto con los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Las reacciones colaterales principales son la somnolencia, inestabilidad, ataxia, trastornos del habla, enlentecimiento sicomotor, nerviosismo, parestesias, nistagmo, temblor, confusión, ansiedad, adelgazamiento, anorexia, fatiga y otros.
- Vigabatrina: actúa inhibiendo de forma irreversible el ácido gammaminobutírico transaminasa. Se excreta el 90 % por vía renal y el otro 10 % en el hígado. La dosis recomendada oscila entre 40 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, con dosis máxima de 200 mg/kg/día. La vida media plasmática es de 5 h a 11 h. Está indicada en el síndrome de West, la esclerosis tuberosa y epilepsias focales. No debe emplearse en las crisis de ausencia ni mioclonias ya que puede agravarlas. Entre sus efectos adversos están somnolencia, mareos, hiperactividad, irritabilidad, polifagia, apatía, cambios de carácter y disminución concéntrica del campo visual.
- Stiripentol: inhibe el citocromo P-450. Es útil combinándolo con otros antiepilépticos, ya que potencia su efecto, en las crisis focales refractarias puede combinarse con la carbamazepina y en la epilepsia mioclónica severa, con el clobazam y el ácido valproico. Se emplean dosis de 50 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, fraccionadas en dos a tres subdosis por vía oral. Los efectos adversos más frecuentes son la somnolencia, disminución del apetito y las alteraciones hematológicas.
- Oxcarbazepina: puede ser una alternativa de la carbamazepina, similar a esta, actúa sobre los canales de sodio, disminuye la propagación de los impulsos sinápticos y estabiliza las membranas neuronales. La dosis inicial es de 8 mg/kg/día a 10 mg/kg/día y de mantenimiento 20 mg/kg/día a 45 mg/kg/día. La vida media es de 2 h. Está indicada en crisis tonicoclónicas generalizadas y crisis focales con generalización secundaria o no, ya sea en régimen de monoterapia o combinada con otros antiepilépticos. Sus efectos adversos son vértigos, náuseas, somnolencia, diplopía, cefalea, ataxia, nerviosismo, fatiga, hiponatremia y menos frecuente reacciones cutáneas.
- Zonisamida: su mecanismo antiepiléptico no está bien definido, se considera bloquea los canales de sodio y calcio. La dosis inicial es de 2 mg/kg/día a 4 mg/kg/día, de mantenimiento de 12 mg/kg/día y dosis máxima 20 mg/kg/día. La vida media es 60 h. Está indicado en epilepsias focales refractarias, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Lennox Gastaut y en los espasmos infantiles. Los efectos adversos son la nefrolitiasis.
- Levetiracetam: se desconoce su mecanismo de acción como antiepiléptico. Se recomienda su uso en las epilepsias focales, generalizadas y mioclónicas refractarias, como terapia adjunta, empleando dosis de 10 mg/kg/día a 60 mg/kg/día. Sus principales efectos adversos son los trastornos de la conducta, la coordinación y la somnolencia.

Medicamentos antiepilépticos de tercera generación

- Ganaxolone: esteroide neuroactivo muy útil en epilepsias con crisis de ausencia y parciales y en los espasmos infantiles.
- Pregabalina: es un nuevo antiepiléptico, indicado en las epilepsias con crisis focales, como terapéutica adjunta, ya que no interacciona con otros antiepilépticos.

A modo de resumen se puede emplear:

- Epilepsias y síndromes epilépticos con crisis focales: carbamazepina, clobazam, fenitoina, fenobarbital, clonazepam, primidona, ácido valproico, lamotrigina, topiramato, gabapentina, tiagabina, vigabatrina, zonisamida, oxcarbazepina, levetiracetam y stiripentol.
- Epilepsias con crisis generalizadas tonicoclónicas: carbamazepina, clobazam, fenitoina, fenobarbital, primidona, ácido valproico, lamotrigina, topiramato y oxcarbazepina.
- Crisis mioclónicas: las benzodiacepinas, ácido valproico, lamotrigina, topiramato y levetiracetam.
- Epilepsias con crisis atónicas: benzodiacepinas, ácido valproico, lamotrigina y topiramato.
- Epilepsias con ausencias de la infancia y juvenil: la etosuximida, el clonazepam, el clobazam, el ácido valproico y la lamotrigina.
- Epilepsia mioclónica juvenil: el ácido valproico, lamotrigina, topiramato, fenobarbital, clonazepam y levetiracetam.

Otro medicamento que puede ser empleado es la acetazolamida (diamox, glaumox). Esta droga, inhibidora de la anhidrasa carbónica, es útil como complemento de otros medicamentos

antiepilépticos, por la depresión de la conducción del impulso nervioso y la depleción hídrica que provoca. Se recomienda en el tratamiento de las ausencias, mioclonias y crisis atónicas, y en las crisis generalizadas o parciales que se presentan en relación con la menstruación. Se utiliza en dosis de 250 mg a 500 mg por vía oral dos a tres veces al día por periodos de tiempo limitados.

Existen drogas que comúnmente se utilizan en el tratamiento de las crisis y síndromes epilépticos (Tabla 115.1).

Tratamiento higienodietético

En 1921 Wilder sugirió la dieta cetogénica, rica en grasa, moderada en proteínas y pobre en carbohidratos, esta se ha empleado en epilepsias refractarias al tratamiento medicamentoso. Fuera de esta situación específica los pacientes epilépticos no requieren una dieta especial.

Aunque los pacientes epilépticos pueden llevar una vida prácticamente normal cuando están controlados, se les orienta de manera general:

- Evitar el ayuno prolongado.
- Dormir no menos de 8 h nocturnas.
- No ingerir bebidas alcohólicas u otras sustancias tóxicas (drogas y medicamentos epileptógenos).
- Evitar baños en playas, ríos, piscinas sin la supervisión de un familiar u otra persona capaz de evitar el riesgo de lesiones en caso de aparecer las crisis.
- Evitar actividades laborales con objetos punzantes o cortantes, en alturas desprotegidas, no manejar ciclos, autos u otros.

Tratamiento quirúrgico

- Resecciones corticales.
- Callosotomía.
- Hemisferectomía.
- Transecciones subpiales múltiples.

Tratamiento del estado de mal epiléptico

Cuando se hace diagnóstico de estado de mal epiléptico, el médico debe actuar de inmediato y a medida que va interrogando a familiares o personas que puedan aportar datos sobre el paciente, debe ir examinando, garantizar acceso intravenoso superficial y luego profundo, e ir tratando de identificar la causa. Al unísono deben tomarse las medidas necesarias para evitar los traumatismos y las mordeduras de la lengua y de los carrillos. Es necesario asegurar la permeabilidad de las vías aéreas para adecuada ventilación, es necesario en la mayor parte de los pacientes intubar. Aplicar medidas antitérmicas o para evitar la hipotermia, según corresponda.

Hay que administrar antibióticos para impedir la infección broncopulmonar y vigilar la instalación de insuficiencia o de trastornos graves del ritmo cardiaco. El oxígeno está indicado desde el comienzo del tratamiento. Algunos recomiendan la administración intravenosa de 50 mg de dextrosa al 50 % con vitaminas del complejo B, especialmente vitaminas B1 (100 mg) y B6 (50 mg) si se trata de un paciente alcohólico.

Para suprimir las crisis existen medicamentos antiepilépticos:

- Medicamentos de primera línea: benzodiacepinas (lorazepam, diazepam, midazolam y clonazepam).
- Medicamento de segunda línea: fenitoína.
- Medicamento de tercera línea: fenobarbital.
- Estado de mal epiléptico refractario: ácido valproico y anestésicos generales.

El lorazepam, puede ser la primera opción, por su efecto terapéutico precoz (2 min a 3 min) y duradero (12 h a 24 h), es muy efectivo, se puede repetir a los 5 min y es menor el riesgo de depresión respiratoria e hipotensión arterial. Se usa en dosis de 0,1 mg/kg de peso, en bolo intravenoso a razón de 2 mg/min.

El diazepam, es el más utilizado en nuestro medio para tratar el estado de mal epiléptico convulsivo. Se aplica por vía intravenosa o rectal, dosis de 0,2 mg/kg a 0,5 mg/kg, a razón de 2 mg/min hasta que cesen las convulsiones, sin pasar de 10 mg a 15 mg como dosis total, con vigilancia estricta de la presión arterial y la respiración. Se puede repetir hasta tres dosis.

El midazolam, a diferencia del lorazepam y el diazepam puede ser usado por vía intramuscular, dosis de 0,2 mg/kg, con buenos resultados, es capaz de atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica. Por vía intravenosa se usan dosis de 0,15 mg/kg a 0,3 mg/kg, a razón de 0,1 mg/kg/h a 0,3 mg/kg/h.

La fenitoína es recomendada a pesar de que las crisis cesen con las benzodiacepinas, ya que el efecto de estas no es muy duradero. Se aplica por vía intravenosa, 18 mg/kg/dosis a 20 mg/kg/dosis intravenosa en forma de bolo, a velocidad no mayor que 50 mg/minuto. De esta forma se logran niveles terapéuticos durante 24 h. La dosis de mantenimiento oscila entre 4 mg/kg/día y 8 mg/kg/día. Deben vigilarse complicaciones como hipotensión arterial, arritmias cardiacas, asistolia, entre otras. No diluir en soluciones glucosadas, se precipita.

La fenitoina se administra también por vía intramuscular (si así lo recomienda el fabricante), en dosis de 100 mg a 600 mg cada 6 h.

La fosfofenitoína, se puede emplear por vía intravenosa o intramuscular, dosis de 15 mg/kg a 20 mg/kg a razón de 3 mg/min. Su costo elevado ha limitado su empleo frecuente. Sus efectos adversos son similares a los de la fenitoína.

El fenobarbital se utiliza en dosis de 20 mg/kg intravenosa, a razón de 2 mg/kg/min, 100 mg/min, hasta que cesen las convul-

Tabla 115.1. Drogas más utilizadas en el tratamiento de las crisis y síndromes epilépticos

Crisis / síndrome	Primera opción	Segunda opción
Tonicoclónica	Convulsín o tegretol o valproato	Fenobarbital o primidona
Ausencia	Etosuximida	Valproato
Ausencia más gran mal	Valproato	Lamotrigina, etosuximida más convulsín o etosuximida más tegretol
Mioclónica juvenil	Valproato	Lamotrigina
Epilepsia con espigas centrotemporales	Carbamazepina	Valproato
Lennox-Gastaut	Tiagabina sola o con carbamazepina	Valproato más carbamazepina
Epilepsia temporal	Carbamazepina o convulsín	Lamotrigina
Epilepsia frontal	Carbamazepina o convulsín o valproato	Lamotrigina
Epilepsias refractarias	Valproato	Lamotrigina y levetiracetam

siones o se haya administrado una dosis total de 1 000 mg/día o 20 mg/kg. Si no es posible canalizar una vena, puede emplearse por vía intramuscular. Algunos prefieren emplearlo antes que la fenitoína, pues sus efectos terapéuticos se mantienen hasta 48 h.

Si después de administrados estos medicamentos a las dosis adecuadas persisten las crisis, se debe pensar en un estado epiléptico refractario, es necesario el uso de tratamiento adicional con ácido valproico y anestésicos generales.

El ácido valproico es la opción antes de emplear anestésicos generales, se recomiendan dosis de 15 mg/kg a 20 mg/kg, a razón de 5 mg/kg/h por vía intravenosa, con una dosis máxima de 40 mg/kg.

El paraldehído ha resultado muy útil también en dosis de ataque de 150 mg/kg a 200 mg/kg en solución al 5 % por vía intravenosa, lentamente, en no menos de 20 min, luego mantener una infusión en frasco de cristal a 20 mg/kg/h, con un goteo que se regula según sea necesario.

Con el pentobarbital sódico (pentotal) se han obtenido buenos resultados disolviendo 1 g en 500 mL de dextrosa al 5 % y administrándolo en venoclisis a goteo rápido (5 mg/kg/h a 10 mg/kg/h), seguido por 1 mg/kg/h o 2 mg/kg/h, hasta que cesen las convulsiones o el electroencefalograma muestre ausencia de trazado paroxístico (coma barbitúrico inducido).

Otra opción sería el propofol, que es un anestésico no barbitúrico, se emplea en dosis de ataque de 1 mg/kg a 3 mg/kg, en bolo intravenoso, luego continuar con dosis de 2 mg/kg/h a 8 mg/kg/h, cuidando el riesgo de hipotensión arterial.

El tratamiento del paciente debe realizarse en el servicio de cuidados intensivos y en caso de que no responda a las medidas terapéuticas recomendadas previamente, hay que llegar hasta la anestesia y relajación muscular. En ocasiones el edema cerebral secundario constituye un factor patogénico del estado convulsivo, por lo que debe tenerse presente esta posibilidad para imponer tratamiento con manitol intravenoso. Es necesario identificar la causa, para lo que se debe hacer énfasis en las manifestaciones clínicas del paciente y realizar los complementarios hematológicos, imagenológicos, de neuroimagen, así como el electroencefalograma, según se requiera.

Epilepsia y embarazo

Es importante recordar que existen mujeres epilépticas que se embarazan y mujeres que debutan con la epilepsia ya embarazadas. En el primer grupo se debe lograr una adecuada preparación y control previo a embarazarse, así se logra que la mayoría de las epilépticas embarazadas no tengan complicaciones durante la gestación y el parto, con un producto de la concepción normal. No obstante, las anomalías fetales son dos veces más comunes que en la población sana, lo que en parte se debe a la teratogenicidad de los medicamentos antiepilépticos utilizados, especialmente durante el primer trimestre, periodo de organogénesis. La frecuencia de las crisis permanece igual en el 66 % aproximadamente de las pacientes, mientras en el otro 34 % se hacen más frecuentes o disminuyen a causa de factores endocrinos, alteraciones en el metabolismo de los medicamentos y en la capacidad de unión de estos a las proteínas; todo esto influido por los cambios biológicos que lleva implícito el embarazo.

Otro cuadro clínico convulsivo generalizado de interés, que aparece en el último trimestre del embarazo o después del parto asociado a hipertensión arterial es la eclampsia. Su tratamiento de preferencia es el sulfato de magnesio, empleando dosis de 10 g de inicio y luego 5 g cada 4 h intramuscular hasta que cesen las crisis convulsivas.

En el tratamiento de la epilepsia en la embarazada las drogas más empleadas son la carbamazepina, la fenitoína, el valproato de sodio o magnesio, la primidona y el fenobarbital, todas son teratogénicas, por lo que deben utilizarse con extraordinaria precaución, el valproato es el menos recomendado. Pero teniendo en cuenta el daño que causa a la madre y al feto el descontrol de la epilepsia es necesario tratar a la embarazada y lograr el control de las crisis, empleando la menor dosis posible pero efectiva, en régimen de monoterapia, ya que el mayor riesgo de malformación fetal está asociado al uso de politerapia antiepiléptica.

Asociado al uso de estas drogas se ha descrito, además, un síndrome fetal que se caracteriza por labio leporino, paladar hendido, defectos cardiacos, microcefalia, retardo del crecimiento, retraso del desarrollo sicomotor, facies dismórfica e hipoplasia digital. Otras malformaciones frecuentes son la espina bífida y las anomalías urogenitales. Para su diagnóstico precoz y el de otras malformaciones del tubo neural son necesarias las determinaciones de niveles de alfafetoproteina sérica y en líquido amniótico y el ultrasonido obstétrico.

Se recomienda como profilaxis de las coagulopatías por uso de drogas antiepilépticas en el feto, la administración a la gestante de 15 mg/día de ácido fólico durante el embarazo, incrementándola a 20 mg/día en el octavo mes y a 10 mg por vía intravenosa 4 h antes del parto y administrar vitamina K (fitomenadiona) 1 mg intramuscular al recién nacido.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

116

Estado de coma

Concepto

Las alteraciones agudas de la conciencia constituyen las manifestaciones clínicas de una insuficiencia cerebral grave, potencialmente letal a corto plazo. Son, pues, una emergencia médica, en la que una correcta actitud diagnostica y terapéutica inicial es determinante para evitar lesiones cerebrales graves e irreversibles o incluso la muerte del paciente.

El coma es la ausencia de toda respuesta fisiológicamente compresible a los estímulos externos y necesidades internas. Jennett define al coma como la incapacidad de obedecer órdenes, hablar y mantener los ojos abiertos.

Fisiopatología

El estar consciente es un concepto multifacético que puede ser dividido en dos componentes mayores: el nivel de conciencia (estado de vigilia o de despertar) y el contenido de la conciencia (reconocimiento de sí mismo y del contexto).

Los estudios clínicos y experimentales demuestran que el mantenimiento del estado de conciencia con un complemento intacto de sus funciones requiere una continua y efectiva interacción entre los hemisferios cerebrales relativamente intactos y ciertos mecanismos fisiológicos activadores no específicos situados en la parte alta del tronco encefálico (sistema reticular activador ascendente). La reacción de despertar está relacionada con la formación reticular activadora ascendente, una red de neuronas originada en el tegmento de la protuberancia y del mesencéfalo, que se proyecta al diencéfalo y a las estructuras corticales. Los contenidos de conciencia dependen de la integridad de la corteza cerebral y sus conexiones subcorticales. El análisis bioquímico de la formación reticular activadora ascendente revela vías colinérgicas y glutaminérgicas (origen en la protuberancia y el mesencéfalo), adrenérgicas (*locus ceruleus*), serotonérgicas y dopaminérgicas (tronco encefálico), e histaminérgicas (hipotálamo). Muchas de estas neuronas convergen en el tálamo, que envía proyecciones a la corteza cerebral. Neuronas adicionales de la formación reticular activadora ascendente se proyectan directamente a la corteza cerebral o a otras estructuras diencefálicas tales como el hipotálamo.

En relación con este concepto fisiológico, dos tipos generales de procesos patológicos pueden alterar la conciencia: uno consiste en condiciones que directamente deprimen la función de los hemisferios cerebrales, y el otro incluye condiciones que deprimen o destruyen los mecanismos activadores del tronco encefálico.

Se debe tener presente que lesiones focales de los hemisferios cerebrales provocan afasia, apraxia, agnosia o defectos motores o sensitivos unilaterales, pero no ocasiona estupor o coma, excepto que secundariamente alteren estructuras intracraneales remotas como para inducir cambios bilaterales difusos en ambos hemisferios o que por compresión lesionan el tronco encefálico. La lesiones talámicas bilaterales y las lesiones hipotalámicas provocan coma por interrupción de la activación de la corteza mediada a través de estas estructuras. En las lesiones hipotalámicas, los fenómenos asociados con el sueño, tales como el bruxismo, son prominentes. La velocidad de comienzo, el sitio y el tamaño de una lesión en el tronco encefálico determinan que esta resulte o no en coma. En este sentido, el infarto o hemorragia del tronco provocan generalmente coma, mientras que otras condiciones tales como la esclerosis múltiple o los tumores, rara vez lo hacen. Las lesiones por debajo del nivel de la protuberancia no resultan en coma. Las drogas y las enfermedades metabólicas provocan coma por depresión tanto de la corteza como de la función del sistema reticular activador ascendente.

El estado de coma implica la falla ya sea de la corteza cerebral de ambos hemisferios cerebrales o de la formación reticular activadora ascendente del tronco encefálico. A partir de este concepto, se pueden considerar tres causas fisiopatológicas de coma:

- Masas lesionales supratentoriales: por incremento de volumen, y a través de mecanismos de herniación, pueden distorsionar y comprimir la formación reticular ascendente del tronco encefálico, generando coma. Tal es el caso de los accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos voluminosos, abscesos cerebrales o tumores.
- Masas infratentoriales o lesiones destructivas: comprimen o destruyen directamente las estructuras del tronco encefálico, tal es el caso del infarto del tronco por oclusión de la arteria basilar o de la hemorragia cerebelosa.
- Encefalopatías metabólicas: provocan coma por interferencia con el metabolismo, ya sea de las estructuras corticales o del tronco encefálico. Se define la encefalopatía metabólica como el conjunto de hallazgos neurológicos o neurosiquiátricos que presentan una relación de causa a efecto definida con trastornos metabólicos.

Alteraciones del nivel de conciencia o alerta

- Alerta: es el estado de la persona sana, en vigilia o sueño fisiológico (fácilmente despertable).
- Obnubilación: se trata de una reducción leve o moderada del estado de alerta en la que lo más destacado es un defecto en la atención del paciente (se distrae fácilmente durante la exploración, con tendencia a malinterpretar las percepciones sensoriales), acompañado generalmente de respuestas lentas a la estimulación, con cierto grado de bradipsiquia y som-

nolencia diurna excesiva, que puede alternar con agitación nocturna (inversión del ciclo vigila-sueño).
– Confusión: caracterizado además de lo antes descrito, por desorientación temporo-espacial prácticamente constante y percepción errónea de estímulos sensoriales y con frecuencia alucinaciones, fundamentalmente visuales. Pueden alternarse periodos de lucidez y episodios delirantes en los que aparecen alucinaciones complejas, similares a las ensoñaciones, que suelen experimentarse con terror.
– Estupor: el paciente está dormido de manera permanente y solo se consigue obtener algún tipo de respuesta (no más de un gruñido, alguna palabra incoherente o la ejecución de una orden sencilla) mediante estímulos vigorosos, generalmente dolorosos y repetidos. Al cesar la estimulación el paciente recae nuevamente en el estado de sueño profundo con ausencia de respuestas. La mayoría de los pacientes estuporosos tienen una disfunción cerebral orgánica difusa.
– Coma.

Etiología

Las disfunciones difusas y bilaterales de los hemisferios cerebrales o del sistema activador reticular ascendente representan más de la mitad de las causas de coma y suelen deberse a trastornos de tipo tóxico o metabólico:

1. Alteraciones tóxico-metabólicas que pueden provocar coma:
   a) Metabólicas:
      – Hipoxia-hipercapnia.
      – Anoxia cerebral/isquemia cerebral focal.
      – Acidosis metabólica o respiratoria.
      – Hipoglucemia/hiperglucemia cetósica o hiperosmolar.
      – Hiponatremia/hipernatremia.
      – Hipocalcemia/hipercalcemia.
      – Hipomagnesemia/hipermagnesemia.
      – Hipofosfatemia
   b) Enfermedades sistémicas:
      – Insuficiencia hepática.
      – Insuficiencia renal.
      – Pancreatitis aguda.
      – Hipotiroidismo/hipertiroidismo.
      – Síndrome de Addison/Cushing.
      – Porfiria.
      – *Shock*.
      – Sepsis.
   c) Tóxicos:
      – Metanol.
      – Alcohol metílico.
      – Fármacos sedantes y opiáceos.
      – Salicilatos.
      – Etilenglicol.
      – Paraldehído.
      – Monóxido de carbono.
      – Metales pesados.
   d) Carenciales:
      – Tiamina.
      – Piridoxina.
      – Cianocobalamina.
      – Ácido fólico.
      – Carintia.
2. Lesiones estructurales del sistema nervioso central que pueden provocar coma:
   a) Supratentoriales:
      – Hemorragia intraparenquimatosa.
      – Hemorragia intraventricular.
      – Infarto cerebral.
      – Tumores.
      – Infecciones (encefalitis y absceso cerebral).
      – Hidrocefalia.
      – Hematoma epidural.
      – Hematoma subdural.
      – Hemorragia subaracnoidea.
      – Empiema subdural.
   b) Infratentoriales:
      – Oclusión de la arteria basilar.
      – Hematoma subdural y extramural de fosa posterior.
      – Aneurisma de la arteria basilar.
      – Hemorragia subaracnoidea.
      – Hematoma pontino.
      – Hemorragias o infartos cerebelosos.
      – Malformación arteriovenosa del tronco encefálico.
      – Tumores primarios o metastásicos.

Las lesiones supratentoriales crean un cono de presión que lleva a la herniación del tejido cerebral a través de los orificios que delimitan el compartimento propio, comprimiendo así el parénquima cerebral, vasos y nervios craneales de las fosas vecinas y afectando el sistema reticular ascendente en la parte rostral del tronco encefálico. Si la lesión se localiza lejos de la hendidura del tentorio (frontal o parietal alta) provoca herniación transtentorial, en la que inicialmente tiene lugar una desestructuración supratentorial, con herniación porción medial del hemisferio afectado por debajo de la hoz del cerebro y posteriormente un efecto compresivo difuso sobre la tienda del cerebelo, con desplazamiento caudal del diencéfalo y mesencéfalo. Si la masa está situada cerca de la hendidura del tentorio, por ejemplo, en el lóbulo temporal, causa herniación uncal, con desplazamiento asimétrico del uncus a través de la incisura tentorial y afectación en dos etapas del III par craneal ipsilateral y el tronco del encéfalo.

Las lesiones destructivas ocasionan pérdida inmediata de la conciencia, con signos respiratorios, pupilares, oculomotores y motores que indican un único nivel topográfico. Por el contrario, las lesiones compresivas suelen provocar pérdida de la conciencia de evolución progresiva, con signos de disfunción del tronco cerebral variables, que en ocasiones indican afectación incompleta de varios niveles.

Aproximación diagnóstica

El sistema nervioso central es el sistema orgánico que con más frecuencia se realiza una mala evaluación en el paciente crítico. El examen neurológico en el paciente crítico debe estar destinado a responder a una serie de preguntas claves. El diagnóstico neurológico se basa en la historia, el examen minucioso, y la elección apropiada de los exámenes complementarios. El reconocimiento de las bases fisiopatológicas del coma dirige el examen neurológico y determina la selección de los exámenes complementarios. La aproximación diagnóstica a través de la evaluación clínica se utiliza para categorizar el coma en:

– Coma sin signos focales ni meningismo: esta es la forma más común de coma y resulta de lesiones isquémicas-anóxicas, metabólicas, tóxicas, o es inducido por drogas, infecciones o estados posconvulsivos.
– Coma sin signos focales con meningismo: este resulta de hemorragia subaracnoidea, meningitis y meningoencefalitis.
– Coma con signos focales: este resulta de hemorragia intracraneal, infarto, tumores o abscesos.

Anamnesis

En la mayor parte de los casos el coma se presenta como la progresión predecible de una enfermedad previa, sin embargo, en muchas ocasiones se puede encontrar un paciente en coma de instauración aguda, con antecedentes patológicos desconocidos.

PROHIBIDA SU VENTA

En estos casos es importante, tras un rápido examen general del paciente, obtener de sus acompañantes una anamnesis rápida pero detallada que inicia en estos aspectos:

- Curso temporal de la alteración del nivel de conciencia (súbito, en horas días o semanas), manifestaciones iniciales (cefalea súbita, fiebre y dolor torácico).
- Lugar y circunstancias en la que se halló al paciente (frascos de medicinas vacíos y jeringuillas).
- La posibilidad de traumatismo craneoencefálico.
- La existencia de patología sistémica (hepática, renal, hematológica cardiaca y diabetes mellitus), neurológica o siquiátrica previa.
- Ingestión de fármacos o exposición a tóxicos.

Exploración neurológica

El nivel de conciencia se explora aplicando al paciente estímulos de intensidad progresivamente creciente (de inicio verbales, táctiles si no hay repuestas y, finalmente dolorosos) y registrando la máxima respuesta obtenida para cada estímulo. Ante todo paciente en coma, todo el personal debe actuar como si el paciente estuviera consciente, lo que puede suceder en patologías que simulan una alteración del nivel de conciencia como los cuadros conversivos, el síndrome de cautiverio o enfermedades del sistema nervioso periférico (miastenia *gravis*, botulismo y síndrome de Guillian-Barré). La aplicación de la escala de Glasgow (Tabla 116.1), inicialmente elaborada para evaluar a los pacientes en coma con traumatismos craneoencefálicos ha demostrado gran utilidad en todo tipo de paciente con este trastorno. Esta escala comprende tres aspectos: apertura de los ojos, respuesta verbal y reacción motora.

Tabla 116.1. Escala de Glasgow

Escala de Glasgow	Puntos
Apertura de ojos (O):	
Espontánea	4
A la orden verbal	3
Al dolor	2
Nula	1
Respuesta motora (M):	
Obediencia de órdenes	6
Localización del dolor	5
Retirada al dolor	4
Flexión anormal al dolor	3
Extensión al dolor	2
Nula	1
Respuesta verbal (V):	
Orientada	5
Conversación confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Nula	1

Uno de los problemas más importantes con el empleo de la escala de coma de Glasgow es la incapacidad de evaluar alguno de los componentes en los pacientes intubados, sedados o bajo efectos de drogas bloqueantes neuromusculares. En un intento de superar los inconvenientes antes descriptos cuando se aplica la escala de coma de Glasgow, Wijdicks y colaboradores describieron una nueva escala de coma, denominada *FOUR score*, que presenta cuatro componentes evaluables, en contraste con la escala de coma de Glasgow. El número de componentes y el grado máximo en cada una de estas categorías es cuatro (E4, M4, B4, R4). El *FOUR score* detecta un síndrome de enclaustramiento, así como la presencia de un estado vegetativo donde los ojos pueden estar espontáneamente abiertos, pero no siguen el trayecto del dedo del examinador. La respuesta motora se obtiene preferentemente en las extremidades superiores (Tabla 116.2).

Tabla 116.2. El *FOUR score* (Wijdicks y colaboradores)

FOUR score	Puntos
Respuesta ocular:	
Los ojos están abiertos o pueden abrirse y siguen un trayecto al comando	4
Los ojos se abren pero no siguen un trayecto	3
Los ojos están cerrados pero se abren ante el estímulo vocal	2
Los ojos están cerrados pero se abren ante el estímulo doloroso	1
Los ojos permanecen cerrados ante el estímulo doloroso	0
Respuesta motora:	
Motilidad espontánea ante las órdenes	4
Localización del dolor	3
Respuesta flexora ante el estímulo doloroso	2
Respuesta extensora ante el estímulo doloroso	1
Ausencia de respuesta ante el estímulo doloroso	0
Reflejos de tronco encefálico:	
Reflejo pupilar y corneano presente	4
Una pupila dilatada y fija	3
Reflejos pupilares o cornéanos ausentes	2
Reflejos pupilares y cornéanos ausentes	1
Reflejos pupilares, cornéanos y de tos ausentes	0
Respiración:	
Paciente no intubado, patrón respiratoria regular	4
Patente no intubado, patrón de Cheyne-Stokes	3
Paciente no intubado, respiración irregular	2
Paciente intubado que respira por encima del ritmo del respirador	1
Paciente intubado que respira al ritmo del respirador o está en apnea	0

Según los autores, el *FOUR score* presenta ventajas significativas sobre la escala de coma de Glasgow:

- Es utilizable en pacientes críticos que están intubados.
- Evalúa los reflejos esenciales de tronco encefálico y provee información sobre los estados de lesión de tronco que no son evaluables con la escala de coma de Glasgow.
- Reconoce el síndrome de enclaustramiento y un estado vegetativo posible.
- Incluye signos sugestivos de hernia uncal.
- La atención a la patente respiratoria en el *FOUR score* no solo puede indicar una necesidad de soporte respiratorio en pacientes estuporosos o comatosos, sino que también provee información sobre la actividad del centro respiratorio.
- La probabilidad de muerte intrahospitalaria es mayor con el *FOUR score* bajo en comparación con la escala de coma de Glasgow.

Patrón respiratorio

El mecanismo de respiración está regulado por estructuras troncoencefálica y se altera, por tanto, por disfunciones cerebrales diversas, dando lugar en ocasiones a patrones respiratorios bien definidos que pueden ayudar a localizar la lesión. Es importante tener en cuenta que los ruidos respiratorios audibles (ronquidos) en general indican obstrucción de la vía aérea superior que debe ser tratada de manera inmediata para evitar la hipoxia. El tipo más frecuente de alteración respiratoria observada en pacientes neurológicos es la respiración de Cheyne-Stokes, que consiste en fases de hiperpnea que regularmente alternan con apneas. Las ondas respiratorias ascienden lentamente, y luego de alcanzar un pico descienden del mismo modo. La respiración

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

de Cheyne Stokes habitualmente es el resultado de patologías intracraneales, aunque la hipoxemia y la insuficiencia cardiaca también contribuyen a su aparición. La respiración de Cheyne Stokes se ha atribuido a la combinación de un aumento anormal de la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono, lo que provoca la hiperpnea y un estímulo ventilatorio central anormalmente disminuido, que permite la apnea poshiperventilación. La presencia de esta patente implica una disfunción bilateral de estructuras neurológicas, de manera habitual localizadas en posición profunda en los hemisferios cerebrales o diencéfalo, y en ocasiones en la protuberancia. La respiración de Cheyne Stokes también se observa frecuentemente en pacientes con lesiones cerebrales hipóxicas o isquémicas difusas, y en desórdenes metabólicos tales como la uremia o la encefalopatía hepática. La hiperpnea profunda y sostenida genera una patente llamada hiperventilación neurogénica, localizándose la lesión que provoca habitualmente en el *tegmentum rostral*. Para certificar el diagnóstico de hiperpnea central se debe encontrar una patente de gases en sangre con Presión arterial de oxígeno elevada y presión arterial de dióxido de carbono disminuida, con pH elevado. En ocasiones se observa una hiperpnea asociada a Presión arterial de oxígeno baja, lo que corresponde a una patología pulmonar asociada. La respiración apnéusica es una patente respiratoria consistente en una pausa prolongada en el punto de inspiración profunda. Su presencia es indicativa de lesión en la parte media o caudal de la protuberancia, cerca del núcleo *parabrachialis*. En general se asocia con infarto del tronco encefálico por obstrucción de la arteria basilar. La respiración atáxica, resultante de lesiones alrededor del bulbo en su parte media dorsal, consiste en una respiración totalmente irregular, con inspiraciones profundas y superficiales ocurriendo al azar. Resulta de la disrupción de las neuronas del bulbo que normalmente generan la respiración rítmica. Se observa en lesiones de la fosa posterior: hemorragia cerebelosa, hernia tonsilar cerebelosa o lesiones pontinas.

Tamaño y reactividad pupilar

En la persona sana o con lesiones supratalámicas, las pupilas son intermedias, isotónicas y normoreactivas, salvo que existan defectos en la transmisión de la luz, traumatismo ocular antiguo o anisocoria constitucional. En relación con la topografía de la lesión, se distinguen varios patrones pupilares (Fig. 116.1).

Motilidad ocular

Su normalidad indica indemnidad de la mayor parte del tronco encefálico. Dado que no es posible explorar la motilidad voluntaria en los pacientes en coma, se debe observar:

- Posición en reposo: la desconjugación ocular en pacientes, tanto en el plano horizontal como en el vertical, refleja generalmente lesión del tronco cerebral, con lesión de los nervios oculomotores u oftalmoplejía internuclear. La desviación ocular conjugada en el plano horizontal puede deberse a patología frontal, ipsilateral si es lesiva o contralateral si es irritativa, o a lesiones de la protuberancia homolateral. En el plano vertical, la desviación hacia abajo implica compromiso del tronco o bien encefalopatía metabólica (hepática), la desviación ocular hacia arriba tiene poco valor localizador.
- Movimientos oculares espontáneos: la presencia de movimientos oculares horizontales lentos y conjugados indica generalmente indemnidad del tronco. En el plano vertical, la aparición de *bobbing* (sacudida rápida de ambos ojos con lento retorno a la posición media) implica lesión pontina aguda. El nistagmo horizontal puede ser debido a un foco epileptógeno supratentorial, el nistagmo vertical debe hacer sospechar lesión troncoencefálica estructural. El parpadeo espontáneo indica indemnidad de la sustancia estructural pontina.
- Respuesta a la estimulación corneal: su presencia refleja integridad de la vía aferente (V par), las conexiones pontinas y la vía eferente (VII par), todo esto originado en el territorio

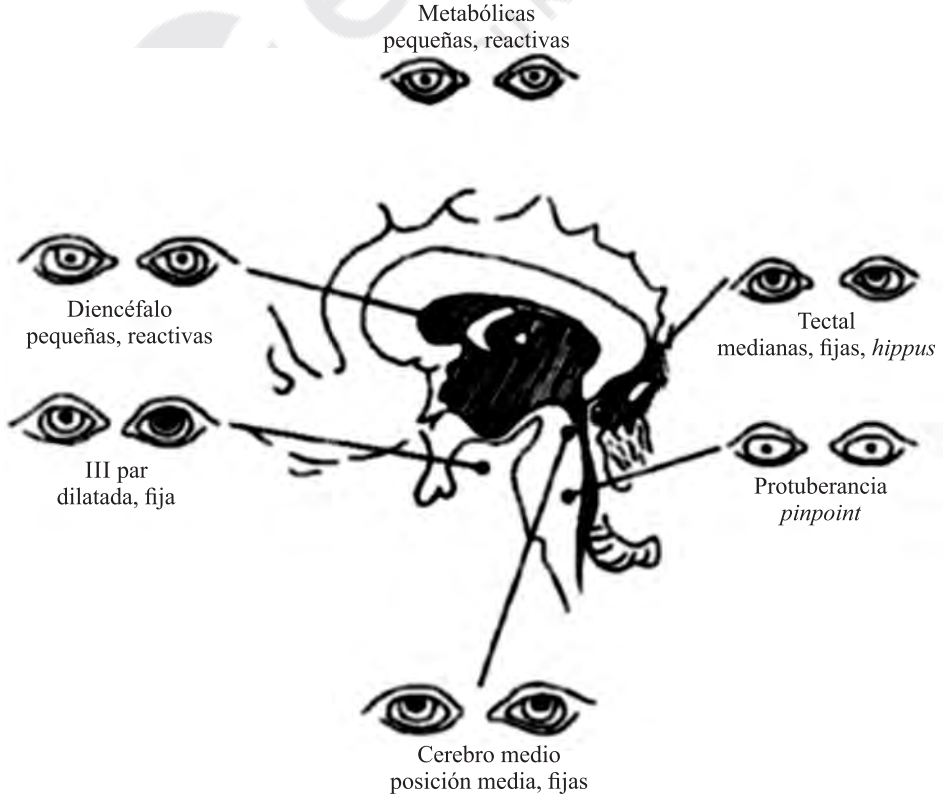


Fig. 116.1. Distintas respuestas pupilares ante diferentes estímulos orgánicos y metabólicos.

medio e inferior de la protuberancia. El cierre reflejo del párpado se acompaña de elevación del globo ocular (fenómeno de Bell), que indica funcionamiento adecuado de las conexiones entre los núcleos del III y VII par craneales.
- Reflejos oculoencefálicos y oculovestibulares: el reflejo oculoencenfálico o en "ojos de muñeca" se provoca al girar la cabeza de un lado a otro, en los pacientes comatosos con integridad del tronco de encéfalo, los ojos se mueven en dirección opuesta hacia el lado donde se gira, en cambio si hay lesión troncal los ojos permanecen inmóviles o bien los movimientos oculares no son conjugados. El reflejo oculovestibular se provoca al irrigar el conducto auditivo externo con agua fría. Si el tronco del encéfalo está intacto existe una desviación ocular hacia el lado que ocurre la irrigación, en caso contrario no hay reflejo calórico perceptible o la desviación ocular es de un solo ojo o desconjugada.

Respuestas motoras

Debe observarse la motilidad espontánea de las extremidades, valorando asimetrías y movimientos anormales, la presencia de mioclonías, asterixis o temblor. En ausencia de movimientos espontáneos y estímulos táctiles, debe aplicarse un estimulo doloroso y observar la respuesta:
- Reflejo de retirada: indica la integridad de las vías aferentes y eferentes.
- Postura de decorticación o flexión anormal: indica lesión de la corteza cerebral.
- Postura de descerebración o extensión anormal: indica lesión grave del tronco del encéfalo.
- Ausencia de respuesta: puede ser unilateral (lesión de la vía piramidal correspondiente) o bilateral (lesión piramidal bilateral). Cuando es bilateral la lesión se ubica habitualmente en el tronco cerebral.

Diagnóstico diferencial del coma

Simuladores

En este caso los estímulos dolorosos suelen generar algún tipo de reacción y los reflejos oculomotores y la exploración neurológica es normal.

Pacientes siquiátricos con crisis histéricas o catatonias

Se puede sospechar por la contractura palpebral, los signos típicos de histeria con exploración neurológica normal y los antecedentes siquiátricos del paciente.

Mutismo aquinético

El mutismo aquinético es un estado de vigilia con limitada evidencia objetiva de contenidos de conciencia. Los pacientes con esta condición generalmente parecen incapaces de moverse o hablar y presentan periodos cíclicos de aumento de la reacción de despertar indicados por la apertura ocular. Algunos autores describen elementos de reconocimiento visual y una "promesa de hablar". Al contrario del estado de conciencia mínimo, no existe respuesta motora a los estímulos verbales, táctiles o nocivos. Un hallazgo que lo distingue del estado vegetativo es que el paciente no tiene espasticidad ni reflejos anormales, sugiriendo una conservación relativa del tracto corticoespinal. El mutismo aquinético se ha asociado con lesión bilateral del lóbulo frontal medial (*gyrus cingulate*), que provoca una profunda deficiencia en la motivación y una incapacidad de planear e iniciar una actividad (disfunción ejecutiva). El término mutismo aquinético es problemático por dos razones: primero, muchos pacientes no están aquinéticos, moviéndose en respuesta a los estímulos dolorosos y segundo, algunos pacientes no están mudos, pueden emitir solo palabras aisladas. Las características clínicas principales del mutismo aquinético son un estado de abulia emocional, falta de respuesta, siguiendo el movimiento de los objetos. Los estímulos dolorosos no provocan respuesta o una postura decorticada.

Delirio

El delirio es sinónimo de estado confusional agudo y encefalopatía aguda. Se caracteriza por un deterioro de inicio agudo de la atención, asociado con cambios en el nivel de conciencia, pensamiento desorganizado y evolución fluctuante. Hallazgos adicionales incluyen disturbios de la percepción, alteración de los ciclos sueño-vigilia, aumento o disminución de la actividad sicomotora y deterioro de conciencia. El delirio es muy común en los pacientes hospitalizados en terapia intensiva. Puede preceder o continuar a otros trastornos de conciencia, en particular el coma. El delirio debe ser distinguido de la demencia. Ambos desórdenes se caracterizan por deterioro de la conciencia, pero los pacientes con demencia están más comúnmente alertas y no presentan un comienzo agudo y un nivel fluctuante de la conciencia, que son característicos del delirio. El delirio se observa con más frecuencia en alteraciones agudas tóxicas, metabólicas o endocrinas, pero también puede resultar de lesiones más focales de los lóbulos parietal derecho o frontales.

Síndrome de enclaustramiento (Locked-in Syndrome)

El síndrome de enclaustramiento consiste en una cuadriplejia con anartria en el contexto de un estado de vigilia con contenidos de conciencia preservados. La anartria es debida a una parálisis bilateral facio-gloso-faringo-laríngea, que también provoca disfagia y limita el empleo de la expresión facial en la comunicación. No se trata en realidad de un desorden de la conciencia, pero puede ser confundido clínicamente debido a la limitada capacidad de expresión de estos pacientes. Se asocia con una injuria aguda de la parte ventral de la protuberancia, justo por debajo del nivel del núcleo del tercer par, que permite conservar los movimientos verticales de los ojos y que no interfiere con la formación reticular activadora ascendente, localizada más dorsalmente. Las lesiones más rostrales pueden inducir un síndrome de enclaustramiento total, en el que se pierden también los movimientos oculares y de los párpados, lo que impide toda comunicación. Las etiologías más comunes del síndrome son el infarto, hemorragia o trauma de la protuberancia. Un estado análogo de conservación de la conciencia, pero incapacidad de movimiento, ocurre en pacientes con síndrome de Guillain-Barré grave, botulismo, polineuropatía del paciente crítico, y en los que reciben bloqueantes neuromusculares sin adecuada sedación.

Muerte cerebral

Los desórdenes de conciencia deben distinguirse de la muerte cerebral,que es la pérdida irreversible de todas las funciones del cerebro y del tronco encefálico, diagnosticable clínicamente por la ausencia de conciencia, falta de respuesta motora a los estímulos nocivos y desaparición de los reflejos del tronco y del estímulo respiratorio. Antes de su determinación se deben excluir como causas de coma fenómenos farmacológicos, fisiológicos y metabólicos.

Exámenes complementarios

Estudio inicial

Es necesario realizarlo en todos los casos:
- Hemograma y bioquímica sanguínea (glucemia, creatinina, perfil hepático, creatina fosfoquinasa, amoniemia e iones incluyendo calcio), gasometría arterial, coagulograma y orina.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Rayos X de tórax y electrocardiograma.
– En pacientes con fiebre, extraer muestras para hemocultivo y urocultivos.
– Ante la sospecha de intoxicación (profesional, medicamentosa o por drogas de abuso) o coma de causa incierta, tomar muestras de sangre, orina y jugo gástrico para estudio toxicológico.

Estudio dirigido

– Neuroimagen: la tomografía computarizada craneal está indicada ante la sospecha de lesión focal y en todos los casos de coma de etología no precisada. En determinadas patologías como la encefalitis herpética, la resonancia magnética nuclear cerebral puede mostrar alteraciones más precozmente.
– Estudio del líquido cefalorraquídeo: debe incluir citoquímico, microbiológicos, espectrofotometría del centrifugado si es preciso para diferenciar una hemorragia subaracnoidea de una punción traumática, citología si existe sospecha de neoplasia, entre otros. Debe evitarse si no es indispensable para el diagnóstico y ante lesiones intracraneales con efecto de masa.
– Electroencefalograma: es útil para detectar patología comicial, encefalopatía tóxico metabólica, infecciones y lesiones del sistema reticular activador ascendente, así como para el diagnóstico de muerte cerebral.
– Otras pruebas: pueden realizarse según el caso, estudios hormonales, radiografías de cráneo o columna cervical, arteriografía, serologías, entre otras.

Pronóstico

Es difícil, depende de la situación basal del paciente, etiología, la topografía de la lesión y el grado de progresión de las alteraciones. Actualmente se consideran signos de mal pronóstico:
– Al ingreso: edad mayor de 70 años, creatinina mayor que 1,5 mg, ausencia de respuesta verbal y ausencia de reflejos del tallo cerebral (corneales, oculoencefálicos y oculovestibulares).
– A las 72 h: falta de respuesta motora adecuadas y ausencia de movimientos oculares espontáneos o capacidad para de fijación ocular.
– A la semana: ausencia de apertura espontánea, e incapacidad para la ejecución de órdenes.

Tratamiento

Dada la urgencia de la situación, es preciso establecer una rutina diagnóstica y terapéutica inicial que permita evitar o minimizar el daño cerebral por causas tratables.

Garantizar una función respiratoria y circulatoria adecuada

Comprobar la permeabilidad de la vía aérea, retirar prótesis dentales y evitar la caída de la lengua mediante la colocación de una cánula orofaríngea (Guedel). En pacientes en coma profundo (o con escala de Glasgow menor que ocho) o prolongado es importante el aislamiento de la vía respiratoria mediante intubación, para evitar la aspiraciones, valorar la posibilidad de oxigenoterapia, medidas farmacológicas (broncodilatadores). Si el paciente mantiene una insuficiencia respiratoria que no revierte con medidas simples, se debe considerar la intubación y ventilación asistida, simultáneamente la extracción de sangre para determinaciones urgentes, canalizar una vena adecuada para la perfusión de líquidos según las necesidades. Si fuera necesario, aplicar las medidas habituales de soporte hemodinámico, control de la tensión arterial y tratamiento de arritmias cardiacas.

Medidas farmacológicas

– Aporte de nutrientes: administrar 50 mL de dextrosa al 50 %, simultáneamente se recomienda la administración de 100 mg de tiamina como profilaxis de la encefalopatía de Wernicke. Con obtención previa de muestra de glucemia.
– Control de la temperatura.
– Control de las convulsiones: se tratan de manera precoz (ver "Capítulo 115. Epilepsia").
– Si se sospecha intoxicación por opiáceos se administrara naloxona 0,4 mg a 1,2 mg. Si se sospecha intoxicación por benzodiacepinas se administrara flumazenil en dosis inicial de 0,3 mg que de ser necesario se repite hasta 2 mg, si el paciente no mejora se le administra una infusión de 0,1 mg/h a 0,4 mg/h, el flumazenil también es útil en el coma hepático.
– Tratamiento de la hipertensión intracraneal y edema cerebral, incluye medidas generales como el aislamiento lo más estricto posible, reposo absoluto con la cabecera de la cama a 30º y la cabeza en posición intermedia, analgesia si se sospecha que el paciente padece de dolor y laxantes. Dentro de las medidas farmacológicas se encuentra el uso del manitol, agente osmótico con efecto precoz y de 2 h a 6 h de duración, se administran 250 mL al 20 % (0,75 g/kg a 1 g/kg de peso) en infusión intravenosa rápida (10 min a 20 min), que pueden repetirse dosis de 100 mL cada 4 h a 6 h durante un máximo de 48 h, el manitol también posee propiedades antioxidantes que son importantes para controlar el proceso inflamatorio asociado al edema cerebral, no olvidar la reposición de las pérdidas renales por este diurético. Los esteroides son eficaces cuando la causa de la hipertensión intracraneal es el edema vasogénico (lesiones ocupante de espacio, traumatismos craneoencefálicos, entre otras), no se ha demostrado su utilidad en el tratamiento del edema citotóxico que acompañan a los accidentes cerebrovasculares, administrar una dosis de 12 mg de dexametasona y mantener una dosis de 4 mg a 6 mg cada 6 h.

Hiperventilación e inducción de coma barbitúrico

Requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Se utiliza principalmente en el tratamiento de la hipertensión intracraneal asociada a traumatismos craneoencefálicos.

Otras medidas

Evitar la administración excesiva de sueros y, siempre que sea posible, la utilización de soluciones hipotónicas, que contienen agua libre y pueden aumentar el edema cerebral, se recomienda así mismo evitar la hiperglucemia y la utilización de sueros glucosados hipertónicos, que pueden aumentar la producción de radicales libres y el daño tisular en zona de penumbra isquémica tras un accidente cerebrovascular. Vigilar y corregir la aparición de hipercapnia, realizar protección gástrica con cimetidina u otros antiácidos para evitar las úlceras de estrés y por lo tanto sangramientos digestivos, así como protección ocular.

Tratamiento quirúrgico

Se debe considerar ante una hemorragia subaracnoidea secundaria a rotura de aneurisma, hematoma subdural o intraparenquimatoso (especialmente si se localiza en la fosa posterior), hidrocefalia obstructiva, absceso cerebral de gran tamaño, lesiones ocupantes de espacio de otro origen y traumatismo craneoencefálico grave, entre otros.

PROHIBIDA SU VENTA

117

Miastenia *gravis*

Concepto

La miastenia *gravis* es un trastorno de la trasmisión neuromuscular de origen autoinmune debido a una disminución del número de receptores de acetilcolina en la membrana possináptica; se caracteriza por debilidad y fatiga muscular fluctuantes, principalmente de los músculos inervados por los nervios craneales, que se manifiesta durante la actividad continuada y mejora tras el reposo o la administración de drogas anticolinesterásicas. Evoluciona por lo general en forma progresiva, aunque puede experimentar remisiones espontáneas de duración variable.

La enfermedad no presenta predilección racial y casi siempre es esporádica, los casos familiares son poco frecuentes. Su prevalencia estimada es de 43 por millón de habitantes a 84 por millón de habitantes, la incidencia anual es de 3 por millón de habitantes a 6 por millón de habitantes. Puede iniciarse a cualquier edad, pero es raro que ocurra en la primera década; la edad de comienzo más frecuente es entre los 20 a 30 años para las mujeres y 50 a 60 años para los hombres. Antes de los 40 años es de dos a tres veces más común en la mujer; después de esta edad la incidencia en hombres es similar o ligeramente superior (3:2).

La frecuencia de enfermedades del tiroides u otras afecciones autoinmunes entre pacientes y familiares, es más elevada que en la población testigo. Se sugiere cierta predisposición genética por una frecuencia desproporcionada de antígenos HLA-A1, HLA-B8 y HLA-DRW3 en pacientes menores de 40 años y HLA-A3, HLA-B7 y HLA-DRW2 en los mayores de 40. En los pacientes con timomas no existe correlación con el HLA.

Etiología

La unión neuromuscular o placa neural es el lugar donde contactan el axón motor y la membrana muscular y donde el potencial de acción de la fibra nerviosa se trasmite a la fibra muscular. El defecto básico en la miastenia *gravis* es una reducción marcada en el número de receptores de acetil colina presentes en la porción possináptica de la unión neuromuscular. Esta reducción y la actividad de los anticuerpos antirreceptor colinérgico provocan que los potenciales possinápticos generados sean de baja amplitud y no consigan despolarizar todas las fibras musculares, lo que provoca una disminución del poder contráctil del músculo. Además, la membrana possináptica se aplana y pierde sus pliegues, el espacio de la hendidura sináptica aumenta y a causa de esto la acetilcolina tiene que atravesar una mayor distancia en busca de su receptor y la acetilcolinesterasa la degrada con más facilidad.

Se ignora cuál es el mecanismo desencadenante inicial de todo este proceso de respuestas autoinmunes anómalas. Se cree que en el timo ocurren falsos reconocimientos antigénicos de los receptores de acetilcolina de las células mioides contenidas en esta glándula, lo que ocasiona la síntesis de anticuerpos antimúsculo; se provoca así en el timo fenómenos de necrosis y regeneración repetidos, lo que causa a la larga hiperplasia de este.

El timo es anormal en el 75 % de los casos (hiperplasia en el 65 % y timomas en el 10 %). De los que padecen timomas, la mayoría tienen más de 50 años al comenzar la enfermedad.

Cuadro clínico

Lo característico de la miastenia *gravis* es la existencia de una debilidad muscular fluctuante, en ocasiones notable, que sobreviene con el esfuerzo y se recupera, al menos de forma parcial, después del reposo o tras la administración de drogas anticolinesterásicas. La demostración de estos atributos por lo general es suficiente para plantear el diagnóstico.

El comienzo habitualmente es insidioso, pero hay casos de desarrollo bastante rápido; la enfermedad puede iniciar luego de un trastorno emocional o una infección (por lo general respiratoria). Los síntomas pueden aparecer por primera vez durante el embarazo o el puerperio; suelen agravarse con el calor, la menstruación, la tensión emocional, la ingestión de bebidas alcohólicas, las enfermedades intercurrentes y la gestación.

Los músculos oculares son los primeros en afectarse en un porcentaje importante de los casos; la lesión de los músculos de la mímica, masticación, deglución y el habla es la segunda en frecuencia. Unidas, la debilidad ocular y orofaríngea causan síntomas en la mayor parte de los pacientes con miastenia *gravis*, por lo que desde el punto de vista clínico la enfermedad se concibe como una parálisis oculofaciobulbar fluctuante. La debilidad del cuello y las extremidades es también común; los músculos proximales son más vulnerables, lo que causa dificultad para peinarse o afeitarse, caídas o imposibilidad de subir las escaleras. Puede ocurrir la afectación respiratoria selectiva. En los casos más avanzados todos los músculos están debilitados, incluyendo diafragma, abdominales, intercostales y hasta los esfínteres externos de la vejiga y el recto.

En términos de signos físicos, la ptosis palpebral, por toma del elevador del párpado superior, es la manifestación más frecuente; a veces unilateral (Fig. 117.1), otras bilateral (Fig. 117.2), pero casi siempre más acentuada de un lado. La parálisis de los movimientos oculares que provoca diplopía es frecuente y se observa principalmente con determinadas direcciones de la mirada; al comienzo es transitoria, pero frecuentemente se convierte en permanente. Las parálisis oculares y la ptosis se acompañan habitualmente de debilidad del cierre de los ojos, combinación que se observa con regularidad solo en esta afección y en algunas variedades de distrofia muscular progresiva.



Fig. 117.1. Ptosis palpebral unilateral en pacientes con miastenia *gravis*.



Fig. 117.2. Fascie miasténica característica.

La disfagia es un hecho frecuente y no es rara la parálisis del velo del paladar, lo que motiva regurgitación nasal de los alimentos. Es característica la debilidad de los maseteros con la consiguiente dificultad para la masticación; la debilidad de estos músculos no permite cerrar bien la boca, que queda entreabierta.

Las alteraciones de la fonación son típicas. Al comienzo de la conversación la voz es normal y se va apagando progresivamente (por adinamia de las cuerdas vocales y músculos laríngeos fonadores) y no es raro que adquiera un timbre nasal por la parálisis asociada del velo del paladar.

Cuando se interesan los músculos cervicales, ocurre caída de la cabeza hacia adelante, por lo que el paciente debe mantenerla con la mano. El trastorno miasténico en los músculos faciales determina la desaparición de los pliegues habituales de la cara y la mímica resulta pobre; al paciente le es difícil silbar, sonreír y fruncir los labios.

La insuficiencia respiratoria, por agotamiento del diafragma y de los músculos intercostales, no es rara; es esta la manifestación clínica más grave y temible.

La naturaleza fluctuante de la falta de fuerzas de la miastenia *gravis* es diferente a cualquier otra enfermedad. Varía durante el día y es típico que aumente con el paso de las horas, aunque hay unos pocos pacientes que puede presentar debilidad notable desde la mañana.

Formas clínicas

Existen varias clasificaciones de la miastenia *gravis*, la más utilizada es la de Osserman-Genkis:

- Grupo I: miastenia *gravis* ocular: presenta debilidad limitada a los músculos oculares. En general de buen pronóstico, pero puede ser resistente a la terapéutica.
- Grupo II: miastenia *gravis* generalizada: puede ser:
  - Grupo II-a: miastenia *gravis* generalizada ligera: evoluciona con compromiso de los músculos oculares, del tronco y las extremidades, con ligera toma de la musculatura bulbar. Tiene buena respuesta a los anticolinesterásicos, las crisis son poco frecuentes y la mortalidad es baja.
  - Grupo II-b: miastenia *gravis* generalizada moderada: predomina el compromiso de los músculos orofaríngeos o respiratorios o ambos. Puede comprometer también los músculos oculares, del tronco y las extremidades. Mala respuesta a los anticolinesterásicos y crisis frecuentes
- Grupo III: miastenia *gravis* aguda fulminante: debilidad muscular severa de evolución muy rápida con compromiso inicial de la musculatura bulbar, esquelética y respiratoria. Empeoramiento precipitado (seis a 12 meses). Alto porcentaje de timomas, pobre respuesta a los anticolinesterásicos, alta incidencia de crisis y elevada mortalidad.
- Grupo IV: miastenia *gravis* severa tardía: pacientes con dos o más años de evolución de un grupo I o II que sufren empeoramiento progresivo considerable. Alta incidencia de timomas. Generalmente se inicia después de los 50 años. Rebelde al tratamiento con anticolinesterásicos, alta incidencia de crisis y elevada mortalidad.

Exámenes complementarios

Prueba de estimulación repetitiva

La anormalidad electrodiagnóstica característica es una reducción progresiva de la amplitud de los potenciales de acción musculares por estimulación nerviosa repetitiva a baja frecuencia (3 Hz a 5 Hz). Se considera positiva la prueba si la amplitud del quinto potencial es el10 % menor que el primero (reacción miasténica de Jolly). En la miastenia *gravis* generalizada, la respuesta disminuida se demuestra en cerca del 90 % de los casos, si al menos se exploran tres sistemas músculo-nervio. En pacientes con miastenia *gravis* ocular pura, la sensibilidad de la prueba es menor del 50 %.

Electromiografía de fibra única

Normalmente, dentro de una misma unidad motora existe una ligera "desfase" entre el momento de aparición del potencial de acción de una fibra muscular y el de la fibra contigua, debido a la leve variación de la longitud del axón que llega a una y a otra; este fenómeno es conocido como *jitter*. Con un electrodo especial pueden discriminarse estos dos potenciales y observar en los pacientes con miastenia *gravis* una prolongación o retraso en la aparición del *jitter* (valor normal de 50 ms) o incluso a veces no aparece (*blocking*). Aunque no es patognomónico, sí es muy sugestivo. Es una prueba muy sensible con un índice de positividad del 95 %, aun en músculos clínicamente no afectados, y no se normaliza con el tratamiento.

Reflejo estapedial

Consiste en aplicar un estímulo sobre la membrana timpánica durante 10 s a frecuencias entre 50 Hz a 1 000 Hz, con lo que aumenta la tensión del músculo del estribo. En las personas normales se mantiene una respuesta constante, pero en los miasténicos se agota la respuesta y mejora tras la administración de edrofonio.

Electromiografía estándar y estudios de conducción nerviosa

La electromiografía usualmente es normal, pero de manera ocasional muestra un patrón miopático y casi nunca deja ver signos de desnervación, a menos que otra condición esté superpuesta. De forma similar, la velocidad de conducción nerviosa es normal.

Dosificación de anticuerpos

Anticuerpos antirreceptores de acetilcolina

Se encuentran en el 90 % de los pacientes con formas generalizadas y en el 60 % de los que tienen forma ocular. Los pacientes con timomas o formas severas de la enfermedad son casi invariablemente seropositivos, no obstante, la seronegatividad no excluye el diagnóstico. En ocasiones la seropositividad persiste en pacientes que hacen periodos de remisión clínica.

Anticuerpos antimúsculo estriado

Se hallan en el 50 % de los pacientes; en los pacientes con timoma la positividad se eleva al 85 % a 90 %.

Otras alteraciones serológicas

Se encuentran con una frecuencia variable, son la presencia de anticuerpos antinucleares, antitiroideos, anticélula parietal gástrica y factor reumatoide. Existen evidencias clínicas o de laboratorio de hipertiroidismo en algún momento de la enfermedad en el 5 % de los pacientes.

Estudios radiológicos y de imagen

La radiografía de tórax, el neumomediastino, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética del mediastino, pueden revelar la existencia de timomas o un timo prominente, especialmente en los enfermos mayores de 50 años.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

En los pacientes que tienen la típica facies miasténica (cabeza colgante, ojos semicerrados, parálisis oculomotora, inexpresividad, imposibilidad para reír y babeo) el diagnóstico es evidente, pero solo una minoría de los casos se presentan en este estadio de la enfermedad. La ptosis palpebral, diplopía, dificultad para hablar o tragar y debilidad de los miembros son al principio leves e inconstantes.

El diagnóstico ha de sospecharse ante estos elementos:

- Paresia de músculos oculares sin toma pupilar, variable en el tiempo.
- Sintomatología bulbar de reciente aparición.
- Debilidad de las extremidades sin arreflexia ni amiotrofia.
- Fatigabilidad ante el esfuerzo de un grupo muscular específico.
- Insuficiencia respiratoria sin explicación clara.

Desde el punto de vista clínico, son útiles estas pruebas para poner de manifiesto la debilidad muscular:

- Mirar al techo durante 1 min o 2 min (caída del párpado).
- Aparición de diplopía durante la lectura.
- Fatigabilidad de los músculos temporales y maseteros durante la masticación.
- Contar en voz alta (a medida que habla, la voz se apaga).
- Aparición de voz débil y nasal durante la conversación.
- Debilidad de los músculos de los brazos al mantenerlos horizontales en abducción durante 1 min.
- Debilidad de la musculatura proximal de los miembros inferiores al subir escalones o realizar cuclillas.

La inyección de un agente anticolinesterásico que provoca mejoría de los síntomas es otro elemento confirmatorio. Esto corresponde a las pruebas farmacológicas:

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Prueba del edrofonio (tensilón): es un anticolinesterásico de acción rápida y corta (ámpulas de 10 mg y bulbos de 100 mg en 10 mL). Se inyectan 2 mg por vía intravenosa y se valora la fuerza muscular; si no hay mejoría en 30 s, se da una segunda dosis de 3 mg y si tampoco hay respuesta, se administra el resto del ámpula (dosis total de 10 mg). Sus efectos se inician entre 30 s a 60 s y duran de 4 min a 5 min; consisten en una mejoría notable e inmediata de la fuerza muscular, fundamentalmente de la musculatura craneal. La aparición de reacciones colaterales (lagrimeo, miosis y cólicos abdominales) es indicación de terminación de la prueba.
– Prueba de la prostigmina (neostigmina): este es un agente anticolinesterásico de acción prolongada, por lo que es más útil para evaluar la fuerza de las extremidades. Se administra 0,5 mg a 1 mg por vía intramuscular (ámpulas de 0,5 mg). Aparece mejoría a los 15 min a 20 min, la cual es máxima a los 30 min a 45 min y dura de 2 h a 3 h.

Es importante tener en cuenta que estas pruebas farmacológicas no están exentas de complicaciones, por lo que deben realizarse siempre en un medio hospitalario y tener disponible atropina para uso intravenoso y posibilidades de ventilación artificial. Demostrar la respuesta farmacológica puede ser difícil en algunos pacientes; de todas formas, si las características clínicas son sugerentes, las pruebas pueden repetirse. Las respuestas falsas positivas al edrofonio son raras.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial depende de los músculos afectados:
– Miastenia ocular:
  • Oftalmoplejía externa progresiva.
  • Distrofia muscular progresiva oculofaríngea.
  • Miopatías mitocondriales.
  • Neuritis del III, IV y VI pares craneales de diferente causa.
  • Síndrome del seno cavernoso.
  • Lesión mesocefálica vascular (síndrome de Weber).
– Forma bulbar:
  • Esclerosis lateral amiotrófica.
  • Síndrome pseudobulbar.
  • Miopatía bulbar aguda del hipertiroidismo.
– Forma de miembros:
  • Neurastenia.
  • Polimiositis.
  • Intoxicación por organofosforado.
  • Síndrome de Guillain-Barré.
  • Síndrome de Eaton Lambert.
  • Parálisis discaliémicas.

Tratamiento

El médico dispone de diferentes modalidades de tratamiento: drogas anticolinesterásicas, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides, timectomía y drogas inmunosupresoras, las que pueden ser utilizadas solas o combinadas. La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores tales como el tiempo de evolución y severidad de la afección, repercusión sobre las actividades diarias y laborales, edad, estado general, enfermedades concurrentes y grado de cooperación del paciente y sus familiares. El plan de tratamiento para cada persona necesita ser individualizado y constantemente modificado para optimizar los beneficios terapéuticos.

Se acepta de manera general que el tratamiento con anticolinesterásicos debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico. Constituye la base del tratamiento sintomático. Al aumentar la disponibilidad de acetilcolina, se favorece la trasmisión neuromuscular. Los más utilizados son la prostigmina (neostigmina) y piridostigmina (mestinón). Provocan efectos secundarios por acción muscarínica (lagrimeo, sialorrea, aumento de las secreciones bronquiales, bradicardia, hipotensión arterial e incremento de la motilidad intestinal y ureteral) y en ocasiones inducen (por sobredosis) un bloqueo neuromuscular por despolarización mantenida de la membrana possináptica (crisis colinérgica). Los efectos adversos son menos marcados con la piridostigmina, por lo que se prefiere por la mayoría de los médicos y pacientes. El tratamiento con esta se inicia usualmente con una tableta (60 mg) cada 8 h a 12 h. En dependencia de la respuesta clínica, la dosis se aumenta, primero disminuyendo el intervalo entre las dosis y luego incrementando la cantidad que se va a administrar por toma, pero no deben esperarse ya mejorías cuando haya que usar dosis superiores a 120 mg cada 3 h. Si el paciente tiene especialmente debilidad matinal, se le indica al acostarse una tableta de liberación sostenida de 180 mg. Tienen limitaciones, en la miastenia ocular puede mejorar la ptosis, pero suele persistir algún grado de diplopía; en la forma generalizada el paciente casi siempre mejora de forma significativa, pero algunos síntomas comúnmente se mantienen.

Los corticosteroides tienen efecto beneficioso entre 70 % a 100 % de los casos; la mejoría comienza en dos a cuatro semanas y es máxima entre tres a seis meses. Su asociación con los anticolinesterásicos permite la disminución e incluso la supresión de la dosis de estos últimos. Están particularmente indicados en:
– Pacientes con timomas en su preparación quirúrgica.
– Cuando la respuesta a los anticolinesterásicos no es buena.
– Cuando se retrasan los efectos beneficiosos de la timectomía.
– Cuando no se obtienen beneficios con otros tratamientos.

Los principios generales que rigen su uso son:
– Dar desde el inicio dosis altas resulta en general más beneficioso que su aumento progresivo.
– En ancianos con diplopia y ptosis es posible que sean más efectivos que los anticolinesterásicos.
– Una exacerbación relativamente rápida de la debilidad ocurre en algunos casos al inicio del tratamiento con altas dosis.
– La disminución muy rápida de la dosis a veces exacerba la debilidad.

Por lo común se inicia el tratamiento con prednisona por vía oral, a razón de 50 mg/día a 60 mg/día, que se mantiene por tres a seis meses y se modifica de forma gradual a un régimen de días alternos hasta alcanzar la mínima dosis útil cada 48 h. No existen criterios uniformes sobre la duración del tratamiento. Se recomienda, una vez alcanzada la dosis del régimen de días alternos, mantenerla durante seis a 12 meses como mínimo y luego intentar suprimirla, aunque en ocasiones esto no es posible y es necesario continuar con dosis bajas de mantenimiento por un tiempo más prolongado o de forma indefinida.

De los inmunosupresores, el más utilizado es la azatioprina (imurán) en dosis de 2 mg/kg/día a 3 mg/kg/día; la mejoría tarda varios meses en aparecer. Puede utilizarse sola o asociada a los corticosteroides. Otros medicamentos también utilizados con resultados variables, son la ciclofosfamida, methotrexate y recientemente el micofenolato. Todos estos medicamentos están indicados:
– En los casos severos que no responden a otros tratamientos.
– En los que precisan altas dosis de mantenimiento de esteroides.
– Cuando están contraindicados los esteroides.

La gammaglobulina se emplea a razón de 400 mg/kg/día durante cinco días; se observa mejoría entre el tercer y el quinto día, que persiste durante uno a tres meses. Su mecanismo de acción es desconocido. Está indicada en:
– Fase aguda grave o crisis miasténica.
– Pacientes refractarios a otros tratamientos.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

– Para inducir mejorías rápidas en el preoperatorio o posoperatorio de timectomía
– En la agravación por cualquier causa.
– Al inicio del tratamiento inmunosupresor.

Tiene como inconveniente su alto costo. Los efectos adversos incluyen escalofrío, fiebre y cefalea. Puede aparecer insuficiencia renal en pacientes con daño renal previo.

La plasmaféresis provoca mejorías rápidas y espectaculares que duran hasta dos a ocho semanas. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, ya que aunque se creía inicialmente que eliminaba los anticuerpos, se demostró que el título de estos puede ascender tras el tratamiento a valores similares a los previos, sin que reaparezcan las manifestaciones clínicas. Tiene iguales indicaciones que la gammaglobulina y, además, el tratamiento de la miastenia neonatal severa. Se recomienda realizar varias sesiones hasta recambiar un volumen plasmático total de 125 mL/kg de peso.

La timectomía transtorácica con exploración del mediastino anterior, constituye en la actualidad la piedra angular del tratamiento; se sustenta su uso en la eliminación del principal mecanismo inmunológico anómalo inductor de la enfermedad. Está indicada en estos casos:
– Todos los pacientes con timoma, independientemente de la forma clínica.
– Formas generalizadas de miastenia *gravis* con pobre respuesta al tratamiento, desde la pubertad hasta los 60 años.

La indicación de la timectomía antes de la pubertad es casuística y solo es indiscutible en caso de timoma. Igualmente debe valorarse individualmente la cirugía en pacientes mayores de 60 años. En los pacientes con una forma ocular de un año o más de evolución, el procedimiento por lo general se considera innecesario, a menos que exista un timoma.

La timectomía se debe realizar lo más precozmente posible, con preferencia en los dos primeros años de inicio de la enfermedad. La respuesta beneficiosa varía tanto en el tiempo (aparece entre el primer y el quinto año posterior a su realización) como en el grado; no obstante, la mayor parte de las series extensas muestran el 35 % de remisiones y el 50 % de mejoría en mayor o menor grado. Esto depende de la severidad clínica (mejor pronóstico cuanto mejor sea la situación clínica), duración de la enfermedad (menor tiempo de evolución, mejor pronóstico), edad y sexo (mejor respuesta en mujeres jóvenes) e histología del timo (en los casos de timoma la respuesta suele ser más pobre).

Antes de la timectomía, el paciente debe estar lo más compensado posible y, de ser factible, asintomático. Los anticolinesterásicos, si es posible, se suspenden en las 12 h a 24 h previas y se reinician 24 h a 48 h después. Después se disminuye la dosis de manera controlada a la mínima necesaria para mantener al paciente sin síntomas.

Forma especial de miastenia *gravis*

Cerca del 15 % al 20 % de los nacidos de madres miasténicas tienen un síndrome típico caracterizado por deterioro de la succión, llanto débil, miembros flojos y algún grado de insuficiencia respiratoria conocido como *miastenia gravis neonatal*. Los síntomas comienzan en la primeras 48 h de vida y continúan hasta un máximo de ocho semanas, después de las que los niños se normalizan, sin recurrencias posteriores. Durante ese tiempo debe mantenerse bajo vigilancia la función respiratoria y administrar medicamentos anticolinesterásicos. Algunos niños requieren plasmaféresis.

Crisis miasténica

El desarrollo en forma más o menos brusca e intensa de síntomas de miastenia *gravis* resistentes a la medicación anticolinesterásica, se denomina *crisis miasténica*. Ocurre con más frecuencia en pacientes con disartria, disfagia y debilidad documentada de los músculos respiratorios. Es la forma de debut en el 8 % de los casos.

Su desarrollo está condicionado tanto por factores endógenos como exógenos; de estos los más importantes son las infecciones (principalmente respiratorias), estrés, ejercicio excesivo, embarazo, parto, fármacos, exposición prolongada al calor, operaciones, abandono del tratamiento, irregularidad o dosis insuficiente de este.

Los fármacos de uso limitado en el paciente miasténico son:
– Relajantes musculares: surarizantes, despolarizantes, benzodiacepinas y blaclofeno.
– Antibióticos: aminoglucósidos, polipéptidos, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina.
– Antipalúdicos: quinina y cloroquina.
– Fármacos cardiovasculares: quinidina, procainamida, gangliopléjicos, betabloqueadores y reserpina.
– Analgésicos: opiáceos y dipirona magnésica.
– Antirreumáticos: D-penicilamina y colchicina.
– Hormonas: tiroides y oxitocina.
– Sicótropos: tranquilizantes, ansiolíticos, antidepresivos y neurolépticos.
– Anticolinérgicos.
– Antihistamínicos.
– Diuréticos que depleten potasio.

Se caracteriza por una crisis de debilidad aguda en la que el paciente requiere asistencia ventilatoria, alimentación artificial o ambas y que generalmente persiste por varios días. Los principios del tratamiento son los mismos de la insuficiencia respiratoria en general. Se deben identificar y tratar los factores precipitantes como las alteraciones tiroideas, el embarazo, la infección y las reacciones a fármacos. El paciente debe ser intubado y acoplado a un ventilador mecánico; se recomienda suspender la medicación con drogas anticolinesterásicas por varios días, ya que la eficacia de estos fármacos para sacar al paciente de las crisis es limitada y se evita así el aumento de las secreciones pulmonares traqueobronquiales que provocan estos medicamentos.

El tratamiento recomendado actualmente es la realización de plasmaféresis o la administración de inmunoglobulina intravenosa. Algunos autores sugieren altas dosis de esteroides, pero esta medida puede inducir aumento de la debilidad muscular, por lo que no se recomienda de forma sistemática. La actual eficacia de las unidades de cuidados intensivos es en la actualidad tan alta, que las crisis miasténicas casi nunca son fatales y los pacientes remiten en pocos días; otros en cambio, requieren un tiempo mayor, que puede ser superior a las dos semanas.

Crisis colinérgica

La crisis colinérgica, menos frecuente que la crisis miasténica, consiste igualmente en un aumento brusco de la debilidad muscular en el que el paciente requiere asistencia ventilatoria, alimentación artificial o ambas. Es provocada por la administración en dosis excesiva de medicamentos anticolinesterásicos. Se acompaña de cólicos abdominales, diarreas, lagrimeo, salivación, secreciones bronquiales excesivas, bradicardia, hipotensión, miosis, calambres musculares y fasciculaciones. Cuando estos elementos diferenciales faltan o no son prominentes, se puede hacer difícil su delimitación de una crisis miasténica. En este caso puede ser útil la prueba del edrofonio o tensilón: si se trata de una crisis miasténica el paciente mejora de inmediato, si hay un exceso de anticolinesterásicos (crisis colinérgica) no hay mejoría alguna, en realidad el estado del paciente a veces empeora. Cuando la diferenciación de la crisis no está clara o se consigue definir que es una crisis colinérgica, está indicada la suspensión de los medicamentos anticolinesterásicos y realizar un enérgico apoyo respiratorio, que incluye intubación y acople a un equipo de ventilación artificial. Se suele administrar atropina para amortiguar algunos efectos colaterales de tipo muscarínico.

118

Estado vegetativo persistente

El estado vegetativo persistente ocupa un lugar destacado en el marco del paradigma actual de discusión acerca de alteraciones de conciencia. Aunque el término vegetativo se había usado anteriormente para referirse a pacientes con pérdida del conocimiento cuyas funciones vitales son generalmente sustituidas, no fue hasta abril de 1972 que aparece publicada en la revista *Lancet* la primera descripción ciertamente científica de esta enfermedad.

El trabajo titulado "Estado vegetativo persistente consecutivo a daño cerebral. Un síndrome en busca de un nombre", unió en su autoría a dos prestigiosos neurocientíficos, un neurocirujano y un neurólogo: Brian Jennett, conocido neurocirujano británico y Freud Plum de nacionalidad estadounidense, uno de los más connotados neurólogos del siglo xx, que ya era conocido por su magnífico libro sobre el estupor y el coma. El artículo marcó el inicio de esta enfermedad como entidad clínica propiamente dicha.

Concepto

El estado vegetativo persistente se ha definido como una condición clínica caracterizada por ausencia completa de conciencia de uno mismo y del entorno, acompañada de ciclos sueño vigilia, con preservación parcial o total de las funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo encefálico. En relación con la duración pueden considerarse permanentes los casos en los que el cuadro clínico se prolonga por más de tres meses si la etiología es hipóxicoisquémica, metabólica o congénita y más de 12 meses en los de etiología postraumática.

Estos pacientes se reponen de un sueño tipo coma, tienen ciclos sueño vigilia con despertares, apertura de los ojos, así como reactividad limitada a posturas primitivas, además de movimientos reflejos de las extremidades, sin lograr verbalizar. Según Jennett y Plum "no están inconscientes ni en coma en el sentido usual de la palabra, están despiertos sin conciencia". Los pacientes en este estado mantienen sus funciones cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales (con incontinencia fecal y urinaria), renales, termorreguladoras, endocrinas y la alternancia de los ciclos sueño-vigilia.

Epidemiología

En relación con la epidemiología la prevalencia varía según los diferentes investigadores. Un estudio desarrollado en Japón reflejó una frecuencia de 0,0025 %. En los Estados Unidos se estima que entre 10 000 y 25 000 adultos y de 4 000 a 10 000 niños sufren un estado vegetativo persistente. Otros estudios realizados en ese país estiman una prevalencia entre 60 por millón de habitantes a 140 por millón de habitantes y la incidencia en 14 por millón de habitantes a 67 por millón de habitantes en seis meses. Algunos científicos indican que entre el 10 % y 14 % de los traumatismos craneoencefálicos graves evolucionan hacia un estado vegetativo persistente.

El profesor Salas Rubio, en una casuística del Instituto Superior de Medicina Militar Dr. Luis Díaz Soto de La Habana, correspondiente a pacientes con traumatismos craneoencefálicos, demostró que el 3,1 % era estado vegetativo persistente. Felipe Morán, dos años después, en esa institución encontró que había ascendido a 6,25 %. Otro estudio realizado por Lacerda Gallardo en Morón, demostró el 4,44 %, en pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves a los que se les realizó craniectomía descompresiva precoz.

Cuadro clínico y criterios diagnósticos

El estado vegetativo persistente combina el retorno a la vigilia con una ausencia total de la función cognoscitiva. Los pacientes mantienen control respiratorio, niveles normales de tensión arterial, pero no tienen respuestas motoras discretas de localización e igualmente no pronuncian palabras comprensibles. En general el cuadro clínico es muy variado. Una de las publicaciones más relevantes en la descripción de esta condición fue la revisión realizada por el grupo de trabajo de la *Multisociety Task Force on PVS*, patrocinada por la Academia Americana de Neurología. Este grupo planteó que el diagnóstico puede realizarse de acuerdo con criterios específicos:

- No evidencia de conciencia de sí o del medio, e incapacidad para interactuar con otros.
- No evidencia de reacciones conductuales mantenidas, reproducidas, deliberadas o voluntarias frente a estímulos visuales, auditivos, táctiles o nociceptivos.
- Vigilia intermitente que se manifiesta por ciclos de sueño y vigilia.
- No evidencia de comprensión o expresión del lenguaje.
- Funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo encefálico preservadas suficientemente como para permitir la supervivencia, con el cuidado médico y de enfermería.
- Incontinencia vesical y rectal.
- Preservación variable de los reflejos del tallo encefálico (pupilar, oculocefalogiro, corneal, vestibular y nauseoso) además de los reflejos espinales.

Estos criterios han resistido la prueba del tiempo y son ampliamente utilizados en la práctica clínica. Los pacientes en estado vegetativo persistente mantienen un estado cíclico pero irregular de sueño circadiano, un tipo de vigilia que no se acompaña de ninguna expresión detectable de conducta de autoconciencia,

reconocimiento específico de estímulos externos o indicio sistemático de atención a reacciones aprendidas. Por lo general no están inmóviles, pueden mover el tronco o las extremidades en forma significativa, en ocasiones sonríen, algunos pueden verter lágrimas.

Un análisis seriado de diferentes grupos demostró que rara vez son capaces de comprender comandos simples luego del primer año, si no lograron hacerlo antes de los seis primeros meses. Son pacientes que aun estando durante largos periodos con los ojos abiertos, no resulta posible obtener en ellos evidencia empírica alguna de conciencia de sí mismo o del medio circundante, ni tener ningún tipo de comunicación significativa, pues no emiten lenguaje; aunque realizan gestos faciales, estos son esporádicos sin guardar relación con los estímulos.

La inconciencia conlleva a la pérdida de todos los pensamientos, sensaciones y deseos. Solo permanecen las funciones vegetativas, así como los reflejos. De este modo si se les administran alimentos el sistema vegetativo funciona, los riñones producen orina, los pulmones y el corazón siguen movilizando aire y sangre. Pueden presentar signos hipotalámicos como sudoración generalizada, respuestas motoras fláccidas; algunos adquieren movimientos mioclónicos no habituales, estas actividades son inconscientes no deliberadas.

Debido a la relativa preservación de los reflejos del tallo encefálico, la mayoría de los pacientes mantienen buenos reflejos pupilares y movimientos oculares. Pueden presentarse también con anisocoria, reflejos vestibulooculares limitados y otras anomalías oculomotoras relacionadas con el tallo encefálico. En ocasiones hay parálisis del III nervio craneal, presentando falta de seguimiento visual mantenido.

Cuando están en transición del estado vegetativo persistente a un estado de conciencia uno de los primeros signos, más rápidamente observado, es la aparición del seguimiento visual mantenido. A menudo exhiben reflejos auditivos primitivos inconscientes o de orientación visual, caracterizados por el giro de la cabeza y los ojos hacia sonidos o movimientos periféricos. Raras ocasiones los que se mantienen en estado vegetativo persistente por varios meses o hasta años tienen algún grado de seguimiento o fijación visual mantenida brevemente, lo que se considera mediado por estructuras del tallo encefálico. No obstante, se debe ser cuidadoso en extremo al emitir un diagnóstico de estado vegetativo persistente cuando hay algún grado de seguimiento visual mantenido, fijación visual estable o reflejo de parpadeo a los estímulos externos.

La capacidad de supervivencia en estado vegetativo persistente requiere la preservación de las funciones autónomas del tallo encefálico e hipotálamo. La mayoría de los que sobreviven por un tiempo prolongado mantienen temperatura corporal normal, capacidad de respirar y sistema cardiovascular funcionando. En general conservan los reflejos nauseoso, tusígeno, de succión y deglución. Con excepción de una falta de coordinación para masticar y deglutir, la función gastrointestinal se mantiene casi normal. Como indica la supervivencia prolongada en algunos pacientes, la función autónoma es suficiente para mantener la regulación interna por tiempo prolongado, por lo que las necesidades externas deben recibir una atención constante. La epilepsia e hidrocefalia se han presentado como complicaciones tardías. Otros síntomas y signos que pueden aparecer en el cuadro clínico son respuestas a estímulos dolorosos, signos piramidales, expresión emocional, cuadriplejías, hemiplejías, contractura muscular, alteraciones en los reflejos de estiramiento muscular, así como rigidez de descerebración.

Etiología

La etiología en el estado vegetativo persistente es muy variada, destacándose como causas más frecuentes los traumatismos craneoencefálicos, las enfermedades cerebrovasculares y la hipoxia. De la revisión de la literatura se presenta esta clasificación la que es muy útil desde el punto de vista didáctico:

1. Lesiones agudas:
   a) Traumáticas:
      – Traumatismos craneoencefálicos graves.
      – Politraumatizados complejos.
      – Traumatismos perinatales.
   b) No traumáticas:
      – Encefalopatías isquémicas hipóxicas:
        • Asfixia perinatal.
        • Paro cardiorespiratorio.
        • Enfermedades pulmonares.
        • Hipertensión mantenida.
      – Enfermedades cerebrovasculares:
        • Hemorragia intracraneal espontánea.
        • Infartos cerebrales.
        • Hemorragia subaracnoidea.
      – Infecciones del sistema nervioso:
        • Meningoencefalitis bacteriana.
        • Empiema.
        • Abscesos cerebrales.
      – Tumores del sistema nervioso:
        • Glioblastoma multiforme.
        • Astrocitoma.
        • Meduloblastoma.
        • Metástasis.
      – Intoxicaciones y trastornos metabólicos agudos.
2. Trastornos metabólicos y degenerativos:
   a) En adultos:
      – Enfermedad de Alzheimer.
      – Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
      – Enfermedad de Parkinson.
      – Corea de Huntington.
      – Otras demencias.
   b) En niños:
      – Leucodistrofia metacromática.
      – Enfermedad de Tay Sachs.
      – Encefalopatías mitocondriales.
      – Otros trastornos degenerativos de la sustancia gris o la sustancia blanca cerebral.
3. Malformaciones congénitas:
   a) Anencefalia.
   b) Hidranencefalia.
   c) Hidrocefalia congénita y síndromes relacionados.
   d) Encefaloceles graves y síndromes malformativos relacionados.
   e) Esquizoencefalia.
   f) Lisencefalia.
   g) Craneosinostosis.
   h) Otros defectos graves del desarrollo cerebral.

Hallazgos anatomopatológicos

Los hallazgos anatomopatológicos son variables. Las primeras descripciones fueron expuestas en 1979 por un colectivo encabezado por Dougherty e integrado entre otros por el propio Freud Plum. Presentaron seis fallecidos con daño cerebral hipóxico isquémico, todos con manifestaciones clínicas típicas de estado vegetativo persistente. Las evidencias histopatológicas registraron daño isquémico neuronal diseminado en ambos hemisferios con una participación variable de corteza, tálamo, núcleos grises e hipocampo. En uno de los casos apareció necrosis seudolaminar extensa, degeneración de la sustancia blanca, así como relativa preservación de las estructuras del tallo. Lo anterior apoya lo expresado inicialmente por Jennett y Plum, respecto a que el estado vegetativo persistente orienta hacia grave daño hemisférico y mínimo a nivel del tallo encefálico.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Dos años más tarde en 1981, investigadores del Departamento de Neurología del Hospital *Cornell University Medical Center* de Nueva York establecen una correlación clinicopatológica, intentando complementar la pobreza de datos encontrados en referencias previas. De los 10 encéfalos estudiados; macroscópicamente tres fueron normales, en tres hubo necrosis granular cortical, en los restantes la necrosis estuvo diseminada en los hemisferios, uno de estos tenía, además, múltiples infartos cerebrales hemorrágicos e isquémicos. Los fallecidos con hemorragia subaracnoidea tenían también hematomas intracerebrales e infartos bilaterales. En todos el tallo encefálico fue macroscópicamente normal.

El análisis microscópico reflejó, en los catalogados macroscópicamente como normales, extensa necrosis laminar, así como pérdida neuronal y gliosis. En los otros encéfalos el daño de la neocorteza fue lo más evidente; las áreas afectadas por mayor degeneración neuronal y gliosis fueron la neocorteza, tálamo e hipocampo. Fue relativamente frecuente encontrar pérdida neuronal de células de Purkinje, asociado a gliosis. Los cortes microscópicos del tallo encefálico fueron normales, salvo en uno donde apareció infarto del colículo superior. En conclusión, los factores comunes de la correlación clínica patológica fueron daño hemisférico severo o la separación de la corteza cerebral de las estructuras nucleares profundas, con escasas posibilidades de recuperación en lo que se refiere a factores predictivos de origen histopatológico. Es importante tener presente que el intervalo entre la lesión cerebral y la muerte afecta la naturaleza, así como la gravedad de los cambios anatomopatológicos.

Los que fallecen precozmente debido a complicaciones médicas, no tienen probabilidad de sufrir cambios anatomopatológicos que son suficientes para provocar inconciencia crónica. Por otra parte en los pacientes con estados neurológicos crónicos pueden existir otros factores complicantes, tales como la enfermedad ateroesclerótica que también afecta al cerebro. En estas situaciones resulta difícil determinar con exactitud durante la autopsia, qué cambios anatomopatológicos acompañan la imposibilidad inicial de recuperar la conciencia.

Al admitir estas limitaciones, algunos patólogos respaldan dos tipos fundamentales de alteraciones debido a lesiones cerebrales traumáticas o no traumáticas: necrosis cortical laminar difusa y lesión axonal difusa. Los estudios de la *Multisociety Task Force on PVS* reflejaron que la lesión más frecuente en la encefalopatía anóxica-isquémica es la necrosis laminar cortical multifocal o difusa con compromiso casi invariable de los hipocampos y menos frecuente el daño de los ganglios basales. En el traumatismos craneoencefálicos, puede encontrarse daño axonal difuso, que al ser extenso, puede virtualmente aislar la corteza de otras partes del encéfalo.

Otros investigadores como Kinney y Samuels añaden un tercer tipo, lo que es muy aceptado, subrayando que la pérdida del contenido de la conciencia se debe a tres patrones fundamentales. De acuerdo con Kinney y Samuels el estado vegetativo persistente denota un síndrome de exclusión (*Locked Out Syndrome*) ya que la corteza cerebral está desconectada del mundo externo, de modo que todo el reconocimiento de este mundo está perdido (Tabla 118.1).

Tabla 118.1. Patrones anatomopatológicos del estado vegetativo persistente

Tipo de patrón	Características
Patrón 1	Lesiones bilaterales y difusas de la corteza cerebral
Patrón 2	Daños difusos de las conexiones intracortical y subcortical de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales
Patrón 3	Necrosis del tálamo

Patrón 1

La encefalopatía hipóxica isquémica es la etiología fundamental de este patrón. Ocurre por daños hipóxicos, isquémicos, después de paros cardiorespiratorios, estrangulaciones, sofocamientos, ahogamientos incompletos, hipotensiones prolongadas, además de asfixia perinatal en recién nacidos. Se encuentra una necrosis laminar en la corteza cerebral que es multifocal, difusa o extensa. Otras lesiones pueden superponerse en las zonas limítrofes de los tres sistemas anteriores intracraneales, como la región parasagital parietooccipital.

Otros daños como pérdida en el número de neuronas y pequeños infartos son hallazgos típicos en el cerebelo, ganglios basales, tálamo e hipocampo. Esta última estructura es en particular muy sensible. Estructuras que se mantienen sin daño son el tronco encefálico, amígdala, prosencéfalo basal e hipotálamo. La distribución de estos datos refleja una vulnerabilidad diferente de las distintas regiones del encéfalo a la anoxia y a la isquemia, cuando hay daño difuso de la corteza cerebral la pérdida de la conciencia es más fácil de comprender.

Patrón 2

Se explica por el daño axonal difuso después de un traumatismo craneoencefálico grave. El daño difuso de los axones de la sustancia blanca de los hemisferios, es consecuencia de la aceleración que sufre la cabeza durante el traumatismo craneoencefálico grave. La sustancia blanca hemisférica también puede ser dañada después de accidentes hipóxico-isquémicos, en un patrón conocido como *leucoencefalopatía*, caracterizado por lesiones necróticas extensas, simétricas de la sustancia blanca central de los hemisferios cerebrales, con daño mínimo o ausencia de estos en la sustancia gris. Son pacientes que han sufrido largos periodos de hipotensión, hipoxemia y presión venosa aumentada.

Patrón 3

Necrosis selectiva del tálamo, aunque la corteza no está totalmente exenta de lesiones, estas son focales, difusas. Ocurre por herniación transtentorial parcial o transitoria, edema cerebral causando hipoxia, isquemia y una vulnerabilidad intrínseca del tálamo. Lesiones limitadas al tallo son poco frecuentes, en raras ocasiones o casi nunca ocasionan inconciencia prolongada, a veces la lesión es principalmente troncoencefálica alta y diencefálica. Jennett y Plum insisten en que la enfermedad descrita se relaciona con un cuadro clínico, que no prejuzga acerca de la localización precisa de la lesión estructural.

Exámenes complementarios

Ofrecen información importante sobre el daño anatómico o fisiológico que ha sufrido el encéfalo facilitando la orientación pronóstica.

Estudios imagenológicos

Las imágenes de resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada revelan una enfermedad cerebral difusa o multifocal que afecta tanto la sustancia gris como la sustancia blanca. Reportándose con mayor frecuencia la lesión axonal difusa en diferentes localizaciones. En la tomografía axial computarizada se ha demostrado espacio subaracnoideo y ventrículos generalmente ensanchados. Los hemisferios cerebrales por su parte evidencian datos compatibles con atrofia cortico subcortical. Un menor grado de atrofia puede ser encontrado en la región infratentorial, caracterizada por ensanchamiento de las cisternas de la base, un IV ventrículo agrandado e igualmente atrofia del cerebelo.

Los estudios del metabolismo cerebral aportan datos interesantes. La tomografía por emisión de positrones destaca disminución entre el 50 % y 60 % del metabolismo de la glucosa en la corteza cerebral, ganglios basales y cerebelo, no se observa esta disminución en otros con alteraciones de la conciencia como sucede en el síndrome de enclaustramiento (*Locked In Syndrome*).

El análisis del metabolismo regional de la glucosa con 18 F-2-flouro-2-deoxi-D-glucosa y tomografía por emisión de positrones, ha demostrado una significativa reducción en la utilización de glucosa a nivel cortical. Las estructuras infratentoriales estuvieron significativamente menos afectadas que las situadas en el espacio supratentorial. Laureys y coautores dictaminaron un patrón común de deterioro del metabolismo de la glucosa en localizaciones específicas como las regiones frontal, premotora, áreas de asociación parietotemporal, corteza cingulada posterior/precuneus. Sus resultados apuntan hacia alteraciones en las conexiones corticales. El flujo sanguíneo cerebral se ha investigado utilizando xenón 133, resultando una disminución del 10 % a 20 % de lo normal.

Estudios electrofisiológicos

En el electroencefalograma puede existir actividad theta o delta polimórfica generalizada difusa. En algunos la actividad del electroencefalograma de muy bajo voltaje es lo que puede detectarse, en otros la actividad alfa persistente es la característica más notable y se ha propuesto denominarle estado alfa vegetativo. Se han descrito pacietnes con electroencefalograma casi normal al final de la evolución de la enfermedad, pero sin indicio de bloqueo alfa provocado por la visión, ocasionalmente el electroencefalograma puede ser isoeléctrico. La actividad epileptiforme típica no es usual. La transición del coma a otros estados de conciencia, no está seguida de cambios notables en el electroencefalograma, sin embargo, la recuperación clínica puede acompañarse de disminución de la actividad theta y delta con reaparición de un ritmo alfa reactivo.

Los potenciales evocados son de gran utilidad. Algunos defienden que los potenciales somatosensoriales son los más sensibles y confiables, tanto para adultos como para niños. Las alteraciones consisten en tiempos de conducción prolongados a nivel central, así como disminución de la amplitud de la onda N20. De valor limitado se han considerado los potenciales evocados auditivos de tronco encefálico. En la mayoría de las series fueron normales lo que reafirma integridad de la vía auditiva, excepto en lesiones del tallo como sucede con los tumores. Los potenciales evocados visuales según se ha demostrado, tampoco son muy significativos para un adecuado seguimiento. En los últimos años se han reportado resultados alentadores con el estudio de la onda P-300.

Tratamiento

El tratamiento descansa en dos pilares básicos: tratar la enfermedad de base y ofrecer cuidados generales. Tratar la enfermedad de base significa operar los traumatismos craneoencefálicos que así lo requieran, orientar la terapéutica adecuada en las enfermedades cerebrovasculares, la anoxia, las enfermedades degenerativas, así aplicar la mejor conducta en cada enfermedad que llevó al estado vegetativo persistente.

Tratamiento farmacológico

En el orden farmacológico de forma general los medicamentos pueden dividirse en dos categorías: los depresores y los estimulantes del sistema nervioso. Entre los depresores están zolpidem, lamotrigina y baclofeno y entre los estimulantes la amantadina, anfetamina, apomorfina, bromocriptina, levodopa, metilfenidato y pramipexola (Tabla 118.2).

El *zolpidem* es un hipnótico no benzodiacepínico, pertenece a la clase imidazopiridina y su acción se ejerce al estimular de manera selectiva los receptores ácido gamma-aminobutírico A, subtipo omega 1. Este efecto selectivo lo convierte en un fármaco diferente y es clave para explicar su acción en los pacientes con estado vegetativo persistente. Se han identificado dos eventos clave en la fisiopatología de estos enfermos: la diasquisis, que es la pérdida de la función de un área del cerebro distante del área lesionada y la neuroinactivación, un fenómeno equivalente al proceso de "hibernación" experimentado por el miocardio después de un evento isquémico. Estos dos fenómenos tienen como finalidad disminuir las demandas metabólicas neuronales como un mecanismo de defensa para conservar la mayor masa neuronal posible y están mediados por ácido gamma-aminobutírico y adenosina. Con respecto a la acción del zolpidem, se propone que los receptores de ácido gamma-aminobutírico en las neuronas hibernantes tienen una conformación diferente a los receptores normales. Esta conformación se modifica por la acción selectiva del zolpidem sobre el receptor ácido gamma-aminobutírico A omega-1, propiciando un cambio de conformación que revierte la neuroinactivación de las áreas afectadas.

A pesar de que la mayor parte de la información disponible se ha obtenido de reportes de caso y de estudios en animales e *in vitro* y la carencia de evidencia contundente que provenga de estudios clínicos controlados ha favorecido que la difusión del zolpidem como tratamiento para el estado vegetativo persistente sea escasa. Otro mecanismo propuesto para el efecto del zolpidem es el aumento del flujo sanguíneo en las áreas del cerebro afectadas. Con el propósito de corroborar esta información Snyman y colaboradores, realizaron en el 2010 un estudio controlado con placebo donde se incluyeron tres pacientes de cuatro, seis y 17 años de edad en estado vegetativo persistente; sin embargo, no hubo diferencia clínica en los patrones de metabolismo regional de la glucosa evidenciado por tomografía con emisión de positrones. Whyte y Myers reportaron en el mismo año, un estudio controlado con placebos en el que incluyeron 15 pacientes, observándose respuesta favorable en un solo paciente (7 %), lo que sugiere, según Carillo y colaboradores, que debe existir alguna característica clínica y neurofisiológica que permita dividir a los pacientes en "respondedores" y "no respondedores" al zolpidem.

Este medicamento tiene como ventajas que se puede usar en pacientes con problemas respiratorios o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ya que no tiene efectos secundarios sobre la ventilación. En Cuba el Grupo para Estudios de Alteraciones

Tabla 118.2. Fármacos más usados en el tratamiento de pacientes en estado vegetativo persistente

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis
Zolpidem (depresor del sistema nervioso central)	Agonista selectivo del receptor ácido gamma-aminobutírico A omega-1	10 mg/día
Lamotrigina (depresor del sistema nervioso central)	Bloqueo de los canales de sodio y efecto antiglutaminérgico	200-400 mg/día
Baclofeno (depresor del sistema nervioso central) (intratecal)	Agonista de los receptores ácido gamma-aminobutírico B	200-400 µg/día
Amantadina (estimulante del sistema nervioso central)	Bloqueo de recaptación de dopamina Antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato	200 mg/día
Levodopa (estimulante del sistema nervioso central)	Precursor de dopamina	100-375 mg/día

de la Conciencia, liderado por el profesor Machado Curbelo, ha obtenido resultados alentadores con el uso del zolpidem. La investigación más reciente sobre este fármaco fue publicada en enero de 2014 por Steven Laureys y su Grupo Científico de Estudios sobre el Coma, de la Universidad de Liège, en Bélgica. Estos destacados neurocientíficos estudiaron 60 pacientes con alteraciones de conciencia. De los 35 diagnosticados en estado vegetativo persistente, 12 pacientes, lo que representa el 34,28 %, evolucionaron con mejoría de su comportamiento al ser evaluados con la escala de recuperación del coma-revisada (*Coma Recovery Scale-Revised*), conocida por sus siglas en inglés CRS-R.

La *lamotrigina* es un anticonvulsivante que bloquea los impulsos neuronales repetitivos y retarda la recuperación de los canales de sodio de un modo similar a la fenitoína y la carbamazepina, sin embargo, también inhibe la liberación possináptica de glutamato lo que puede explicar un efecto sinérgico con la acción inhibitoria del baclofeno. El *baclofeno* suele indicarse para tratar la espasticidad de origen espinal o cerebral al reforzar la acción inhibitoria de la trasmisión ácido gamma-aminobutírico-érgica. Se han descrito pacientes que han mejorado el estado de conciencia luego de la administración de baclofeno intratecal. Si bien estos pacientes permanecieron con incapacidad severa a pesar del tratamiento, se considera que el resultado fue significativo puesto que haber recuperado el estado de conciencia es un prerrequisito indispensable para las metas de rehabilitación.

Entre los agentes dopaminérgicos están la *amantadina* y la *levodopa.* Las lesiones cerebrales que provocan daño axonal difuso, se han relacionado con alteraciones en las vías dopaminérgicas. En la vía nigroestriada, la dopamina desempeña una importante función en el inicio y la velocidad de los movimientos, en el sistema mesolímbico se encarga de la emoción, la motivación, el aprendizaje y la memoria; y en las vías mesocorticales, que se encuentran conectadas con los lóbulos frontales, la dopamina regula la motivación, la planeación y la atención. Por lo tanto, como la dopamina es el neurotransmisor clave en la regulación de la conducta, el humor, el lenguaje, la cognición, la vigilia y el control motor, su inhibición se relaciona directamente con la insuficiencia neurológica en los pacientes en estado vegetativo persistente.

La *amantadina,* además de su efecto dopaminérgico, es también agonista de los receptores N-metil-D-aspartato y ha demostrado resultados similares al zolpidem y a la levodopa, incluso con duración del efecto terapéutico más prolongada. Los mejores resultados con la amantadina lo publicaron Giacino y colaboradores en el 2012. Se trata de una investigación bien diseñada, rabdomizada, controlada, en 188 pacientes cuya etiología fue el traumatismo craneoencefálico grave. En este estudio, que ha tenido varios comentarios elogiosos, los pacientes se dividieron en dos grupos y los que durante cuatro semanas recibieron el medicamento, tuvieron mejor recuperación funcional en comparación con los que recibieron el placebo. La evaluación se realizó con la escala de clasificación de incapacidades (*Disability Rating Scale*), conocida por sus siglas en inglés DRS. Esta escala va ascendiendo de 0 puntos a 29 puntos, con un mayor puntaje para el mayor grado de incapacidad. En los pacientes que recibieron amantadina la variación del puntaje fue de 0,24 puntos por semana.

La *levodopa* actúa a nivel presináptico como un precursor de dopamina. Se plantea que el efecto principal de la levodopa se debe a su acción en las vías dopaminérgicas de los ganglios basales. Entre otros agentes farmacológicos utilizados están el *metilfenidato* que ha demostrado mejoría en un paciente en estado vegetativo persistente, secundario a un astrocitoma del IV ventrículo ya operado. También se ha usado la *piritioxina,* se trata de un eubiótico cerebral que mejora aspectos de vigilia, actividad motora espontánea y reactividad a estímulos sensitivos. Con fines profilácticos se ha defendido la asociación de la hipotermia con el uso de dopamina, para prevenir que los traumatismos craneoencefálicos graves evolucionen hacia el estado vegetativo persistente. Otros reportes señalan la *bromocriptina,* la *apomorfina* y los *antidepresivos tricíclicos.* Sin embargo, se requieren estudios a mayor escala, más específicos, a doble ciega y controlados con placebos para poder llegar a conclusiones definitivas sobre la eficacia de estos fármacos.

Tratamiento no farmacológico

En relación con el tratamiento no farmacológico está la estimulación cerebral profunda. Esta técnica consiste en la implantación de un electrodo dentro del cerebro, casi siempre en el tálamo, con la finalidad de reactivar los mecanismos de interconectividad entre las diferentes áreas anatómicas que sirven de soporte para la comunicación y las conductas mediadas por la voluntad. Su aplicación clínica enfrenta varios problemas: no tiene una adecuada base empírica ni teórica, los métodos de evaluación utilizados en los pocos casos realizados en humanos no han logrado establecer si los cambios electroencefalográficos registrados en los pacientes de estudio se deben a la neuroestimulación o la evolución natural del estado vegetativo persistente.

Entre otras terapias existen las técnicas de estimulación sensorial multimodal y la regulación sensorial, que tienen como objetivo proveer un estímulo sensorial con una frecuencia programada, estimulando de manera separada todos los sentidos con la finalidad de promover una reinervación sináptica y acelerar el proceso de rehabilitación neuronal. También se busca prevenir la falta de sensibilidad y facilitar la coherencia entre el cerebro y las sensaciones en las diferentes áreas del cuerpo. Estas estimulaciones eléctricas se han realizado en el sistema reticular activador ascendente, en los núcleos talámicos inespecíficos y en la columna dorsal. Las sesiones de estimulación deben alternarse con periodos de descanso para lograr incrementar la habilidad del paciente para responder durante las próximas sesiones.

Las terapias físicas y ocupacionales se utilizan en los centros de rehabilitación para prevenir complicaciones y facilitar la recuperación. Existe evidencia no controlada de que el inicio temprano lleva a mejores resultados. Los efectos beneficiosos de estas técnicas se encuentran en debate y aún no están basados en evidencias contundentes. Debe prestarse especial atención a los cuidados generales que incluyen la hidratación, nutrición, ventilación e higiene; así como detectar a tiempo las enfermedades intercurrentes que pueden aparecer y cuidar de la piel para evitar las úlceras de decúbito.

Para lograr buenos cuidados generales en los pacientes con estado vegetativo persistente, debe trabajar muy unido un equipo multidisciplinario, integrado fundamentalmente por el médico de asistencia, el personal de enfermería, el fisioterapeuta y la familia. La interrelación que logre este equipo favorece en gran medida la evolución posterior del paciente. Se presentan un grupo de medidas que pueden formar parte de un programa integral de atención a los pacientes en estado vegetativo persistente:

- Mantener y mejorar el estado clínico del paciente.
- Prevenir las complicaciones secundarias.
- Promover buen ambiente clínico y físico para una recuperación óptima.
- Neurorehabilitación precoz.
- Brindar apoyo a la familia.
- Tratamiento farmacológico y no farmacológico precoz.

En Cuba se defiende que los pacientes con estado vegetativo persistente pueden ser asistidos en la atención primaria. El médico de familia, en su condición de especialista en medicina general integral, el sicólogo, la enfermera y todos los integrantes del grupo básico están preparados para la rehabilitación integral de pacientes en estado vegetativo persistente. A lo que se añaden las salas de fisioterapia construidas en las comunidades, con todo el arsenal terapéutico necesario.

119

Muerte encefálica

Aspectos históricos

La muerte del ser humano se ha abordado de múltiples maneras a través de los siglos. Esto se debe a que las diferentes formas de analizarla no siempre coinciden y mucho menos se complementan a plenitud, pues cada una aspira a interiorizar, conocer y poseer el fenómeno de la muerte. En la antigüedad se valoraba la respiración como lo fundamental, cuando alguien dejaba de respirar estaba muerto.

Un descubrimiento trascendental ocurrió en el siglo XVI cuando, en 1546, el español Miguel Servet describe la circulación pulmonar o circulación menor. Años después, ya en el siglo XVII, exactamente en 1628, Sir William Harvey enunció que la sangre se encontraba en movimiento circular permanente, surge así la circulación mayor y se establece científicamente el latido cardiaco como signo de vida. Desde entonces se plantea clínicamente que la muerte llega con el cese de los latidos cardiacos.

A inicios de la segunda mitad del siglo XX, neurocientíficos europeos identificaron un estadio en que el cerebro ha dejado de funcionar, presenta un daño irreversible, pero se pueden mantener por medios artificiales las funciones del corazón y los pulmones. En 1959 Mollaret y Goulon, profesores del Hospital Claude Bernard de París, llamaron a esta condición *coma dépassé*, y aclaraban que se trataba de un estado más allá del coma donde se asocia "un cerebro muerto a un cuerpo vivo". Así, evolutivamente, entró en contradicción la antigua concepción de muerte como cese de los latidos cardiacos, y se ha comenzado a analizar el fenómeno muerte bajo el prisma de las funciones del encéfalo, como muerte encefálica.

En Cuba, las primeras investigaciones sobre la muerte encefálica fueron realizadas en la década del 70 del siglo XX por el profesor Jesús Pérez González, en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana. Años después el profesor Oscar Pérez Pérez, en el Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, también realizó aportes al tema.

El 7 de enero de 1989, se desarrolló el Simposio sobre el Diagnóstico de la Muerte Encefálica, celebrado en La Habana. De ese evento, a propuesta del destacado científico cubano, profesor Rafael Estrada González, padre de las Neurociencias en Cuba, surgió la necesidad de crear una comisión para estudiar y normar todo lo relacionado con estos temas. Así se creó la Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba.

Esta comisión ha organizado desde 1992 el Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica y sistemáticamente ha continuado en la realización de foros de este tipo. Estos simposios se han convertido en los eventos más connotados sobre esta temática a nivel internacional, con la participación de prestigiosos científicos de todo el mundo. El último se realizó en el 2013 y debatió aspectos puntuales sobre alteraciones de la conciencia.

Concepto. Criterios cubanos para el diagnóstico de la muerte encefálica

La muerte encefálica es el cese irreversible de las funciones de todo el encéfalo, es decir, de los hemisferios cerebrales, del tallo encefálico y del cerebelo. En Cuba se aceptan estos criterios diagnósticos:

1. Precondiciones para la realización del diagnóstico:
   a) Coma de etiología conocida y de carácter irreversible: debe haber evidencia clínica o por neuroimagen de lesión destructiva en el sistema nervioso central compatible con la situación de muerte encefálica.
   b) Inmediatamente antes de iniciar la exploración clínica neurológica hay que comprobar si el paciente presenta:
      – La tensión arterial sistólica no debe ser menor que 90 mmHg. Si el paciente está en choque, debe lograrse una estabilidad hemodinámica antes de aplicar los criterios diagnósticos.
      – Oxigenación y ventilación adecuadas.
      – Temperatura corporal central mayor que 32 ºC.
      – Ausencia de alteraciones metabólicas, sustancias o fármacos depresores del sistema nervioso central, que pueden causar el coma.
      – Ausencia de bloqueadores neuromusculares.
2. Criterios diagnósticos de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas
   a) Coma arreactivo, sin ningún tipo de respuesta motora o vegetativa al estímulo doloroso aplicado en el territorio de los nervios craneales, por lo que las posturas de descerebración y de decorticación excluyen el diagnóstico. La presencia de actividad motora de origen medular espontánea o inducida, no invalida el diagnóstico de la muerte encefálica.
   b) Ausencia de reflejos troncoencefálicos (reflejos fotomotor, corneal, oculocefálicos, oculovestibulares, nauseoso y tusígeno).
   c) Prueba de atropina: no cambio de la frecuencia cardiaca después de la infusión intravenosa de 0,04 mg/kg de sulfato de atropina.
   d) Apnea: demostrada mediante la prueba de la apnea, y se comprueba que no existen movimientos respiratorios torácicos ni abdominales durante el tiempo de desconexión del respirador suficiente para que la presión arterial de

dióxido de carbono en sangre arterial sea superior a 60 mmHg.

e) Periodo de observación: siempre que el diagnóstico es únicamente clínico, se recomienda repetir la exploración neurológica según estos periodos:
   – A las 6 h en los casos de lesión destructiva conocida.
   – A las 24 h en los casos de encefalopatía anóxica.
   – Si se sospecha o existe intoxicación por fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, el periodo de observación debe prolongarse, a criterio médico, de acuerdo con la vida media de los fármacos o sustancias presentes y las condiciones biológicas generales del paciente.
   – Los periodos de observación reseñados pueden acortarse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales.

3. Condiciones que dificultan el diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas: determinadas situaciones clínicas pueden dificultar o complicar el diagnóstico clínico de muerte encefálica, al impedir que la exploración neurológica se realice de una forma completa o con la necesaria seguridad:
   a) Pacientes con lesiones graves del macizo craneofacial o cualquier otra circunstancia que impida la exploración de los reflejos troncoencefálicos.
   b) Intolerancia a la prueba de la apnea.
   c) Hipotermia (temperatura central menor que 32 ºC), no corregible.
   d) Intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central.
   e) Niños menores de un año de edad.
4. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico: desde un punto de vista científico no son obligatorias, y se excluyen estas situaciones:
   a) Las referidas como condiciones que dificultan el diagnóstico de muerte encefálica.
   b) Ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica o por neuroimagen.
   c) Con el objetivo de complementar el diagnóstico y de acortar, además, el periodo de observación, se recomienda realizar alguna prueba instrumental.
   d) En el caso particular de que la etiología causante del coma sea de localización infratentorial, la prueba instrumental a realizar debe demostrar la existencia de lesión irreversible de los hemisferios cerebrales (electroencefalograma, potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma, o prueba de flujo sanguíneo cerebral).
   e) El número y tipo de pruebas diagnósticas instrumentales a realizar debe valorarse de forma individual, de acuerdo con las características particulares de cada caso y las contribuciones diagnósticas de las técnicas empleadas. Las pruebas instrumentales de diagnóstico son de dos tipos:
      – Pruebas que evalúan la función neuronal:
         • Electroencefalografía.
         • Potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma.
      – Pruebas que evalúan el flujo sanguíneo cerebral:
         • Arteriografía cerebral de los cuatro vasos.
         • Angiografía cerebral por sustracción digital (arterial o venosa).
         • Angiogammagrafía cerebral con radiofármacos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica intacta.
         • Sonografía Doppler transcraneal.

Aspectos legales y jurídicos

Desde 1987 la Organización Mundial de la Salud, reconoció la necesidad de desarrollar pautas legales, en relación con la muerte encefálica y la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Resolución 40.13, que instaba a revisar y profundizar en los aspectos legales y éticos relacionados con el tema. En Cuba existen diversos cuerpos legales, que protegen toda la actividad científica relacionada con la muerte encefálica.

La Constitución de la República de Cuba publicada en la *Gaceta Oficial*, preceptúa en su artículo 49 que "todos tienen derecho a que se atiendan y protejan su salud", estableciéndose las garantías que permitan materializar tan importante precepto. La Ley No. 41 del 13 de julio de 1983, conocida como Ley de Salud Pública, es la disposición jurídica fundamental y rectora en materia de salud. Esta ley en su artículo 4 establece: "la aplicación adecuada de los adelantos de la ciencia y la técnica médicas mundiales". Los criterios cubanos para el diagnóstico de la muerte encefálica, tienen su fundamentación jurídica en el Decreto No. 139 de 1988 que es el "Reglamento de la ley de salud". Según estas disposiciones legales, para diagnosticar la muerte encefálica deben tenerse en cuenta estos aspectos:

– El diagnóstico debe ser realizado por un personal de alta calificación, que es el encargado de ejecutar tales procedimientos en correspondencia con lo establecido en la Ley de Salud, su reglamento y demás disposiciones reglamentarias.
– El certificado médico de defunción es expedido de acuerdo con las disposiciones legales vigentes que rigen al efecto, se deben cumplir los requisitos y formalidades establecidas una vez emitido este diagnóstico de muerte.
– Los procedimientos médicos relacionados con este diagnóstico están a cargo de un equipo distinto al responsabilizado con la ejecución del trasplante de los órganos y tejidos.
– Una vez planteado, debidamente confirmado de acuerdo con los criterios cubanos establecidos por el Ministerio de Salud Pública y escrito en el modelo oficial dispuesto por el propio organismo (correctamente confeccionado y firmado por los facultativos actuantes), previo a la ejecución del procedimiento quirúrgico, se debe verificar si el donante tiene acreditada en el carné de identidad su conformidad con la donación y comprobar que la documentación relacionada con el donante se encuentre completa y correctamente confeccionada.

El diagnóstico de la muerte encefálica surte los mismos efectos jurídicos que el de cualquier otro tipo de muerte, según las razones antes expuestas. Una vez confirmada la muerte encefálica se puede proceder a extraer los órganos y tejidos, pues el individuo ha fallecido, es decir, dejó de ser persona. El Código Civil vigente, publicado en la *Gaceta Oficial* en 1987, con una posición desde el punto de vista técnico muy práctica, señala en su artículo 26.1: "la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación se hace por el personal facultativo autorizado, conforme a las regulaciones establecidas por el organismo competente".

En septiembre del 2001 se publicó en la *Gaceta Oficial de la República de Cuba*, la Resolución No. 90 de Salud Pública, que de forma magistral recoge todo lo relacionado con la muerte encefálica. Esta resolución constituye un logro de gran impacto social. Al legalizarse todos los aspectos vinculados con la determinación y certificación de la muerte mediante una Resolución Ministerial del Ministerio de Salud Pública y no por una ley emitida por el parlamento, facilita reevaluaciones y cambios futuros según los avances científico-técnicos.

Enfoque bioético

Para defender el criterio de que la muerte debe ser aceptada como la pérdida de las funciones de todo el encéfalo se analizan varios argumentos.

Filogenia

En los organismos unicelulares no hay sistema nervioso, así como tampoco especialización, ya que una sola célula realiza todas las funciones. El sistema nervioso aparece cuando la pluricelularidad obliga a la especialización como única forma de mantener adecuadamente una vida más complicada, con mayores requerimientos para su mantenimiento, crecimiento y reproducción.

El sistema nervioso es consecuencia del desarrollo progresivo en la escala filogenética de células altamente especializadas en irritabilidad y conductividad. Estas células son muy excitables, capaces de trasmitir a otras su excitación, destinadas a poner en conocimiento del organismo la naturaleza y composición del medio que lo rodea, los cambios que constantemente se ocurren. De aquí su carácter integrador de todas las funciones.

El sistema nervioso representa el mayor grado de organización y actividad de la célula. Basados en estos aspectos filogenéticos y al considerar que la vida es el "estado de actividad de los seres organizados" y la máxima representación de ese estado es el sistema nervioso, se considera que no se puede hablar de vida cuando no exista actividad nerviosa demostrada. La no existencia de actividad nerviosa implica la pérdida total del funcionamiento de todo el encéfalo, que constituye el verdadero coordinador de las funciones del organismo como un todo.

Anatomía

Desde el punto de vista anatómico el sistema nervioso se divide en central y periférico. El sistema nervioso central incluye todas las estructuras situadas dentro del estuche óseo craneovertebral, es decir, el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo a su vez está integrado por los hemisferios cerebrales, el diencéfalo, el cerebelo con sus dos hemisferios y el vermis, así como el tallo encefálico compuesto a su vez por el mesocéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Así se subscribe que para aceptar la muerte encefálica, deben dejar de funcionar todas las estructuras que anatómicamente componen el encéfalo. Si existe al menos función de alguna de estas ya no se está ante el diagnóstico de muerte encefálica. Es por eso que lo correcto es usar la terminología muerte encefálica y no muerte cerebral, así se destaca que lo que ha dejado de funcionar es todo el encéfalo, no solamente el cerebro.

Fisiología

El sistema nervioso central desempeña la función de dirigir la regulación de todos los procesos fisiológicos. Todos los estímulos exteriores que actúan sobre el organismo procedente del exterior, son captados en este sistema con ayuda de los órganos de los sentidos y otros receptores. En respuesta a la excitación tiene lugar el cambio en la función de los distintos órganos, la adaptación del organismo al ambiente. Esta nivelación o equilibrio constituye la base de la actividad vital del organismo, realizándose a través de sinapsis e interconexiones de las diferentes vías aferentes y eferentes, coordinadas por el encéfalo como un todo. Si bien algunos reflejos pueden integrarse solamente en el tallo encefálico; es imposible una adecuada vida de relación, así como que todos los órganos, aparatos y sistemas funcionen coordinadamente si no existe la coordinación del encéfalo como un todo. De ahí que se hace énfasis en la necesidad de demostrar el cese de las funciones del encéfalo como un todo.

Por otra parte, fisiológicamente el corazón en condiciones normales, sobrevive a la interrupción del riego sanguíneo hasta 1 h, los riñones 1,5 h, el hígado 20 min a 30 min, los pulmones de 30 min a 60 min; mientras que en el encéfalo después de los 3 min ya existe sufrimiento neuronal importante, asimismo a los 8 min se ha demostrado muerte celular.

En consecuencia, cuando se diagnostica la muerte encefálica con el criterio de todo el encéfalo, se tiene la certeza clínica de que 8 min después ya existe muerte celular. Por eso en muchos países se exija un periodo de observación después de diagnosticar la muerte encefálica, así se realiza en Cuba, según se establece en los Criterios Cubanos para el Diagnóstico de la Muerte Encefálica.

Otros argumentos

Se analizan otros argumentos en favor de la muerte encefálica como muerte de todo el encéfalo. En la evolución filogenética las células se unen para formar tejidos, los que a su vez constituyen los órganos. Estos últimos al agruparse conforman aparatos y sistemas. Aparato es un conjunto de órganos que actúan interrelacionados para ejecutar una función común, independientemente de su constitución histológica. Sistema es un conjunto de órganos que actúan interrelacionados para ejecutar una función común, e histológicamente derivan de una misma categoría de tejido.

Así se puede puntualizar que en el organismo el sistema nervioso central es verdadero ejemplo de sistema; constituido histológicamente por neuronas y neuroglias, que conforman el tejido nervioso. Este origen histológico garantiza la interrelación y el funcionamiento. Si los criterios diagnósticos evidencian que no hay funcionamiento del encéfalo, se tiene otro motivo para aceptar la muerte encefálica como el cese de las funciones de todo el encéfalo.

Como colofón se señala que al diagnosticar la muerte encefálica con el criterio de todo el encéfalo, queda fuera la posibilidad de la neuroplasticidad, o sea, la posibilidad de que otras áreas o regiones realicen las funciones que no pueden realizar las afectadas. Si no hay funcionamiento de ninguna parte del encéfalo, no puede haber neuroplasticidad ni neurogénesis, queda así también fuera la posibilidad de que algunas células den origen a nuevas neuronas en el cerebro adulto.

En consecuencia se puede aceptar que la muerte encefálica, entendida como el cese irreversible de las funciones de todo el encéfalo, es la verdadera muerte, el punto más allá del que no es posible el retorno. Es evidente que no hay razón científica para hablar de vida cuando se pierde la actividad funcional del encéfalo como un todo. Al diagnosticar la muerte encefálica es posible desencadenar los mecanismos establecidos para proceder a la donación y trasplante de órganos; actividad altruista que permite mejorar la calidad de vida de muchas personas necesitadas de un determinado órgano o tejido.

PROHIBIDA su reproducción

BIBLIOGRAFÍA

Abdo Cuza, A., Leal Alpízar, G., Rocha Quintana, M., Suárez López, J., Castellanos Gutiérrez, R., Ríos Zambudio, A. (2012). Conocimiento sobre la muerte encefálica y actitud hacia la donación de órganos en población no sanitaria de La Habana, Cuba. *Invest Medicoquir*, 4(1), 4-11.

Adams, R. D., Victor, M. (2009). *Principles of Neurology*. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill Companies.

Alderson, D., Stron, A., Ingham, H. (2006). Fifteen year review of the mortality of brain abscess. *Neurosurgery*, 8, 1.

Barret-Connor, E. (2007). Tobercoulous meningitis in adult. *South Med J*, 60, 1061-1067.

Becker, K. (2007). Management of increased intracranial pressure. American Academy of Neurology meeting. *Annuals courses*. CD-ROM.

Berg, B., Franklin, G., Cuneo, R. (2006). Nonsurgical cure of brain abscess: Early diagnosis and follow- up with computarized tomography. *Ann Neurol*, 3, 474.

Berger, J. R. (2008). Clinical Approach to Stupor and Coma. En: Bradley, W., Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Marsden, C. D. (ed.). *Butterworth*, 20(3), 159-64.

Bhargava, S., Gupta, A. K., Tandon, P. N. (1982). Tuberculous meningitis CT study. *Br J Radiol*, 55, 189-196.

Blanco Echevarría, A., Cea Calvo, L., García Gil, M. E. (2006). *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. Grupo SMD.

Botterell, E., Drake, C. (2008). Localizated encephalitis, brain abscess and subdural empyema. *J Neurosurg*, 9, 348.

Cabrera Gómez, J. A. *at al.* (2009). *Guías de práctica clínica. Esclerosis múltiple*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Candelise, L., Hughes, R., Liberati, A., Uitdehaag, M. J., Warlow, C. (2007). *Evidence-based Neurology: management of neurological disorders*. Blackwell Publishing.

Carillo Esper, R., Hernández Campuzano, R. C., Puebla Clark, J. G., Castillo Heredia, A. (2012). Estado vegetativo. Conceptos actuales. *Med Int Mex*, 28(2), 162-170. Disponible en: http://new.medigraphic.com/cgi- bin/contenido.cgi?idrevista=83&idpublicacion=3730

Centers for Disease Control and Prevention (2008). Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening--four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 57(32), 872-875.

Centers for Disease Control and Prevention (2013). STD Surveillance case definitions. Disponible en: htpp//www.cdc.gov/std/stats11/app-casedef.htm

Cittadini, E., Matharu, M., Goadsby, P. (2008). Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. *Brain*, 131, 1142-1155.

Cohen, A. (2007). Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. *Cephalalgia*, 27, 824-832.

Cohen, A., Matharu, M., Goadsby, P. (2006)). Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)—a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*, 129, 2746-2760.

Cohen, A., Matharu, M., Goadsby, P. (2007). Trigeminal Autonomic Cephalalgias: Current and Future Treatments. *Headache*, 969-980.

Collinge, J., Sidle, C. L., Meads, J., Ironside, J., Hill, A. F. (2006). Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of "new variant" CJD. *Nature*, 383, 685-690.

Crossman, A. R., Neary, D. (2007). *Neuroanatomia*. 3ra. edición. Barcelona: Elsevier Doyma.

Daniel, T. D. (2008). New approaches to the rapid diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Infect Dis*, 599-607.

Dastur, D. K., Udani, P. M. (1966). The pathology and pathogenesis of tuberculous encephalopathy. *Acta Neuropathol*, 6, 311-326.

Docampo, J. *et al.* (2011). Mielitis transversa asociada a vacunación antigripal. *Rev Argent Radiol*, 75(1).

Donald, P. R., Victor, T. C., Jordaan, A. M., Schoeman, J. F., van Helden, P. D. (1993). Polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Scand J Infect Dis*, 25, 613-617.

Epstein, F. H. (2007). Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med*, 327, 864-872.

French, G. L., Teoh, R., Chan, C. Y., Humphries, M. J., Cheung, S. W., O´Mahony, G. (2008). Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of tuberculostearic acid in cerebrospinal fluid. *Lancet*, 2, 117-119.

Frohman, E. M. *et al.* (2010). Transverse Myelitis. *N Engl J Med*, 363, 564-572.

García, S., Sauri Suárez, S., Meza, E., de Jesús Villagómez, A. (2012). Muerte cerebral. Diagnóstico oportuno y axiomático de una pérdida neurológica definitive. *Med Int Mex*, 28(6), 585-597.

Ghanem, K. G. (2010). Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*, 16(5), e157-e168.

Giacino, J. T., Whyte, J., Bagiella, E., Kalmar, K., Childs, N., Khademi, A. *et al.* (2012). Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 366(9), 819-826.

Goetz, C. G. (2007). *Textbook of clinical neurology*. 3rd edition. Saunders Elsevier.

Gómez Argüelles, J. M., Martín Doimeadiós, P., Sebastián de la Cruz, F., Romero Ganuza, F. J., Rodríguez Gómez, J., Florensa, J. *et al.* (2008). Mielitis transversa aguda en siete pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Neurol*, 47, 169-174.

Greenlee, J. E. (2008). Approach to diagnosis of meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 4, 583-598.

Harrison (2009). *Medicina interna. Afecciones neurológicas*. 18 Edición. México DF: McGraw-Hill Interamericana.

Hendelman, W. J. (2006). *Atlas of functional neuroanatomy*. Second edition. Florida: Taylor and Francis Group.

Hicks, C. B. (2013). SP. Pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of early syphilis. En: Waltham, M. A. (ed.). *UpToDate*.

Hill, A. F. (2006). Molecular classification of sporadic CJD. *Brain*, 126, 1333-1346.

Hodelín Tablada R. (2010). Del estado vegetativo persistente al estado de mínima conciencia. Presentación de una casuística. *MEDISUR*, 8(1). Disponible: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1130/5730

Hodelín Tablada, R. (2005). Estado vegetativo persistente. Alteraciones de conciencia. *Revista Derecho Genético (Perú)*. Disponible en: http://comunidad.derecho.org/dergenetico/Investigaciones.html

Hodelín Tablada, R. (2005). Paráfrasis sobre el estado vegetativo persistente. *Revista BIOETIMED (Guatemala)*, 6, 1-3.
Hodelín Tablada, R. (2006). El consentimiento informado en la muerte encefálica. *Revista BIOETIMED (Guatemala)*,10-13.
Hodelín Tablada, R. (2007). Muerte encefálica y estado vegetativo persistente. Controversias actuales. En: Acosta Sariego, J. A. (ed.). *Bioética desde una perspectiva cubana*. 3ra edición ampliada y revisada. La Habana: Centro Félix Varela-Ediciones Acuario, pp. 673-692.
Hodelín Tablada, R. (2007). Vida en estado vegetativo persistente. En: Tealdi, J. C. (ed.). *Diccionario Latinoamericano de Bioética*. Red Latinoamericana de Bioética. UNESCO. Colombia: Editorial UNIBIBLOS-Universidad Nacional de Colombia, pp. 123-125.
Hodelín Tablada, R. (2009). Muerte encefálica vs. muerte cerebral. En búsqueda de un consenso a través de la historia. *Rev Mex Neuroci*, 10(6), 449-452.
Hodelín Tablada, R. (2010). Pacientes en estado vegetativo persistente o estado de mínima conciencia secundarios a traumatismos craneoencefálicos. *MEDICIEGO*, 16(Supl. 1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16_supl1_10/pdf/t20.pdf
Hodelín Tablada, R. (2011). Describing life to define death: A Cuban perspective. MEDICC Review. *International Journal of Cuban Health & Medicine*, 13(3). Disponible en: http://www.medicc.org/mediccreview/
Hodelín Tablada, R. (2011). Muerte encefálica. Un nuevo enfoque. *MEDISAN*, 15(2), 280-283. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_15_2_11/san19211.pdf
Hodelín Tablada, R. (2012). Aspectos puntuales en la integración de la conciencia a propósito del estado vegetativo persistente. Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas. Morfovirtual. Primera Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal. Disponible en: http://www.morfovirtual2012.sld.cu/index.php/morfovirtual/2012/paper/view/234/347
Hodelín Tablada, R. (2012). Diagnóstico clínico y diferencial de la muerte encefálica. 13º Congreso Virtual de Psiquiatría.com. *Interpsiquis*. Disponible en: http://www.psiquiatria.com/bibliopsiquis/bitstream/10401/5451/1/30conf3%2054684.pdf
Hodelín Tablada, R. (2013). Aspectos puntuales sobre el estado vegetativo persistente. *MEDISAN*, 17(8), 3078-3093. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17_8_13/san13178.pdf
Hodelín Tablada, R. (2013). Evolución histórica y dilemas sociales de la muerte. *MEDISAN*, 17(Supl), 9199-99210. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17_sup_13/sansu%2017(Esp).html
Hodelín Tablada, R. (2014). Controversias del estado vegetativo persistente. Universidad Virtual de Salud. Semana de Eduación Abierta. Disponible en: http://aulauvs.sld.cu/mod/data/view.php?id=21123
Hodelín Tablada, R. (2007). La muerte y sus símbolos. En: Tealdi, J. C. (editor). *Diccionario Latinoamericano de Bioética*. Red Latinoamericana de Bioética. UNESCO. Colombia: Editorial UNIBIBLOS-Universidad Nacional de Colombia.
Hodelín Tablada, R., Fuentes Pelier, D. (2012). Contributions of Bioethics to Health Sector Leadership. MEDICC Review. *International Journal of Cuban Health & Medicine*, 14(3), 45-48. Disponible en: http://www.medicc.org/mediccreview/articles/mr_266.pdf
Hodelín Tablada, R., Machado Curbelo, C. (2010). Sobre la vigilia y el sueño. *Revista Neurología (España)*, 51(12), 766-767. Disponible en: http://www.neurologia.com/sec/resumen.php?or=Separatas&i=e&id=201043
Hodelín Tablada, R., Machado Curbelo, C. (2011). Estado vegetativo persistente. Un nuevo reto para las Neurociencias contemporáneas. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 1(1), 44-51. Disponible en: http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/viewFile/9/52 2011
Hodelín Tablada, R., Machado Curbelo, C. (s.f.). Caracterización de la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente (tesis doctoral). Repositorio de Tesis Doctorales. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/259/1/Hodelin_Tablada.pdf
Ironside, J. W. (2007). Phenotypic variability in human prion diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 31, 565-579.
Jiménez Caballero, P. E. (2008). Mielitis transversa por virus herpes humano 6. *Rev Neurol*, 46, 575-576.
Kaplan, S, L. (2006). New aspects of prevention and therapy of meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 6, 197-214.
Kastenbauer, S. *et al.* (2006). Brain abscess. En: Scheld, M. *et al.* (eds.) *Infections of the Central Nervous System*. 3d ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.
Knaute, D. F., Graf, N., Lautenschlager, S., Weber, R., Bosshard, P. P. (2012). Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*, 55(12), 1615-1622.
Laureys, S. (2008). *Consciousness and vegetatives states. Libro resumen*. 5th International Symposium of the definition of death network. Matanzas: Plaza América. Convention Center Varadero Beach, p. 8.
Laureys, S., Majerus, S., Moonen, G. (2007). Assessing consciousness in critically ill patients. En: Vincent, N. J. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer.
Laureys, S., Perrin, F., Schnakers, C. (2005). Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol*, 18, 726.
Lee, B. W., Tan, J. A., Wong, S. C. *et al.* (2005). DNA amplification by the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. Comparison of protocols involving three mycobacterial DNA sequences, IS6110, 65 kDa antigen, and MPB64. *J Neurol Sci*, 123, 173-179.
Leiguarda, R., Berthier, M., Starkstein, S., Nogues, M., Lylik, P. (2008). Ischemic infarction in 25 children whith tuberculous meningitis. *Stroke*, 19, 200-204.
Leone, M., Bussone, G. (2009). Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*, 8, 755-764.
Liu, P. Y., Shi, Z. Y., Lau, Y. J., Hu, B. S. (2010). Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. *Neurology*, 44, 1161-1164.

Lovesio, C. (2006). *Medicina Intensiva*. 5ª edición. Editorial El Ateneo, pp. 1-33.

Machado Curbelo, C. (2007). *Brain death. A reappraisal*. New York: Springer Science+Business Media, LLC, pp. 71-199.

Machado Curbelo, C., Portela Hernández, L., García Roca, M. G., Pérez Nellar, J., Scherle Matamoros, C. E. (2009). Batería neurofisiológica para la neuromonitorización del coma y el diagnóstico de la muerte encefálica. *Rev Cubana Med*, 48(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol48_2_09/med06209.htm

Machado, C. (2010). Describing life to define death: a Cuban perspective. *MEDICC Rev*, 12(4), 40.

Machado, C. (2010). A avaliação neurofisiológica no coma e na morte encefálica. En: Pinto, L. C. (ed.). *Neurofisiologia clínica: princípios básicos e aplicações*. 2ª. Edição. São Paolo: Editora Atheneu, pp. 34-42.

Machado, C. (2010). Diagnosis of brain death. *Neurology International*, 2, e2-e6.

Machado, C., Estévez, M., Carrick, F. R., Rodríguez, R., Pérez Nellar, J., Chinchilla, M. *et al.* (2012). Vegetative state is a pejorative term. *Neuro Rehabilitation*, 31(4), 345-347.

Machado, C., Estévez, M., Chinchilla, M., Pérez Nellar, J., Gutiérrez, J, Beltrán, C., Machado, Y. (2010). Recognition of the mom's voice with an emotional content in a PVS patient. *Clin Neurophysiol*, 75, 1871-1878.

Machado, C., Estévez, M., Rodríguez, R., Pérez Nellar, J., Chinchilla, M., Defina, P. *et al.* (2013). Zolpidem Arousing Effect In Persistent Vegetative State Patients: Autonomic, Eeg And Behavioral Assessment. *Curr Pharm Des*, 10, 456-458.

Machado, C., Estévez, M., Rodríguez, R., Pérez Nellar, J., Silva, S., Loubinoux, I., Chollet, F. (2010). Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*, 75, 751-752.

Machado, C., Hirsch, J., Estevez, M., Gutierrez, J., Pérez Nellar, J., Olivares, A. (2011). A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology*, 77, 511-513.

Machado, C., Pérez Nellar, J., Scherle Matamoros, C. (2010). ¿Por qué la muerte encefálica es sinónimo de muerte del individuo? *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*, 9(1), 14-23.

Machado, C., Pérez Nellar, J., Scherle, C., Álvarez, R., Estévez, M. (2012). To the Editor FNRE: Second brain death examination. *Functional Neurology Rehabilitation and Ergonomics*, 1(4), 647-648.

Machado, C., Rodríguez, R., Carballo, M., Perez, J., Korein, J. (2009). Results of Proton MRS Studies in PVS and MCS Patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 36(3), 365-369.

Mann, M. D., Macfarlane, C. M., Verburg, C. J., Wiggelinkhuizen, J. (2009). The bromide partition test and CSF adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculosis meningitis in children. *South African Med J*, 62, 431-433.

Marra, C. M. (2013). Neurosyphilis. En: Waltham, M. A. *UpToDate*.

Mendoza, J. E., Foundas, A. L. (2008). *Clinical Neuroanatomy: a neurobehavioral approach*. New York: Springer.

Micheli, F., Nogués, M. A., Asconapé, J. J., Fernández Pardal, M. M., Biller, J. (2002). *Tratado de neurología clínica*. Editorial Médica Panamericana.

Ministerio de Justicia (2001). Resolución No. 90 de Salud Pública. *Gaceta Oficial de la República de Cuba*. Edición ordinaria del 21 de septiembre de 2001. La Habana.

Morales, P., Fiedler, J. L., Andrés, S., Berrios, C., Huaiquín, P., Bustamante, D. *et al.* (2008). Plasticity of hippocampus following perinatal asphyxia: effects on postnatal apoptosis and neurogenesis. *J Neurosci Res*, 86(12), 2650-2662.

Moreno Izco, F., Arriola Larrarte, L. (2006). Neuroimagen en el diagnóstico de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. *Neurología*, 21, 428-436.

Naidu, A. K., Gogate, A. (2007). Early detection of tuberculous meningitis using one step competitive ELISA. *Indian J Pathol Microbiol*, 40, 531-538.

Newton, R. W. (2009). Tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*, 70, 364-366.

North, J., Jennett, B. (2005). Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. *Arch Neurol*, 31, 338.

Ojeda Sahagún, J. L., de la Escalera, I. (2004). *Neuroanatomía humana. Aspectos funcionales y clínicos*. Barcelona: Masson S.A.

Ortiz, T., Poch Broto, J., Requena, C., Santos, J. M., Martínez, A., Barcia Albacar, J. A. (2010). Neuroplasticidad cerebral en áreas occipitales en adolescentes ciegos. *Rev Neurol*, 50 (Supl 3), S19-S23.

Owusu Edusei, K. (Jr), Koski, K. A., Ballard, R. C. (2011). The tale of two serologic tests to screen for syphilis--treponemal and nontreponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis*, 38(5), 448-456.

Parchi, P., Castellani, R., Capellari, S., Ghetti, B., Young, K., Chen, S. G. *et al.* (2008). Molecular basis of phenotypic variability in sporadic CJD. *Ann Neurol*, 39, 767-778.

Pérez Nellar, J., Machado, C., Scherle, C., Alvarez, R., Areu, A. (2011). Clinical and Neuropathologic Study of a Series of Brain-dead Patients from a Tertiary Hospital in Cuba. *Journal of Functional Neurology Rehabilitation and Ergonomics*, 1(1), 25-32.

Pistoia, F., Mura, E., Govoni, S., Fini, M., Sará, M. (2010). Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness. Is there a role for drugs? *CNS Drugs*, 24(8), 625-638.

Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F. (2006). Inflammatory transverse myelitis: evolving concepts. *Curr Opin Neurol*, 19, 362-368.

Purins, K., Sedigh, A., Molnar, C., Jansson, L., Korsgren, O., Lorant, T. *et al.* (2011). Standardized experimental brain death model for studies of intracranial dynamics, organ preservation, and organ transplantation in the pig. *Crit Care Med*, 39(3), 512-517. Disponible en: http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187748

Purvin V., Kawasaki, A. (2005). Neuro-ophthalmic emergencies for the neurologist. *Neurologist*, 11(4), 195-233.

Radhakrishnan, V. V., Mathai, A. (2008): Detection of mycobacterial antigen in cerebrospinal fluid: diagnostic and prognostic significance. *J Neurol Sci*, 99, 93-99.

Rodríguez Pichardo, A. (2010). Sífilis. En: Camacho Martínez, F., Moreno, J. C., Conejo Mir, J. (eds.). *Manual de dermatología*. 1ra ed. Madrid: Aula Médica, pp. 809-822.

Rompalo, A. N. (2013). Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of syphilis in the HIV-infected patient. En: Basow, D. S., Waltham, M. A. (eds.). *UpToDate*. 13th ed.

Ropper, A. H., Samuels, M. A. (2009). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th edition. McGraw-Hill.

Rothrock, S. G. (2007). Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteriemia? A meta-analysis. *Pediatrics*, 99, 438-444.

Salas Rubio, J. H. (2006). *Traumatismo craneoencefálico: Temas*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, pp. 13-101.

Snyman, N., Egan, J. R., Howman Giles, R., Scheinberg, A. (2010). Zolpidem for persistent vegetative state. A placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics*, 41, 223-227.

Strittmatter, W. J. (2007). Altered Mental Status and Coma. En: Civetta, J. M., Taylor, R. W., Kirby, R. R. *et al. Critical Care*. Philadelphia: JB Lip pincott Company, pp. 1467-1475.

Thonnard, M., Gosseries, O., Demertzi, A., Lugo, Z., Vanhaudenhuyse, A., Laureys, S. *et al.* (2014). Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study. *Funct Neurol*, 11, 1-6.

Thwaites, G., Chau, T. H., Mai, T. H. *et al.* (2008). Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 68, 289-299.

Toro, G., Vergara, I. (2007). Infecciones virales del sistema nervioso. En Chalem, .F, Escandón, J., Campos, J., Esguerra, R. *Medicina interna*. 3a. ed. Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología/ Boehringer Ingelheim, pp. 892-899.

Whyte, J., Myers, R. (2010). Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness. A preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 88, 410-418.

Woo, L. *et al.* (2008). Diffusion Tensor Imaging in Idiopathic Acute Transverse Myelitis. *AJR*, 191, W52-W57.

Workowski, K. A., Berman, S. (2010). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 59(RR-12), 1-110.

Zarranz, J. J. (2006). Enfermedades priónicas o prionopatías. *Neurología*, 21, 395-399.

Zerr, J. (2008). Detection of 14.3.3 proein in the CSF suports the diagnosis of CJD. *Ann Neurol*, 43, 32-40.

Zetina Tim, H., Lezama Urtecho, C., Urías Báez, R., Careaga Reyna, G. (2012). Muerte encefálica, fisiopatología, cuidado óptimo y terapia hormonal para donación cardiaca. *Cir Cir*, 80, 573-577.

Zhang, H. L., Lin, L. R., Liu, G. L., Zeng, Y. L., Wu, J. Y., Zheng, W. H. *et al.* (2013). Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. *Dermatology*, 226(2), 148-156.

PROHIBIDA

PARTE XIII

Intoxicaciones y enfermedades por agentes físicos

120. Intoxicaciones exógenas / 487
121. Intoxicación por pesticidas (plaguicidas) / 493
122. Intoxicación por sicofármacos / 497
123. Intoxicación por paracetamol / 501
124. Intoxicación aguda por drogas de abuso / 502
125. Intoxicación por venenos de animales / 508
126. Otras intoxicaciones / 511
127. Síndrome de ahogamiento incompleto / 521
128. Enfermedad radiactiva / 524
129. Choque o *shock* eléctrico / 525
Bibliografía / 529

eCIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

120

Intoxicaciones exógenas

Las intoxicaciones por medicamentos, drogas de abuso y productos domésticos o industriales, tienen una historia reciente, aunque existen notificaciones de intoxicaciones o envenenamientos desde hace miles de años. No es hasta la década de los 50 del siglo xx donde se comienzan a reconocer las intoxicaciones agudas como un problema inherente a las urgencias médicas.

Desde el punto de vista cronológico existen varios acontecimientos que guardan relación con el nacimiento de la toxicología clínica. En 1952, la *American Academy of Pediatrics* organizó el *Accident Prevention Committee* con el propósito de determinar los accidentes en los niños y encontraron que el 50 % de los casos estaban relacionados con tóxicos. En 1953 apareció el primer centro de información toxicología en Chicago, y así sucesivamente se desarrollaron en Estados Unidos alrededor de un centenar de instituciones y organizaciones que mejoraron la asistencia al intoxicado. De la misma forma se crearon servicios de atención a este tipo de pacientes en diferentes hospitales, que han mejorado su asistencia en los últimos años.

En Cuba existen dos centros de información toxicológica: el Centro Nacional de Toxicología en La Habana y el otro que radica en la ciudad de Santiago de Cuba. Ambos desarrollan planes asistenciales, docentes y de investigación.

Concepto de tóxico y de intoxicación aguda

Se define como *tóxico* a cualquier sustancia química que sea capaz de provocar la muerte, heridas u otros efectos perjudiciales en el organismo. Los síntomas y signos resultantes de la acción de un tóxico sobre el organismo se denominan *intoxicación*, y se considera que existe una *intoxicación aguda* cuando aparecen síntomas clínicos tras una exposición reciente a una dosis potencialmente tóxica de una sustancia química.

Cuadro clínico

La anamnesis tiene extraordinaria importancia en el diagnóstico de las intoxicaciones agudas, procedimiento que se realiza una vez resuelta cualquier alteración emergente. Debe tratarse que los testigos permanezcan presentes, ya que están en posición de ofrecer valiosos datos acerca del origen de la intoxicación.

Siempre es necesario averiguar estos datos:

– Nombre del medicamento o de la sustancia química.
– Cantidad aproximada a la que se expuso el paciente.
– Número de tabletas o mililitros de líquido ingeridos.
– Tiempo transcurrido desde la exposición.
– Presencia de vómitos previos, ya que esto puede indicar la eliminación de una parte del tóxico, el riesgo de broncoaspiración o ambos.
– Consumo habitual de algún medicamento.
– Existencia de otras personas con los mismos síntomas (familiares, compañeros de estudio o de trabajo).

De todas formas, en más del 30 % la información no es confiable por desconocimiento, falta de nivel cultural, mentira deliberada o falta de testigos. Todo médico debe sospechar una intoxicación o establecer un diagnóstico diferencial con esta, cuando no exista otra causa que justifique un cuadro clínico, o en estas circunstancias: casos siquiátricos, traumatismos de cráneo, coma desconocido en jóvenes, arritmias graves en jóvenes sin enfermedad previa y en la acidosis metabólica persistente de causa desconocida.

El conocimiento de las manifestaciones clínicas es otra de las bases de un diagnóstico y valoración correctos, por lo que se describen algunos síntomas y signos que aparecen en la evolución de estos pacientes, así como algunas de las sustancias tóxicas capaces de provocarlos.

Manifestaciones respiratorias

– Broncospasmo: por irritación directa de la vía aérea (gases irritantes), por efecto farmacológico (organofosforados) o por hipersensibilidad.
– Cianosis: de causa central en todas las situaciones donde exista hipoventilación (sin hipoxemia en los pacientes con metahemoglobinemia).
– Edema del pulmón no cardiogénico: ocurre en diferentes intoxicaciones, a veces sin poder aclarar su verdadero mecanismo de producción. Entre otros, la inducen los gases irritantes y los organofosforados.
– Hiperventilación: característica de la intoxicación por salicilatos, pero que la ocasionan también estimulantes del sistema nervioso central, cianuro, monóxido de carbono, y a veces simplemente la ansiedad.
– Hipoventilación: la hipoxia en la evolución de una intoxicación ocurre por algunos de estos mecanismos:
  - Respirar con poco oxígeno cuando en un espacio cerrado hay gases inertes que lo desplazan.
  - Dificultad para la difusión pulmonar de oxígeno: secundaria a neumonía y edema agudo del pulmón.
  - Hipoxia celular, que aparece por dificultad en el transporte de oxígeno por la hemoglobina (carboxihemoglobina y metahemoglobina).

Manifestaciones digestivas

– Aliento etílico: en caso de ingestión de alcohol, varía en intensidad según la bebida ingerida. Si existe olor a acetona,

pensar en cetoacidosis, detergentes, limpia cristales y otros que contengan alcohol isopropílico. Olor a almendras amargas en la intoxicación por cianuro, a insecticidas en caso de fosforados, a gasolina en los derivados del petróleo, a éter en preparados que lo contienen.
- Dolor y ulceración de la boca y orofaringe: características de los álcalis y ácidos.
- Hematemesis: frecuente en la intoxicación por anticoagulantes orales, posibles tras la ingestión de hierro y menos comunes en la de antiinflamatorios no esteroideos.
- Íctero: en fases avanzadas de la intoxicación por paracetamol, hongos hepatotóxicos y en la intoxicación por fósforo.
- Íleo paralítico: ingestión de anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas.
- Náuseas y vómitos: síntomas comunes de muchas intoxicaciones, por la irritación gástrica a consecuencia de estímulos sobre el sistema nervioso central. Por su frecuencia en causarlos se destacan la digital, la teofilina, el borato y las sales de oro.
- Sequedad de la boca: se debe destacar la respiración oral o la deshidratación por vómitos u otras pérdidas. Ocurre con cualquier compuesto que tenga actividad anticolinérgica o con los antihistamínicos.
- Sialorrea: en la intoxicación por organofosforados y carbamatos.

Manifestaciones neurológicas

- Agitación, delirio o sicosis: es posible encontrarlos tras la intoxicación por sustancias anticolinérgicas, antihistamínicos, monóxido de carbono, anfetaminas, cocaína, dietilamina del ácido lisérgico, teofilina, glucocorticoides, entre otros.
- Acufenos: típico de la intoxicación salicílica cuando los valores plasmáticos superan los 40 mg% a 50 mg%.
- Convulsiones: constituyen un buen índice de gravedad, aunque a veces resultan poco orientadoras. Las causan los antidepresivos tricíclicos, teofilinas, anfetaminas, inhibidores de la monoaminoxidasa, cocaína, isoniacida, estricnina y muchos otros productos. En forma paradójica, en las grandes dosis de antiepilépticos, neurolépticos, entre otros.
- Estupor y coma: común en la intoxicación por benzodiazepinas, fenotiacinas, insulina, opiáceos, antihistamínicos, etanol y otros alcoholes, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos y barbitúricos.
- Inestabilidad y mareos: se presentan tras la ingestión de depresores del sistema nervioso central.
- Reacciones distónicas: estas manifestaciones extrapiramidales aparecen con dosis a veces terapéuticas con dosis tóxicas de distintos neurolépticos o antieméticos (metoclopramida).

Manifestaciones oculares

- Midriasis: se deben destacar la hipoxia y la hipotermia como causas de midriasis. Se observa en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, anticolinérgicos, glutetimida, anfetamina, cocaína, simpaticomiméticos, teofilina, carbamazepinas y meprobamato.
- Miosis: característica de la intoxicación por opiáceos, insecticidas organofosforados y carbamatos. En la barbitúrica las pupilas están midriáticas o mióticas.
- Nistagmo: se observa nistagmo horizontal en la intoxicación por barbitúricos, carbamazepina y fenitoína, entre otros.
- Papiledema: cuando aparece, es secundario al edema cerebral por hipoxia, y en algunas intoxicaciones por monóxido de carbono y metanol.
- Visión borrosa y pérdida de la visión: la visión borrosa como consecuencia de la intoxicación por depresores del sistema nervioso central o por anticolinérgicos, y la pérdida total y parcial de la visión, son típicas en la intoxicación por el metanol y en ocasiones por la quinina.

Manifestaciones cardiovasculares

- Arritmias ventriculares: ocurre taquicardia o fibrilación ventricular en intoxicaciones graves por anfetamina y sus derivados, cocaína, antidepresivos tricíclicos, digoxina y teofilina.
- Bloqueo aurículo-ventricular y bradicardia: se observa en las intoxicaciones por antagonistas del calcio, tonicardiacos, betabloqueadores, inhibidores de la colinesterasa (organofosforados) y antiarrítmicos.
- Hipertensión arterial: en drogas de abuso como la cocaína; también la ocasionan la anfetamina, los simpaticomiméticos y los anticolinérgicos.
- Hipotensión arterial: la inducen las intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y teofilina.
- Prolongación del QRS: con valores mayores de 0,12 s, en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos y propranolol.
- Taquicardia: en medicamentos con efecto anticolinérgico (antihistamínicos), salicilatos, simpaticométicos, cocaína, teofilina, anfetaminas y monóxido de carbono.

Manifestaciones cutáneas y de la temperatura

- Hipertermia: por lo común tiene varios orígenes, bien por fármacos que inducen aumento de la actividad muscular (inhibidores de la monoamonioxidasa o simpaticomiméticos), porque desacoplan la fosforilación oxidativa (salicilatos), o por su efecto anticolinérgico (atropina, antihistamínicos, entre otros).
- Hipotermia: en depresores del sistema nervioso central, en los que su intensidad aumenta en la medida en que se profundiza el coma; es un signo de mal pronóstico para el intoxicado.
- Piel seca y caliente: sustancias con acción anticolinérgica y antihistamínica.
- Vesículas y epidermólisis: se describen con cualquier sustancia que provoque un coma prolongado, como los depresores del sistema nervioso central.
- Sudoración: en las provocadas por salicilatos y organofosforados.

Manifestaciones musculares

- Fasciculaciones: características de los inhibidores de la colinesterasa.
- Mioclonias: tras la exposición al plomo y bismuto.
- Rabdomiólisis: es una complicación frecuente en las intoxicaciones graves, que ensombrece el pronóstico y que muchas veces no es buscada en el paciente. Se debe a una necrosis muscular de origen multifactorial: comas prolongados sobre superficies duras, convulsiones, rigidez e hiperactividad muscular. Se ha descrito con cierta frecuencia en las intoxicaciones agudas por heroína, cocaína, anfetaminas, estricnina, entre otras.

Aparato urinario

- Insuficiencia renal: se la encuentra en algunas intoxicaciones agudas como consecuencia de un efecto tóxico directo (metales pesados), rabdomiólisis, hemólisis o del *shock*.
- Poliuria: está descrita en la intoxicación por carbonato de litio.
- Retención urinaria: es causada por cualquier sustancia con acción anticolinérgica.

Sistema endocrino y medio interno

- Hiperglucemia: por lo general es moderada y transitoria en las intoxicaciones agudas. Ocurre por agonistas B_2, corticoides y tiazidas, entre otros.

DOCUMED PROHIBIDA SU VENTA

– Hipoglucemia: se ha descrito en las intoxicaciones por etanol, hipoglucemiantes orales, insulina, propranolol y salicilatos.
– Hipernatremia: en sobredosis de laxantes.
– Hiponatremia: se la ha encontrado en intoxicaciones que conducen a secreción inadecuada de hormona antidiurética (amitriptilina y clorpropamida).
– Hipercaliemia: ocurre en intoxicaciones por digoxina, alfadrenérgicos, betabloqueadores, sales de potasio, entre otros.
– Hipocaliemia: en intoxicación por teofilina, cafeína, betadrenérgicos, bario y diuréticos.

Manifestaciones tardías

La mayoría de las manifestaciones clínicas se presentan dentro de las tres primeras horas posteriores al contacto con el tóxico, sin embargo, con algunos la aparición es tardía (incluso días). Su conocimiento es vital en el momento del ingreso y al indicar el tratamiento (Tabla 120.1). Igual problema ocurre con ciertos medicamentos comercializados que contienen más de un producto o principio activo.

Tabla 120.1. Tiempo de aparición de síntomas por tóxicos

Tóxico	Tiempo máximo de aparición de los primeros síntomas
Amanita phalloides	12 h
Etilenglicol	6 h
Metanol	48 h
Paracetamol	36-48 h
Salicilatos	12 h
Inhibidores de la monoaminooxidasa	12 h
Paraquat	24 h
Ricino (*Ricinus communis*)	4 días
Talio	4 días
Tiroxina	Una semana
Hierro	Muy variable
Antidepresivos tricíclicos	Muy variable

Exámenes complementarios

No existen reglas fijas para su indicación, por lo que esto debe quedar a juicio del médico; sin embargo, se han propuesto los exámenes complementarios mínimos que deben solicitarse a los intoxicados, bien para valorar su situación clínica u orientar el diagnóstico ante la sospecha no confirmada de una intoxicación aguda. Estos incluyen un recuento eritrocitario y leucocitario, electrolitos, creatinina, creatina fosfoquinasa, glucemia, gasometría arterial, radiografía de tórax y electrocardiograma; así como cualquier otro estudio que se considere necesario para el diagnóstico y tratamiento terapéutico del paciente, como por ejemplo:
– Cloro, si se trata de tóxicos que provocan incremento de la brecha aniónica o acidosis metabólica.
– Osmolaridad del plasma y orina, para los que causan hemodilución.
– Calcio, en caso de quelantes, etilenglicol y detergentes.
– Coagulograma y proteínas totales, para hepatotóxicos, anticoagulantes y salicilatos.
– Carboxihemoglobina o metahemoglobina, útil en intoxicaciones por monóxido de carbono o sustancias metahemoglobinizantes.

Radiología

La radiografía de tórax es importante, pues en esta se detectan neumonitis tóxicas (óxido de nitrógeno, metales y otros gases irritantes), neumonía por aspiración (en pacientes comatosos), edema del pulmón no cardiogénico (heroína y salicilatos) o atelectasia. En la radiografía simple de abdomen pueden observarse tóxicos o pastillas radiopacas (fenotiacinas, amitriptilina, salicilatos, carbonato cálcico, plomo o pinturas con plomo, hierro, arsénico, bismuto, mercurio, tetracloruro de carbono, iodo, potasio, medicamentos con cubierta entérica, paquetes ilegales de drogas de abuso, hidrato de cloral, entre otros), y en las intoxicaciones por hidrocarburos una línea radiopaca entre el contenido gástrico y el aire, que resulta útil además en la ingestión de cáusticos.

Electrocardiograma

En muchas intoxicaciones ocurren arritmias y trastornos de la conducción, pero con mayor frecuencia suceden en las causadas por antidepresivos tricíclicos (bastante característico el ensanchamiento del complejo QRS), digitálicos, tricloroetileno e insecticidas organofosforados.

Análisis toxicológicos

Es erróneo pensar que la determinación tanto cualitativa como cuantitativa del tóxico en un cuadro de intoxicación aguda tiene gran valor para el tratamiento del paciente, pues esto en sentido general es falso, ya que en la mayoría de los casos resulta poco útil. El tratamiento inmediato y de las complicaciones debe iniciarse casi siempre antes de recibir la información del estudio toxicológico. Se señalan los casos en que sí está indicada la solicitud de una determinación cualitativa o cuantitativa del tóxico:
– En el diagnóstico diferencial de un coma cuando no haya una explicación etiológica. Lo más correcto es la determinación cualitativa en la orina y excepcionalmente otra cuantitativa en la sangre.
– En niños y jóvenes con convulsiones, arritmias cardiacas o conductas anormales de causa no aclarada. En el caso del niño es posible que lo haya ingerido en ausencia de la madre, y en el del joven que no quiera confesar el consumo de alguna droga de abuso (cocaína, marihuana, entre otras). En ambas situaciones está indicado un estudio cualitativo en la orina.
– Para el diagnóstico de muerte cerebral cuando exista la sospecha de sobredosis de depresores del sistema nervioso central si el paciente es un donante potencial de órganos, para probar la ausencia de estos en el plasma.
– En caso que la determinación plasmática del tóxico influya en la selección de un tratamiento depurativo extrarrenal.
– Como ayuda en el diagnóstico diferencial en pacientes en que no se conoce o se duda del origen de la intoxicación.
– Como confirmación de casos en que se conoce supuestamente el origen de la intoxicación.

Diagnóstico

El primer paso hacia el diagnóstico es el interrogatorio del acompañante, de haber alguno, sobre los datos que se señalaron al principio. Luego se procede a realizar un examen físico lo más completo posible, dirigido según el interrogatorio a determinar el nivel de conciencia, el estado de las pupilas, la coloración de la piel, la presencia de signos de venopuntura, de ampollas cutáneas, quemaduras, sudoración y el olor del aliento.

La auscultación pulmonar orienta acerca de la posibilidad de material broncoaspirado, y la cardiaca, sobre la presencia de arritmias, bradicardia o taquicardia y variaciones tensionales.

La palpación y auscultación abdominales pueden detectar una disminución del peristaltismo provocada por diversas drogas.

Tratamiento

Las posibilidades terapéuticas que se aplican en una intoxicación comprenden:

– Las medidas generales de mantenimiento con la corrección de las alteraciones producidas por el tóxico.
– Las medidas propias de la intoxicación.

Medidas generales

La mayoría de las intoxicaciones agudas son controladas con las medidas de apoyo general, que persiguen la normalización de las alteraciones cardiovasculares, respiratorias, renales, hepáticas, neurológicas, del equilibrio hidroelectrolítico y metabólicas que puedan existir. Como norma general debe señalarse que las medidas de apoyo a las funciones vitales (vía aérea libre, ventilación y oxigenación, soporte cardiovascular, entre otras), denominadas "método escandinavo", son suficientes para conseguir una evolución favorable en la mayoría de las intoxicaciones agudas graves. Se realizan con todo el rigor de una reanimación, pero, sin embargo, deben recordarse algunos detalles de las medidas de actuación urgente, como, por ejemplo, la duración de la reanimación cardiorrespiratoria en las intoxicaciones por betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos, dextropropoxifeno y antiarrítmicos, que debe ser muy superior a la habitual, ya que se han descrito recuperaciones tras 2 h a 3 h de masaje cardiaco y ventilación.

En segundo lugar, ante un coma de origen no aclarado en una persona joven, se ha propuesto un protocolo de actuación útil:
– Asegurar una buena vía venosa y administrar oxígeno con máscara al 50 %.
– Extraer una muestra de sangre para análisis antes de comenzar la solución salina al 0,9 %.
– Administrar 0,8 % de naloxona por vía intravenosa (o intramuscular si no hay la vía venosa), dextrosa al 50 %; tiamina, 100 mg intramuscular si se sospecha alcoholismo, y considerar la necesidad o no de flumacenilo en dosis de 0,25 mg cada un minuto hasta 2 mg (cuatro ámpulas de 0,5 mg), si se piensa en una intoxicación por benzodiazepinas (contraindicado en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos, cocaína, carbamazepina, antecedentes de epilepsia o dependencia grave a las benzodiazepinas).
– Comenzar la perfusión de solución salina al 0,9 %.

Medidas propias de la intoxicación

Impedir la absorción del tóxico

La mayoría de los pacientes intoxicados se presentan con el tóxico en la vía digestiva, por lo que se utilizan técnicas para prevenir una mayor absorción de este. En la actualidad existe cierta controversia en cuanto a la utilidad de la emesis forzada y del lavado gástrico, pues algunos autores señalan que el empleo solamente del carbón activado es tan útil como hacer un lavado gástrico y administrar luego carbón activado; por esto, la tendencia actual es usar solo este último:
– Emesis forzada: suele ser una técnica para los niños, aunque en el adulto se realiza cuando este se niega al lavado gástrico. Los viejos métodos para inducir el vómito, como las soluciones ricas en sal, la apomorfina, el sulfato de cobre y algunos remedios caseros como el uso de detergentes y jabones, se han abandonado por sus efectos indeseables. Los métodos actuales para inducir el vómito son:
  • Estímulo mecánico de la faringe: es poco eficaz en el adulto, aunque puede ser útil en los niños.
  • Jarabe de ipecacuana: algunos lo cuestionan, aunque es el método más eficaz para inducir el vómito, pues lo provoca en el 85 % de los casos. La dosis es de 30 mL por vía oral, que se repite a los 20 min si no se ha logrado el vómito. Una vez ingerido el jarabe, deben de administrarse 300 mL de agua. No es eficaz si previamente se ha dado carbón activado, y su eficacia disminuye si ha transcurrido 1 h del accidente tóxico. La emesis forzada está contraindicada en la ingestión de cáusticos, barnices y pulimentos de muebles, derivados del petróleo, objetos punzantes, o existen obnubilación, convulsiones o coma, en embarazadas e intoxicados menores de seis meses. Tiene como efectos adversos la taquicardia y la diarrea, así como el riesgo de aspiración pulmonar.
– Lavado gástrico: constituye el método preferido en la gran mayoría de los pacientes, aunque se deben tener en cuenta algunos factores antes de su realización, como, por ejemplo, si la sustancia ingerida es poco tóxica o la cantidad fue escasa. No se realiza cuando el tóxico es una sustancia cáustica o un derivado del petróleo, pues se corre el riesgo de perforación y de neumonía lipoide. Si el fármaco ingerido tiene actividad anticolinérgica o es de acción prolongada (*retard*) o tiene cubierta entérica, la realización del lavado es útil hasta 4 h después del accidente tóxico. Si el paciente está inconsciente, se le coloca un tubo endotraqueal con balón ante el riesgo de aspiración pulmonar. En pacientes con convulsiones el lavado gástrico no debe realizarse, ya que la introducción de la sonda es capaz de desencadenar o incrementar estas. Si fuese muy necesario, se administra previamente diazepam. De forma habitual el lavado se considera útil en las 4 h posteriores a la ingestión del tóxico, aunque en ciertos fármacos este periodo puede prolongarse.
  Para hacer un lavado gástrico se necesitan sondas especiales como la de Faucher, de diámetro igual o superior a 10 mm, o en su defecto escoger la sonda más gruesa y multiperforarla en su extremo distal para facilitar una mayor irrigación y aspiración del tóxico. Se utiliza agua tibia (35 ºC) o solución salina hipotónica al 0,45 %, con la ayuda de un embudo o jeringuilla. Se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo con las rodillas flexionadas en posición de Trendelemburg sobre una camilla (de esta forma el píloro queda en un plano superior al cuerpo gástrico), y se levantan los pies de la camilla unos 20 cm. Entonces se procede a introducir por la boca de manera cuidadosa la sonda de Faucher bien lubricada y se confirma su presencia en el estómago mediante aspiración y auscultación. Debe aspirarse con la jeringuilla el contenido gástrico antes de llevar a cabo el lavado (se utiliza para el examen toxicológico) y posteriormente se introducen de 250 mL a 300 mL del líquido escogido (agua o suero hiposalino tibio), ya que cantidades superiores favorecen el paso del contenido gástrico por el píloro. Se repite esta operación hasta que el líquido extraído esté libre de partículas, de comprimidos o de tóxicos, por lo que de manera habitual es necesario repetirlo de 10 a 12 veces (unos 3 L a 5 L). Todo este proceso dura de 30 min a 40 min. Una vez que el líquido aspirado sea claro, se administra el carbón activado y, por último, se retira la sonda ocluyendo siempre su parte proximal para que no se corra el riesgo de broncoaspiración.
– Carbón activado: es un polvo negro obtenido por pirólisis de materias orgánicas. Su principal característica es la de adsorber numerosas sustancias químicas. Se han demostrado numerosos mecanismos de acción y novedosas indicaciones en la enfermedad tóxica, ya que, según como se administre, sus acciones son diferentes:
  • Dosis única: de 50 g a 100 g o 1 g/kg de peso disueltos en 300 mL a 400 mL de agua. Durante mucho tiempo se utilizó esta forma, donde alrededor de 10 partes de carbón activado se unían y neutralizaban a una parte del tóxico y formaban un complejo carbón-veneno. Cuando se emplea en dosis única, su máxima eficacia ocurre al administrarlo antes de la primera hora, aunque suele ser útil hasta 4 h después. El carbón constituye la mejor forma de impedir la absorción del tóxico. Las indicaciones de la dosis única de carbón activado abarcan casi todos los tóxicos, con excepción de alcoholes (etanol, metanol o etilenglicol), cianuros, metales (hierro, litio y plomo),

potasio, ácido bórico, derivados del petróleo, ácidos y álcalis. Tampoco se utiliza si hay íleo paralítico o alguna alteración del tránsito intestinal. Con cierta frecuencia provoca estreñimiento, lo que se resuelve con laxantes. Se debe recordar que tiñe las heces de color negro.

- Dosis repetidas: la dosis en este caso es un tanto menor, alrededor de 25 g de carbón activado en 150 mL a 200 mL de agua cada 2 h hasta 10 veces; en la quinta y décima dosis se añaden 30 g de sulfato de magnesio.

  El carbón activado es útil aunque el tóxico ya no esté presente en el estómago, dado su mecanismo de acción, que semeja una diálisis intestinal, pues aumenta la eliminación de tóxicos que se encuentran en la circulación sistémica aunque haya finalizado la absorción oral o fuese administrado por vía intravenosa o inhalatoria. Las dosis repetidas de carbón activado son eficaces en intoxicaciones intoxicaciones por amitriptilina, antidepresivos tricíclicos, aspirina, benzoadiazepinas, carbamazepina, ciclosporina, dapsona, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, fenobarbital, fenitoína, meprobamato, nadolol, nortriptilina, piroxicam, valproato, sotalol, teofilina, entre otros.

– Laxantes: su uso es controvertido, pues la mayoría de los autores apuntan hacia su ineficacia y solo tienen importancia para evitar el estreñimiento inducido por el carbón activado. El más recomendado es 30 g de sulfato de magnesio.
– Lavado intestinal: consiste en instilar amplios volúmenes a través del píloro para lavar completamente el tubo digestivo, para lo que se utilizan soluciones electrolíticas con polietilenglicol. Este procedimiento nunca sustituye al carbón activado, pero se emplea donde este no sea eficaz, como en intoxicaciones graves por litio, hierro, plomo, *body packers* (ocultan la droga en preservativos en el estómago y luego la defecan) y en la ingestión masiva de medicamentos de acción retardada. Una vez preparada la solución, se administra a través de una sonda tipo Levine a razón de 2 L/h. Se debe continuar su aplicación hasta la salida por el orificio anal de un líquido limpio, durante su administración, el paciente debe estar sentado en la cama.
– Endoscopia y cirugía: la literatura ha publicado casos en los que se ha realizado una gastrostomía para extraer masas radiopacas que no pueden salir por otros métodos y cuya absorción es letal, tales como hierro, arsénico, entre otros. El empleo de la laparotomía de urgencia es de primera elección en los *body packers* ("mula", ""correo" o "culero", es la persona que porta objetos extraabdominales o intraabdominales, generalmente con envoltorios de látex, goma o celofán que contienen cocaína, heroína, anfetaminas u otras drogas ilegales) o *body-stuffers* (las personas que son sorprendidos con una sustancia ilícita y que tratan de ocultarla a los miembros policiales ingiriéndola en este caso es mucho menor la cantidad de sustancia ingerida).

Aumentar la eliminación del tóxico

Menos del 4 % de los intoxicados requieren estos tipos de maniobras, aunque existe la errónea tendencia de forzar la diuresis (uso de diuréticos o sobrehidratación). Como norma general, estas técnicas solo deben aplicarse a pacientes críticos y cuando no existan antídotos específicos. Se hacen en un medio adecuado y por un personal que garantice una vigilancia estricta:

– Depuración renal: es un procedimiento que precisa experiencia y que utiliza técnicas de hidratación y de alcalinización de la orina, que hacen que se incremente la eliminación del tóxico; está contraindicado en el *shock*, hipotensión con oliguria, insuficiencia renal aguda o crónica, edema cerebral, edema pulmonar, entre otros. Se emplea en intoxicaciones por medicamentos que se eliminen de forma inalterada por la orina y se encuentren parcialmente ionizados en solución, es decir, que se comporten como ácidos o bases débiles, por lo que la alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles y su acidificación lo hace con las bases. Los tóxicos deberán tener estas características:
  - Hidrosolubles.
  - Con baja unión a las proteínas plasmáticas.
  - Un peso molecular inferior a 70 000.
  - Volumen de distribución inferior a 1 L/kg.

  Entre las complicaciones que origina se encuentran:
  - Edema pulmonar.
  - Alteraciones del potasio, sodio, calcio y magnesio.
  - Alteraciones del equilibrio acidobásico.

  Es por esto que antes de iniciar la técnica se deben conocer las cifras de electrolitos, glucemia, creatinina, estado acidobásico, pH urinario y los valores plasmáticos del tóxico, si es posible. Se coloca un catéter en una vena central que permita medir la presión venosa central y se monitoriza la diuresis de forma horaria por intermedio de un catéter vesical, que se utiliza además para evaluar el pH urinario. Las técnicas de depuración renal son:
  - Diuresis forzada alcalina: en primer lugar debe de restablecerse una volemia adecuada, ya que muchas veces estos pacientes están hipovolémicos (presencia de vómitos, uso indiscriminado de diuréticos, efecto de vasoplejía por acción del propio tóxico, entre otros). Este principio se mantiene para todo tipo de intoxicación que se desee depurar a través del riñón. Se administran 1 000 mL de suero glucosado al 5 %, más 500 mL de solución salina al 0,9 % con 10 mEq de cloruro de potasio, según el valor inicial del potasio. Este volumen se suministra en 1,5 h si no hay contraindicación. Luego se continúa con: solución de bicarbonato 1/6 molar (500 mL de suero glucosado al 5 % más bicarbonato de sodio al 8 %, 100 mEq); suero glucosado al 5 %, 500 mL más 10 mEq de cloruro de potasio; solución salina al 0,9 %, 500 mL más 10 mEq de cloruro de potasio y manitol al 10 % (250 mL de manitol al 20 % más 250 mL de suero glucosado al 5 %).

    Este ciclo debe durar 4 h (cada frasco de 500 mL en una hora) y se repetirá las veces que sea necesario. Deben añadirse bolos de 20 mEq de bicarbonato de sodio al 8 % para que el pH urinario sea menor de 7,5. Hay que suspenderla si aparece alcalosis metabólica grave y vigilar el potasio plasmático. Se aconseja su uso en la intoxicación por salicilatos, herbicidas clorofenólicos, metotrexate y fenobarbital.
  - Diuresis forzada neutra: consiste en incrementar esta mediante el aporte de líquidos y diuréticos. Para esto se puede seguir esta pauta: solución salina al 0,9 %, 500 mL más 10 mEq de cloruro de potasio; suero glucosado al 5 %, 500 mL más 10 mEq de cloruro de potasio y manitol al 10 %, 500 mL.

    Repetir el ciclo las veces que sea necesario vigilando el potasio. Se utiliza en la intoxicación por litio, bromo, talio, y con cierta controversia en las primeras horas de la intoxicación por paraquat.
  - Diuresis forzada ácida: la diuresis forzada ácida ya no se utiliza, pues el riesgo a que se somete al paciente con esta técnica hizo que se desechara.
– Depuración extrarrenal: las técnicas son múltiples: diálisis (peritoneal o hemodiálisis), hemoperfusión, hemofiltración, plasmaféresis y sanguíneo-transfusión). Sus indicaciones se señalan a continuación, pero deben emplearse cuando hayan fallado otras medidas, la situación del paciente sea muy crítica o los valores plasmáticos del tóxico así lo recomienden:
  - Diálisis peritoneal: hubo una época en que se utilizó en ciertas intoxicaciones, pero actualmente se ha superado por la hemodiálisis.
  - Hemodiálisis: para que el tóxico pueda ser hemodializado debe tener estas características, difíciles de encontrar en

ocasiones: alta hidrosolubilidad, peso molecular menor de 600, unión a las proteínas plasmáticas inferior al 60 % y volumen de distribución inferior a 1 kg. Sus principales indicaciones son las intoxicaciones graves por metanol, etilenglicol, salicilatos, litio, fenobarbital, bromo, talio, isopropanol y procainamida.

- Hemoperfusión: consiste en pasar la sangre del paciente a través de filtros que contienen sustancias adsorbentes como el carbón activado, resinas aniónicas y amberlita. Es eficaz en la intoxicación por barbitúricos de acción corta y media, meprobamato, teofilina, quinidina, carbamazepina y metotrexate. Se usa en intoxicaciones muy graves.
- Hemofiltración, hemodiafiltración y hemodiálisis continua: su empleo es muy limitado, pero hay buenos resultados en casos de intoxicación por litio y procainamida (hemodiafiltración y hemofiltración) y metotrexate.
- Plasmaféresis y exanguinotransfusión: su uso suele ser excepcional, sin embargo, la primera de estas ha resultado exitosa en las intoxicaciones por tiroxina y digitoxina, donde hay una gran unión a las proteínas plasmáticas de estos tóxicos, y la segunda, en los casos graves de intoxicaciones por metahemoglobinizantes.

– Tratamiento con antídotos: la administración de antídotos ante algunas intoxicaciones mejora de manera espectacular estos cuadros, sin embargo, en contra de la creencia popular y de algunos médicos de que todos los tóxicos tienen antídotos, solo existen para un pequeño número; además, algunos provocan efectos secundarios tanto o más graves que el tóxico al que se quiere antagonizar. Debe recordarse que un antídoto específico, aunque es evidentemente útil, no es algo inocuo y que deben vigilarse las complicaciones. Se exponen algunos de los antídotos usados con más frecuencia; su dosificación puede estar sujeta a cambios según el laboratorio de fabricación y de la experiencia clínica (Tabla 120.2).

Distintos autores insisten en combatir errores que se cometen a menudo en el manejo del paciente intoxicado:

– Creer que la leche es un antídoto universal (al contrario, por su contenido en grasa es capaz de incrementar la absorción de distintos medicamentos en el tracto digestivo).
– Considerar que la furosemida y un suero aceleran la excreción de medicamentos y del alcohol.
– Creer que el pan tostado o quemado sustituye al carbón activo.
– Lavar el estómago con bicarbonato de sodio (excepto en la intoxicación por hierro), pues puede incrementar la absorción de salicilatos.
– No proteger las vías aéreas en el momento del lavado gástrico en el paciente en coma.
– No administrar naloxona, glucosa y tiamina en los pacientes en coma presumiblemente tóxico o de causa desconocida.
– No administrar oxígeno en los pacientes expuestos a incendios, combustión incompleta, o gases de escape de motor.
– Intentar neutralizar con ácidos (limón y vinagre) la ingestión de álcalis y viceversa, pues la reacción exotérmica que se ocurre aumenta el daño. Lo que debe hacerse es diluirlo.
– Creer que en todo paciente intoxicado debe realizarse lavado gástrico, pues este tiene algunas contraindicaciones.
– Hacer el lavado gástrico con el paciente en una posición inadecuada, como es sentado o en decúbito lateral derecho, pues de esta forma facilita el paso del tóxico ingerido al intestino delgado. También el practicarlo con sondas de pequeño diámetro (4 mm a 5 mm de luz).
– Desconocer que el carbón activado es tan útil o más que el lavado gástrico.

Tabla 120.2. Antídotos más utilizados en algunas intoxicaciones

Antídoto	Tóxico
4-aminopiridina	Antagonista del calcio
Anticuerpos anticolchicina	Colchicina
Anticuerpos antidigital	Digoxina, digitoxina y lanatósido C
Atropina	Insecticidas (organofosforados, carbamatos y sustancias colinérgicas)
Azul de metileno	Sustancias metahemoglobinizantes
Azul de Prusia	Talio
Deferoxamina	Hierro
Dimercaprol	Arsénico, níquel, oro, bismuto, mercurio, plomo y antimonio
D-penicilamina	Arsénico, cobre, oro, mercurio, cinc y plomo
EDTA cálcico-disódico	Plomo, cadmio, cobalto y cinc
EDTA dicobáltico	Ácido cianhídrico, sales de cianuro,ácido sulfídrico, etanol, metanol y etilenglicol
Fisostigmina o eserina	Sustancias anticolinérgicas
Flumacenilo	Benzodiazepinas
Folinato cálcico	Metotrexate y otros antagonistas del ácido folínico
Fomepizol o 4-metilpirazol	Metanol, etilenglicol
Glucagón	Betabloqueadores y antagonistas del calcio
Gluconato cálcico	Ácido oxálico y antagonistas del calcio
Glucosa	Hipoglucemiantes orales e insulina, coma de origen desconocido
N-acetilcisteína	Paracetamol, tetracloruro de carbono
Naloxona	Opiáceos y coma de origen desconocido
Neostigmina	Sustancias anticolinérgicas
Obidoxima	Insecticidas organofosforados
Oxígeno	Monóxido de carbono y otros gases
Pralidoxima	Insecticidas organofosforados
Protamina	Heparina
Succímero (DMSA)	Plomo
Tierra de Fuller	Paraquat y diquat
Vitamina B6	Isoniacida
Vitamina B12	Cianuro
Vitamina potasio y plasma	Anticoagulantes

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

121

Intoxicación por pesticidas (plaguicidas)

El término pesticida o plaguicida, incluye a todos los productos orgánicos e inorgánicos que se emplean para combatir o prevenir la acción de agentes de origen animal o vegetal que atacan al hombre, animales o plantas, según el uso para el cual estén destinados.

Reciben distintas denominaciones, según su uso, por ejemplo:

- Insecticida: insectos.
- Acaricida: ácaros.
- Nematicidas: gusanos.
- Moluscocidas: caracoles, limacos y babosas.
- Herbicidas: malas hierbas.
- Rodenticidas: roedores y otros vertebrados.
- Esterilizantes: inhiben el crecimiento de los huevos de los insectos.
- Repelentes: ahuyentan a los insectos.
- Fungicidas o anticriptogámicos: hongos y mohos.
- Atrayentes: reclamos sobre cebos envenenados para insectos y roedores.

Es importante conocer que existen plaguicidas que pueden simultanear diferentes acciones a la vez, por ejemplo, insecticidas que son igualmente herbicidas o fungicidas.

Los pesticidas o plaguicidas penetran en el organismo a través de estas vías:

- Por vía oral, habitualmente por accidentes, aunque hay casos intencionales.
- Por vía respiratoria, tras la inhalación de polvo de pesticida o líquido pulverizado en estado gaseoso.
- Por vía cutánea, como consecuencia de su contacto con superficies extensas de la piel.

Las intoxicaciones agudas accidentales por lo general son secundarias a violaciones de las medidas de seguridad, tanto en su fabricación como en su empleo, y en el hogar por el consumo de alimentos contaminados o por accidentes por confusión.

Insecticidas

Intoxicación por organoclorados

El dicloro difenil tricloroetano, posiblemente el plaguicida más conocido, pertenece a este grupo y se ha prohibido en muchos países; existen otros como el lindano, metoxicloro, hexaclorobenceno, dicofol, metoxicloro y el endosulfán, que es el más tóxico de todos.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es polimorfo y depende de la puerta de entrada, del tipo de plaguicida y de la cantidad absorbida. Si la vía de entrada es la digestiva, ocurre una gastroenteritis con náuseas, vómitos, dolores de tipo cólico y diarreas; si es la respiratoria aparecen alteraciones en la laringe y la tráquea. Se han descrito dermatosis de sensibilización, pero se cree que se deben más al disolvente, que por lo general son derivados del petróleo, que al plaguicida.

Luego aparece un cuadro sistémico en el que predomina la sintomatología neurológica central, donde son típicas las convulsiones; a veces se presentan arritmias cardiacas graves que pueden terminar con una depresión cardiorrespiratoria, coma y muerte.

Tratamiento

Es crucial la eliminación del tóxico lo más rápido posible. Según la vía de entrada, se realiza un lavado gástrico y es aconsejable el empleo de dosis repetidas de carbón activado. Hay que limpiar la piel con agua y jabón si hay contacto con esta y nunca se administra leche o aceites, ya que facilitan la absorción del tóxico. No existen antídotos específicos y es inútil intentar la diuresis forzada y la depuración extrarrenal.

Las medidas son sintomáticas; diazepam para las convulsiones y el mantenimiento de las funciones cardiaca y respiratoria. No se deben emplear aminas simpaticomiméticas, pues a veces provocan arritmias cardiacas.

Intoxicación por organofosforados

Etiología

Los organofosforados son plaguicidas utilizados con bastante frecuencia en la industria, agricultura y en el hogar como insecticidas, aunque también como fungicidas, acaricidas, herbicidas y nematicidas. Tienen una elevada toxicidad, pero no presentan problemas de acumulación como los organoclorados. Son compuestos que contienen carbón y derivados del ácido fosfórico. Su toxicidad es variable, por ejemplo, el paration es muy tóxico y el malation lo es mucho menos (Tabla 121.1).

Fisiopatología

La intoxicación aguda por organofosforados provoca una inhibición o inactivación de la enzima acetilcolinesterasa, que

es la encargada de destruir el neurotrasmisor acetilcolina en la sinapsis nerviosa, su inactivación causa un aumento de esta en el receptor y, por tanto, un exceso de manifestaciones colinérgicas tanto nicotínicas como muscarínicas, centrales y periféricas (síndrome colinérgico o parasimpaticomimético). La inactivación de la colinesterasa se realiza mediante su fosforilación, que es un proceso reversible, pues llega un momento en que la colinesterasa se reactiva de nuevo, sin embargo, en dependencia del tipo de organofosforado ingerido, la reactivación de la enzima puede ser extraordinariamente lenta.

Tabla 121.1. Algunos insecticidas organofosforados

Alta toxicidad	Mediana toxicidad	Baja toxicidad
Carbofenotión	Acefato	Fenitrotión
Disulfotón	Diazinón	Malation
Forato	Diclorvos	Temefos
Fosmadión	Dicrotofos	
Mercarbam	Etión	
Metamidafos	Merfos	
Metilparation		
Paration		

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas tardan en aparecer entre 5 min y varias horas (lo más habitual), y consisten en síntomas y signos de tipo nicotínico y muscarínico (Tabla 121.2). En las intoxicaciones ligeras se observa cansancio, signos muscarínicos y pocos nicotínicos, sin embargo, en las graves, además de lo anterior ocurre una seria afectación del sistema nervioso central, y en particular insuficiencia respiratoria y coma con riesgo de muerte. Aunque la miosis es la norma a veces se demora en aparecer y hasta en el 10 % de los casos se presenta midriasis.

Como consecuencia de la alta lipofilia, los síntomas pueden persistir durante días o semanas o bien presentar recidivas; casos como estos se han observado en pacientes que se han aplicado el producto en el cuero cabelludo y en el pubis con fines pediculicidas y han olvidado el lavado amplio con agua y jabón de estas zonas.

Es importante tener presente la posible aparición del "síndrome intermedio", cuadro que muchas veces pasa inadvertido y que se presenta alrededor del cuarto día después que finaliza la fase aguda. Se caracteriza por debilidad muscular recurrente que recuerda a un síndrome miasteniforme, parálisis de nervios craneales y paro respiratorio, y que se ha relacionado con el uso insuficiente en dosis o duración de la pralidoxima.

Además de este síndrome, que se observa luego de la fase aguda, se han descrito cuadros tardíos (hasta tres semanas después de la intoxicación) como secuelas crónicas, tales son la neuropatía periférica con parestesias en las extremidades inferiores, debilidad muscular, ataxia, parálisis fláccida simétrica, trastornos de la conducta, disminución de la memoria y alteraciones del estado de ánimo.

Exámenes complementarios

La colinesterasa plasmática (valores normales entre 3 500 U/L y 8 500 U/L) o la colinesterasa en los hematíes (valores normales de 26 U/g a 43 U/g de hemoglobina) muestran valores bajos. Esta última es un marcador de gravedad si sus valores disminuyen, pues existe una correlación entre la cifra de colinesterasa eritrocitaria y el estado clínico del intoxicado.

Tratamiento

La descontaminación del paciente es una medida vital para evitar que el tóxico continúe absorbiéndose, y el personal que lo asiste debe utilizar guantes para no contaminarse. Si el tóxico fue ingerido, se realiza un lavado gástrico protegiendo la vía respiratoria, ya que es habitual que los organofosforados estén disueltos en derivados del petróleo y se puede provocar una neumonitis. Luego se administra carbón activado en la dosis establecida.

Si hubo contaminación cutánea, hay que retirar todas las ropas del paciente y luego hacer un lavado con abundante agua y jabón líquido, preferiblemente, y si es posible, que contenga el 30 % de alcohol; el jabón sólido a veces provoca con el lavado intenso lesiones en la piel capaces de favorecer la absorción del tóxico, y el vehículo alcohólico contrarresta la posible lipofilia del tóxico. Si este se inhaló, se administra oxígeno.

El antídoto se emplea según la gravedad del cuadro: la atropina, que revierte los síntomas muscarínicos por bloquear los receptores correspondientes, y la pralidoxima, o en su defecto obidoxima, que reactivan la colinesterasa desactivada o inhibida.

Se comienza con una dosis de prueba de atropina (1 mg o 2 mg) por vía intravenosa; si después de esta dosis se desarrollan signos de atropinización (midriasis, taquicardia, piel seca o rojiza, fiebre o íleo intestinal), de forma rápida (10 min), significa que la intoxicación es leve y que no se necesita más el medicamento. Si luego de esta prueba no aparecen signos de atropinización, se continúa administrando 2 mg a 4 mg por vía intravenosa cada 15 min, hasta que se observen señales de mejoría (desaparición de las secreciones endobronquiales) y se prosigue aunque hayan aparecido la midriasis u otros signos de atropinización; si la sintomatología persiste, se continua con una perfusión intravenosa a la dosis de 0,02 mg/kg/h a 0,08 mg/kg/h, que se mantiene hasta 72 h y en algunos casos más tiempo si persisten los signos de intoxicación.

Es importante conocer que la atropina solo mejora las manifestaciones muscarínicas, ya que carece de efecto sobre las nicotínicas, por lo que siempre es necesario añadir pralidoxima al tratamiento con antídotos; esta se utiliza como coadyuvante de la atropinización (nunca se emplea sola) y siempre después

Tabla 121.2. Manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por organofosforados

Efectos muscarínicos	Efectos nicotínicos	Efectos sobre el sistema nervioso central
Broncospasmo con broncorrea	Ansiedad	Fasciculaciones
Cólicos y diarreas	Ataxia y convulsiones	Incoordinación motora
Hipotermia	Arreflexia, mioclonias	Respiración de Cheyne-Stokes
Bradicardia	Cefalea	Taquicardia
Hipotensión arterial	Vértigos	Hipertensión arterial
Incontinencia de heces y orina	Coma	
Miosis y visión borrosa	Debilidad muscular	
Náuseas y vómitos	Depresión respiratoria	
Sudoración	Hiperglucemia	
Sialorrea y lagrimeo		

PROHIBIDA SU VENTA

de la administración de la atropina. Se debe tener en cuenta, además, que solo resulta eficaz cuando su utilización se comienza dentro de las primeras 24 h o 48 h de la intoxicación. Sus efectos aparecen entre 10 min y 40 min después de su aplicación, lo que se comprueba al mejorar la fuerza muscular, signo importante que se debe tener en cuenta cuando el paciente requiere ventilación mecánica artificial y se decide comenzar la separación (destete) del respirador artificial. Se aconseja una dosis de 1 g a 2 g por vía intravenosa disueltos en 100 mL de solución salina, que puede repetirse 1 h después y a partir de ahí cada 6 h u 8 h, o dejar una perfusión continua de 500 mg/h.

El tratamiento con atropina y pralidoxima debe continuar hasta que mejore el cuadro clínico (ausencia total de los síntomas colinérgicos, como es la hipersecreción); la mayoría de los autores aconsejan seguir con este tratamiento 24 h más tras finalizar toda sintomatología, pues se ha observado que si se suspenden precozmente ambos antídotos, el paciente puede presentar recidivas (síndrome intermedio).

Las convulsiones se tratan con diazepam por vía intravenosa (10 mg a 20 mg) lentamente. La ventilación artificial se emplea si existe hipoventilación, y si se decide la intubación, se debe evitar el uso de fisostigmina, succinilcolina y sedación con opiáceos, pues deprimen el sistema nervioso central y agravan los síntomas neurológicos.

Intoxicación por carbamatos

Los carbamatos utilizados como insecticidas son alquilcarbamatos, y los más comercializados son el aldicarb, baygon, bendiocarb, carbarilo, carbofurano, metiocarb, metomilo, oxamilo y proposur. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición reversible y transitoria de la acetilcolinesterasa, por lo que provocan un cuadro similar al de los organofosforados, aunque más benigno, entre otras razones porque atraviesan poco la barrera hematoencefálica y por eso las escasas manifestaciones colinérgicas centrales, no obstante, pueden penetrar por cualquier vía y causar la muerte. El más tóxico es el aldicarb.

Manifestaciones clínicas

Son similares a las provocadas por los organofosforados, pero más benignas y de menor duración (no duran más de 6 h y tardan en aparecer entre 30 min y 2 h). Los carbamatos solo causan manifestaciones muscarínicas y nicotínicas periféricas (aumento de las secreciones, broncoconstricción, incontinencia urinaria, bradicardia, bloqueo de la conducción aurículoventricular, miosis y visión borrosa, fasciculaciones, calambres y debilidad), no afectan al sistema nervioso central y si lo hacen es de forma muy débil. Las convulsiones son poco frecuentes.

Tratamiento

Es idéntico al que se utiliza en la intoxicación por organofosforados. Antes se pensaba que no estaba indicado el uso de pralidoxima en la intoxicación por carbamatos, sobre todo si era por carbarilo; en la actualidad se considera que sí se puede emplear en la misma dosis que en la intoxicación por organofosforados y está totalmente justificada su administración en las intoxicaciones mixtas (organofosforados-carbamatos).

Piretrinas

Son productos de origen vegetal derivados del crisantemo, aunque una gran mayoría de estos insecticidas se obtienen por síntesis. En los últimos años se han puesto de moda con la comercialización de "aerosoles matamoscas, cucarachas y mosquitos", que se utilizan en el hogar.

Las piretrinas son poco tóxicas. Los pacientes que las inhalan presentan reacciones alérgicas, parestesias, rinitis agudas, dermatitis y cuadros de asma bronquial.

El tratamiento incluye la descontaminación y medidas sintomáticas.

Herbicidas

El uso de los herbicidas bipiridilos, paraquat (gramaxone) y diquat, es conocido desde 1958. En Cuba comenzaron a utilizarse ampliamente ambos a partir de 1970. Cuando su empleo es correcto, el riesgo de toxicidad es mínimo, ya que la inhalación de pulverizadores tiene escasas consecuencias y la absorción cutánea, aunque posible, es poco frecuente. Utilizado en más de 130 países, su uso con fines suicidas se ha incrementado en algunos como Malasia y Japón. Se le ha considerado responsable de lesiones pulmonares en fumadores crónicos de marihuana contaminada y también se ha señalado como posible causante del síndrome por aceite tóxico, aunque sin poderlo asegurar.

Cuando la intoxicación es masiva, la muerte sobreviene en horas o días por fallo multiorgánico. Con dosis inferiores (30 mg/kg a 50 mg/kg), la insuficiencia respiratoria progresiva por fibrosis pulmonar es la responsable del fallecimiento, cuya aparición es tardía, incluso hasta seis semanas tras la intoxicación, y a veces, tras un periodo asintomático cuando ya ha desaparecido la sintomatología digestiva y se ha normalizado la función renal.

Dosis letal

Cualquier exposición oral al concentrado comercial al 20 % se debe considerar en potencia fatal. Las ingestiones en adultos que exceden los 50 mL de la solución concentrada de paraquat son también universalmente mortales, en tanto que entre 10 mL o 50 mL del concentrado pueden ser fatales. La dosis letal en adultos oscila entre 3 g y 6 g, por ejemplo, 20 mL al 20 %.

Absorción

A pesar de la escasa absorción gastrointestinal, la ruta oral es la vía usual para la intoxicación severa. La absorción dérmica es mínima, a menos que existan lesiones en la piel. Las gotas de paraquat aerosolizadas poseen diámetros que exceden las cinco micras, lo que significa que estas partículas no llegan a la membrana alveolar para causar toxicidad directa ni sistémica por vía inhalatoria.

Distribución

El paraquat se distribuye en todos los órganos principales: hígado, riñón y cerebro, pero se concentra de forma selectiva en el pulmón, lo que justifica su gran toxicidad pulmonar. El tejido pulmonar concentra niveles 10 o 15 veces superiores a los plasmáticos y se alcanzan en los cuatro o cinco días posteriores a la ingestión. El neumocito tipo II del parénquima pulmonar distal es la célula diana.

Eliminación

La mayor parte del tóxico se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular activa a las 48 h aproximadamente, y de 20 % al 30 % permanece enlazado a los tejidos y se excreta a las dos o tres semanas; por la bilis solo se excreta una pequeña porción.

Fisiopatología

El mecanismo probable de toxicidad parece ser la formación de radicales libres (O_2-, HO_2-), depleción del superóxido dismutasa

y de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido, lo que origina la destrucción de la estructura celular y la anulación de su función; este efecto tóxico aumenta en presencia de oxígeno, por lo que de manera tradicional se trata a estos pacientes con concentraciones mínimas de oxígeno y se les instala tempranamente ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración o presión continua de las vías aéreas.

La prohidroxilasa pulmonar aumenta y favorece la fibrosis pulmonar con gran proliferación de leucocitos y de profibroblastos.

Cuadro clínico

Ocurren efectos locales y sistémicos. Los efectos locales son cáusticos y las lesiones no ocurren por las variaciones extremas del pH (preparados comerciales con pH de 4 a 8), sino por citotoxidad directa. Las quemaduras en los casos de ingestión oral se presentan en la región perioral, labios y en la mucosa del tracto digestivo. Si el ingreso es por inhalación, ocurre irritación y quemaduras en la mucosa nasofaríngea y bronquial. En los ojos tienen lugar desde alteraciones inflamatorias hasta lesiones corneales. Estos efectos locales se presentan inmediatamente después de la ingestión del producto.

El efecto sistémico requiere horas y días antes de que se haga evidente y depende de la cantidad absorbida. Si es en grandes cantidades, la intoxicación tiene una evolución fulminante, pero si es pequeña, esta es lenta. Tras la ingestión de más de 6 g, al cabo de unas horas se presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas; posteriormente aparece el *shock* (hipovolémico o por depresión miocárdica), toma del sensorio y convulsiones. Entre las 12 h y 24 h ocurre insuficiencia respiratoria, edema pulmonar (no cardiogénico) y muerte por *shock* o hipoxemia refractaria.

La ingestión de 3 g a 6 g causa el cuadro digestivo descrito, con mejoría a las 24 h y predominio de las molestias bucofaríngeas, tos, disfagia y trastornos del habla; en la mucosa orofaríngea, esofágica y gástrica aparecen placas blanquecinas que posteriormente se ulceran. A las 72 h se presenta subíctero y oligoanuria como consecuencia de la necrosis hepática y tubular renal, de forma respectiva. A los cinco o siete días tiene lugar el distress respiratorio, que es la causa de la muerte, debido a la fibrosis pulmonar progresiva e irreversible, fenómeno este que solo se presenta en la intoxicación por paraquat y no se ha descrito en la intoxicación por diquat; esta es la única diferencia existente entre ambos productos.

Si se ingieren dosis más pequeñas, entre 1,5 g y 3 g, se provocan síntomas digestivos y ocasionalmente lesión renal de moderada intensidad, mientras las manifestaciones respiratorias tardan en aparecer desde 10 a 20 días hasta cuatro a seis semanas, lo que no impide que sean causantes de la muerte.

Diagnóstico

Se establece por los datos del interrogatorio, el cuadro clínico y algunos exámenes complementarios.

Es útil para el diagnóstico rápido la prueba *de screening* tras la alcalinización del contenido gástrico o de la orina (cinco a 10 gotas de hidróxido de sodio 0,1 N en 5 mL a 10 mL de líquido de lavado gástrico u orina hasta un pH mayor que 8), se produce una coloración azulverdosa en presencia de uno de estos herbicidas. El límite diagnóstico se encuentra en aproximadamente 1 µg/mL (1 mg/L). El hallazgo cuantitativo se realiza por fotometría mediante radioinmunoanálisis o por cromatografía de gases.

Tratamiento

Tratamiento profiláctico

Cumplir estas disposiciones en relación con el producto:

– Control estricto de su distribución.
– Uso de medios de protección por el personal que trabaja con este.
– No utilización de recipientes donde estaban envasados.
– Educación de la población sobre su grado de toxicidad.
– Evitar el acceso de los niños, deficientes mentales y las personas con trastornos siquiátricos.

Tratamiento del paciente intoxicado

La sola sospecha de la ingestión, aun en cantidades mínimas, de un preparado que contenga paraquat o diquat es motivo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento puede ser exitoso en dependencia de la precocidad con que se actúe y con la agresividad que se aplique; es importante conocer que este tipo de intoxicación no es sinónimo de muerte, aunque sí se reconoce y se afirma la alta mortalidad que posee.

El lavado gástrico se practica rápidamente, con precaución por la presencia de úlceras orofaríngeas, esofágicas o gástricas. Es vital para la mejoría evitar que el tóxico continúe absorbiéndose y se debe intentar aunque hayan transcurrido varias horas de la ingestión oral; para esto se utilizan dos sustancias: la tierra de Fuller y el carbón activado. De la primera se administran 60 g disueltos en 200 mL de agua por vía oral cada 2 h durante un máximo de dos días; después de cada dosis son recomendables los laxantes si no hay diarreas; si no se dispone de tierra de Fuller, se debe usar carbón activado (50 g como dosis inicial y luego 30 g cada 2 h o 1 g/kg cada 4 h).

Algunos autores han aconsejado el lavado intestinal total mediante la solución evacuante Bohn (2 L/h hasta que salga limpio por el ano) por sonda nasogástrica; su utilidad está en discusión y presenta el riesgo de favorecer el edema agudo del pulmón en una intoxicación grave.

Se han empleado diferentes medidas terapéuticas, como la vitamina E y el ácido ascórbico como antioxidantes, ambas con resultados contradictorios. El selenio es un cofactor de la enzima glutatión peroxidasa y su déficit en ratas incrementa la susceptibilidad al paraquat, sin embargo, no existen estudios clínicos que recomienden su uso.

Otras sustancias como el D-propranolol, superóxido y clofibrate dismutasa no han demostrado su eficacia. Recientemente se preconizó la administración de una asociación de ciclofosfamida-dexametasona, en la dosis de 5 mg/kg/día de ciclofosfamida y 24 mg/día de dexametasona, durante 14 días. Algunos autores han reportado supervivencia del 72 % con este esquema terapéutico.

La hemoperfusión, principalmente dentro de las 10 primeras horas, tiene cierta utilidad, así como la hemodiálisis, aunque para algunos su eficiencia también es dudosa.

Para inhibir la proliferación de profibroblastos, que dan origen a la fibrosis pulmonar, se ha utilizado en algunos casos la radioterapia, principalmente de un solo pulmón para evitar un incremento de la neumonitis. También se ha propuesto el trasplante de pulmón y en el momento actual están en investigación anticuerpos (fab) antiparaquat.

Las únicas medidas aceptadas de manera universal como eficaces son la disminución de la absorción del tóxico con carbón activado o la tierra de Fuller; una vez absorbido este, el tratamiento es de soporte y de vigilancia intensiva, aunque no hay que descartar las otras medidas propuestas. Se deben vigilar durante días a los pacientes que sobrevivan, pues suelen aparecer complicaciones tardías.

Se trabaja fundamentalmente en la profilaxis, con formulaciones de paraquat que dificultan su ingestión y absorción con la adición de eméticos; quizás sea en el campo de la prevención donde es posible hacer más para disminuir la elevada mortalidad de este tóxico.

122

Intoxicación por sicofármacos

Los sicofármacos son sustancias que se utilizan con fines terapéuticos para modificar reacciones síquicas. Se emplean para tratar la ansiedad, la depresión, estados sicóticos severos y en el tratamiento del insomnio y las convulsiones.

Entre los sicofármacos, los sedantes e hipnóticos son los causantes de la mayoría de las intoxicaciones provocadas por estos. Las benzodiazepinas, los barbitúricos y el meprobamato, por ser los más utilizados, constituyen causa frecuente de intoxicación intencional o accidental.

En altas dosis deprimen el sistema nervioso y las funciones respiratoria y circulatoria, lo que puede llevar a la muerte en dependencia de la cantidad ingerida, la tolerancia del paciente al fármaco y la asociación con otras sustancias depresoras del sistema nervioso como el alcohol.

El estado de coma prolongado facilita, además, la aparición de la bronconeumonía aspirativa, úlceras por decúbito y otras complicaciones debidas a la postración.

Clasificación de los sicofármacos de uso más frecuente

1. Neurolépticos o antipsicóticos:
   a) Derivados de las fenotiacinas:
      – Clorpromazina.
      – Levomepromazina.
      – Trifluoperazina.
      – Tioridazina.
   b) Derivados de la butirofenonas:
      – Haloperidol.
      – Triperidol.
2. Tranquilizantes o ansiolíticos:
   a) Clorodiazepóxido.
   b) Meprobamato.
   c) Benactizina.
3. Hipnóticos:
   a) No barbitúricos:
      – Glutetimida.
      – Hidrato de cloral.
      – Paraldehído.
      – Bromuros.
   b) Barbitúricos:
      – Fenobarbital.
      – Amobarbital.
      – Secobarbital.
4. Anticonvulsivantes:
   a) Fenobarbital.
   b) Difenilhidantoína.
   c) Primidona.
   d) Trimetadiona.
   e) Carbamazepina.
5. Sicoestimulantes:
   a) Anfetamina.
   b) Metilfenidato.
6. Antidepresivos:
   a) Imipramina.
   b) Amitriptilina

Barbitúricos

La intoxicación por barbitúricos se observa todavía en la práctica clínica y puede ser causa de muerte. A principios de 1970 la sobredosis de barbitúricos fue la principal causa de muerte provocada por fármacos. Posteriormente, la aparición de benzodiazepinas más eficaces y seguras como sedantes, desplazó a los barbitúricos del primer lugar en el orden de frecuencia de las intoxicaciones, pero aún se continúan presentando.

Los barbitúricos se clasifican según su modo de acción en: ultracorta, 0,3 h (tiopental, metohexital y tiamilal); corta, 3 h (pentobarbital, ciclobarbital y secobarbital); media, 3 h a 6 h (butabarbital, amobarbital y aprobarbital), y prolongada, 6 h a 12 h (barbital, mefobarbital y fenobarbital). Este último, por ser utilizado frecuentemente como anticonvulsivo e hipnótico, es el que más envenenamientos intencionales o accidentales provoca en Cuba.

Los de acción corta y media se usan como hipnosedantes; los ultracortos, como anestésicos, y los de acción prolongada, como anticonvulsivantes, fundamentalmente.

La rapidez de acción está asociada a una mayor liposolubilidad e implica un predominio de metabolización hepática. Todos estos, con excepción de los de acción ultracorta, se absorben con rapidez en el tracto digestivo. Los de acción corta se metabolizan en el hígado y los de acción prolongada se eliminan en mayor proporción por vía renal.

Las dosis letales son variables: 1 g en el caso del tiopental; 2 g a 3 g, butabarbital y pentobarbital; 3 g, secobarbital; 5 g, fenobarbital, y 10 g, barbital. Se ha de tener en cuenta la tolerancia, ya que posibilita que dosis tóxicas tengan poca traducción clínica en algunos casos.

Factores predisponentes y agravantes

Diferentes factores condicionan la severidad del envenenamiento por barbitúricos y entre estos están el tipo de fármaco, la dosis, la tolerancia del paciente, la edad y el estado de salud

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

previo. Los barbitúricos de acción corta provocan por lo común situaciones de *shock* y fallo respiratorio, dada su gran liposolubilidad y más facilidad para distribuirse en el cerebro.

El envenenamiento en edades extremas de la vida comporta un peor pronóstico, al igual que la enfermedad hepática o renal concomitante, ya que estos órganos constituyen la vía de excreción de estas drogas. La diabetes mellitus, el embarazo, el alcoholismo, la desnutrición y las enfermedades crónicas asociadas, también agravan el pronóstico.

Fisiopatología

El envenenamiento por barbitúricos ocurre en su mayoría por ingestión con ánimo suicida, aunque la causa accidental a veces sucede en niños. El envenenamiento criminal prácticamente no existe en Cuba. La ingestión del fármaco no provoca irritación local en el segmento digestivo superior y se absorbe en su totalidad, absorción que es máxima cuando el estómago está vacío o si se ha ingerido una dieta rica en grasas, que aumentan la solubilidad del barbitúrico.

Los barbitúricos deprimen la motilidad intestinal y, por tanto, se alarga el tiempo de absorción de la dosis ingerida. Una vez absorbidos, se distribuyen uniformemente por los tejidos, en especial el sistema nervioso, y deprimen la función cerebral de manera progresiva, lo que provoca coma profundo e incluso la muerte.

El mecanismo de acción de los barbitúricos no es completamente conocido. Se cree que actúan por estimulación del sistema inhibidor sináptico ácido gamma amino butírico, lo que impide la neurotransmisión en el sistema nervioso central. Su acción sedativa e hipnótica puede obedecer a una inhibición de la neuroconducción a nivel de la sustancia reticular ascendente, de lo que resulta una disminución de los impulsos que alcanzan la corteza cerebral.

Los barbitúricos se metabolizan de forma lenta, son conjugados en el hígado y se excretan por el riñón. El fenobarbital tiene la característica de ser menos liposoluble y no es metabolizado tan extensamente. Casi el 25 % se excreta sin cambios por la orina. Estas propiedades se tienen en cuenta al valorar los métodos de tratamiento que deban utilizarse en el tratamiento del envenenamiento por estos productos.

Cuadro clínico

Después de la ingestión de una dosis tóxica de barbitúricos, es común que se presente un periodo inicial que se caracteriza por trastornos de la conducta, tales como euforia, agitación, locuacidad, incoherencias, alucinaciones, marcha de ebrio, entre otros. Este periodo va seguido de inconsciencia progresiva, que oscila desde un paciente dormido, capaz de ser despertado, hasta uno comatoso con reflejos abolidos, depresión respiratoria con cianosis o fallo circulatorio y *shock*. Las pupilas son normales, mióticas o midriáticas y con escasa respuesta a la luz.

El mayor riesgo de muerte obedece a la depresión de la respiración, que causa hipoventilación alveolar. No es rara la depresión de la función del miocardio, que junto a la dilatación vascular periférica y disminución del retorno venoso, provocan hipotensión arterial y *shock*.

El coma progresivo con pérdida del reflejo faríngeo y laringotraqueal, predispone a la broncoaspiración y bronconeumonía. Esto, junto a complicaciones por el decúbito que en ocasiones se presenta, explica el riesgo elevado de muerte si no se realizan acciones médicas emergentes. La hipotermia solo está presente en las formas más graves.

Según el grado de afectación de la conciencia y los signos vitales, se clasifican a las víctimas en cinco grupos o etapas:

- Etapa 0: estuporoso, pero responde a la orden verbal.
- Etapa 1: responde a estímulos dolorosos, pero no al verbal.
- Etapa 2: no responde a estímulos, pero conserva los reflejos y los signos vitales son estables.
- Etapa 3: no responde a estímulos, está arrefléxico, pero conserva los signos vitales estables.
- Etapa 4: no responde a estímulos, está arrefléxico y sus signos vitales están inestables.

El *shock* de la etapa 4 resulta de la depresión medular que induce el fármaco y es indicio de muerte inminente si no se procede en forma enérgica.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del coma barbitúrico se plantea sobre la base de antecedentes de tendencia suicida en el paciente, trastornos sicológicos o siquiátricos, hallazgos de restos o envase del fármaco. Deben excluirse otras causas de coma, principalmente metabólicas como cetoacidosis diabética, coma hepático y urémico. Todos los estados de coma, sean de causa neurológica, infecciosos, traumáticos, tumorales o cerebrovasculares, se incluyen entre los diagnósticos diferenciales.

La demostración del barbitúrico en muestras enviadas al laboratorio de toxicología (contenido gástrico, sangre y orina), resulta de gran ayuda para esclarecer el diagnóstico. Debe recordarse que son frecuentes las asociaciones de dosis tóxicas de barbitúricos con otros sicofármacos y el alcohol.

Evolución

En las formas leves el paciente evoluciona hacia la curación, aun de forma espontánea. También es favorable la evolución cuando se aplica un tratamiento oportuno y bien dirigido. Poco a poco aparecen los reflejos (primero el corneal), luego se manifiesta la sensibilidad al dolor y lentamente se va recuperando la conciencia, previo estado transitorio de excitación. A veces persisten durante varios días trastornos de la ideación y la palabra.

La restitución total sin secuelas es lo habitual, excepto en los casos que hayan sufrido daño cerebral secundario a hipoxia o en los que se presenten complicaciones como bronconeumonías, úlceras por presión y otras inducidas por el estado de coma.

Pronóstico

El pronóstico depende de la dosis, la edad y el estado de salud del paciente, y la aplicación rápida y oportuna de medidas de soporte vital y métodos depuradores del tóxico, con lo que la mortalidad se reduce ostensiblemente. En la actualidad, esta es menor del 2 % en la mayoría de las series publicadas referentes a casos hospitalizados por sobredosis de barbitúricos, lo que obedece a la aplicación inicial de medidas de soporte vital, métodos depuradores y cuidados generales.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por barbitúricos se fundamenta en la prevención, aplicación de medidas de soporte vital, depuración del tóxico, uso de medidas generales y tratamiento de las complicaciones.

La prevención se logra con el adecuado tratamiento y control sobre el uso de estos medicamentos. Las medidas incluyen la venta por receta médica, dosificación adecuada y mantenimiento de los medicamentos fuera del alcance de los niños, pacientes siquiátricos y ancianos con discapacidad. La utilización de medidas de soporte vital se basa en la experiencia escandinava de Clemmensen y Nilsson, que redujo la letalidad de intoxicaciones de este tipo mediante el uso oportuno de estas medidas. La pronta utilización del ABC de reanimación, que se refiere a la permeabilización de la vía aérea y al apoyo de la ventilación, oxigenación

y circulación, garantiza la supervivencia del paciente mientras se utilizan los métodos depuradores del tóxico y se corrige la hipotermia que pueda existir.

Las medidas de vaciado gástrico y la administración de carbón activado de forma repetida durante las primeras 24 h, asociado a un catártico, están indicadas (ver "Capítulo 120. Intoxicaciones exógenas") si la vía digestiva es la puerta de entrada. Por la capacidad que tienen los barbitúricos de enlentecer el tubo digestivo, las técnicas mencionadas pueden indicarse dentro de las primeras 6 h a 8 h de la ingestión del tóxico. Por lo general, con las medidas descritas se tratan con éxito más del 95 % de estas intoxicaciones. La gravedad de la intoxicación (criterio clínico) corroborada por la barbituremia (criterio analítico) permite seguir una técnica depurativa. La diuresis forzada alcalina está indicada si el barbitúrico es de acción prolongada y los valores plasmáticos de fenobarbital son superiores a 75 mg/dL (ver "Capítulo 120. Intoxicaciones exógenas"). La hemodiálisis también se emplea si el tóxico es barbital o fenobarbital (hidrosolubles y poco unidos a las proteínas plasmáticas) con valores plasmáticos superiores a 100 mg/dL. Los de acción ultracorta, corta y media por lo común son tributarios de una hemoperfusión, habitualmente si la concentración plasmática supera los 50 mg/dL.

Benzodiazepinas

Las intoxicaciones agudas por benzodiazepinas son provocadas por este grupo de tranquilizantes: bromazepam, camazepam, clobazán, cloracepato diposático, clordiazepóxido, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, ketazolán, nitrazepam, pinazepam, quecepam, alprazolán, bentazepam, brotizolán, clotiacepam, loprazolán, lorazepam, lometazepam, midazolán, oxazepam, triazolán, entre otros, o por sustancias sin estructura benzodiazepínica: zopiclona y zolpidén, pero que farmacológicamente se comportan como estas. Su empleo es muy frecuente como intento de suicidio y su vía de administración principal es la oral; desde el punto de vista epidemiológico quizás sea la intoxicación más común en la práctica diaria.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las neurológicas, pues provoca depresión del sistema nervioso central con toma de la conciencia; inicialmente el paciente presenta estupor y ligera ataxia en dependencia de la dosis ingerida y luego evoluciona hacia el coma profundo.

El inicio y la duración del cuadro clínico depende del tipo de benzodiazepina ingerida, aunque en la mayoría de los casos los síntomas aparecen a los 15 min o 45 min de la ingestión. Cuando esta es única (una benzodiazepina no mezclada con otro producto), es difícil que el coma sea muy profundo al inicio, pues incluso el paciente llega a despertarse para entrar rápidamente en coma de nuevo, donde aparece hipotonía, sin embargo, cuando la intoxicación está asociada a otra medicación (antidepresivos, entre otros) o alcohol, hecho muy común, entonces se alcanza con facilidad el coma profundo, con insuficiencia respiratoria aguda, hipotensión e hipotermia. Como consecuencia del coma prolongado y del contacto de la piel con superficies más o menos duras, es posible observar en algunas personas ampollas o vesículas cutáneas o un síndrome vesiculoampolloso.

Como complicación está la neumonía por aspiración.

La mortalidad es muy baja (inferior al 0,1 %) y los casos de mayor gravedad ocurren en las intoxicaciones por triazolán, alprazolán, midalozán y temazepam.

Tratamiento

La emesis, el lavado gástrico y el carbón activado deben ser utilizados para disminuir la absorción del tóxico.

Las medidas de sostén vital deben ser aplicadas precozmente, pues reducen la letalidad; estas incluyen la permeabilización correcta de la vía aérea mediante intubación endotraqueal, aspiración de secreciones, adecuada oxigenación y apoyo de la ventilación y circulación.

Actualmente se preconiza el uso de la imidabenzodiazepina (flumazenil o anexate) como antagonista competitivo de las benzodiazepinas a nivel de sus receptores en el sistema nervioso central. El flumazenil bloquea los receptores de las benzodiazepinas en las células del sistema nervioso central, de manera que estas son incapaces de efectuar su acción tóxica. De esta forma, los efectos hipnóticos y sedativos de las benzodiazepinas son con rapidez revertidos después de administrado el flumazenil por vía intravenosa; sin embargo, los efectos residuales pueden reaparecer unas horas después, ya que la vida media de este antagonista es de aproximadamente 1 h. Se necesitan, por tanto, dosis repetitivas en la mayoría de los casos.

La excreción del fármaco se prolonga en los que padecen de insuficiencia hepática, lo que debe ser tenido en cuenta. También los pacientes dependientes de las benzodiazepinas, por uso continuado, muestran en ocasiones síntomas de supresión como convulsiones, después de administrárseles el flumazenil.

El flumazenil se presenta en ampollas de 5 mL y 10 mL que contienen 0,1 mg/mL. La dosis inicial es de 0,3 mg (3 mL) por vía intravenosa, administrada en forma rápida (en bolo), que se repite hasta un máximo de 3 mg (30 mL) si resulta necesario. En situaciones de coma profundo se prefiere mantener una infusión continua de 0,2 mg/h a 0,5 mg/h en 6 h u 8 h. Esto se logra diluyendo 25 mL del producto (2,5 mg) en 250 mL de solución de dextrosa al 5 %, a un ritmo de infusión de 20 mL/h (0,2 mg/h) mediante el uso de una bomba de infusión. De no disponerse de bomba de infusión, se utiliza un microgotero de 20 microgotas/min o en su defecto 6 gotas/min en un gotero habitual (una gota normal equivale a tres microgotas en un microgotero).

Las reacciones adversas que aparecen con su empleo son náuseas, vómitos, ansiedad, palpitaciones, mareos bruscos, miedo, eritema facial, inducción de convulsiones, en pacientes que también han ingerido sobredosis de antidepresivos tricíclicos, carbamazepina, cocaína y síndromes de abstinencia, principalmente en los epilépticos tratados de forma crónica con benzodiazepinas.

Meprobamato

El meprobamato es un sicofármaco que tiene además propiedades miorrelajantes. La intoxicación por su uso es poco frecuente, aunque se ve en asociación con barbitúricos, alcohol o benzodiazepinas en intento de suicidio. Se consideran letales dosis superiores a 12 g con niveles plasmáticos que superan los 100 mg/dL.

Cuadro clínico

El cuadro clínico resultante de la ingestión de dosis tóxicas es un estado de coma profundo, que se puede acompañar de caída de la presión arterial debido a la disminución de las resistencias vasculares periféricas. Existe, además, la posibilidad de que se presente edema agudo del pulmón, principalmente si se utiliza incorrectamente la diuresis forzada. Debe recordarse que este tipo de fármaco es capaz de formar concreciones a nivel del estómago (*rock drug*), por lo que las medidas de vaciamiento gástrico son de mucha importancia, principalmente en lo que respecta al lavado gástrico que obviamente debe ser amplio para tratar de disolver las posibles concreciones ya establecidas.

Tratamiento

La conducta terapéutica en estos casos se basa en los principios de sostén de las funciones vitales, el tratamiento específico y

en el resto de las medidas que aparecen en el tratamiento general de las intoxicaciones. Por su efecto depresor del sistema nervioso central es necesario garantizar una adecuada ventilación, y si fuese necesario, utilizar técnicas de ventilación mecánica artificial, principalmente el mantenimiento de los indicadores hemodinámicos con adecuado aporte de volumen o la administración de aminas presoras. El estado de coma suele tener fluctuaciones, con mejoría del nivel de conciencia y una posterior profundización, debido a una nueva absorción del tóxico por la presencia de las concreciones de este en el estómago.

Antidepresivos

Los antidepresivos son en Cuba, después de las benzodiazepinas, la causa más frecuente de intoxicación medicamentosa voluntaria en el adulto; su amplia difusión ha determinado que sean fácilmente utilizados en los intentos de suicidio.

Se clasifican en:

- Tricíclicos o de primera generación (son los más tóxicos): imipramina, desipramina, amitriptilina, protriptilina, nortriptilina, trimipramina y doxepina.
- Tetracíclicos o de segunda generación: maprotilina, mianserina y mirtacipina.
- Bicíclicos o de segunda generación: viloxacina, cimeldina y trazodona.

Existen ya los de tercera generación o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, zimelidina, citalopram y paroxetina). Son antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos de la acetilcolina y también de los receptores histamínicos H_1 y H_2. Ingestiones de 10 mg/kg a 20 mg/kg son tóxicas, y se consideran graves las de 20 mg/kg a 40 mg/kg.

Provocan una acción sistémica anticolinérgica: midriasis, visión borrosa, sequedad de las mucosas, taquicardia, constipación, retención urinaria, temblores y arritmias, a veces graves. En dosis muy elevadas causan disartria, hiperreflexia, rigidez extrapiramidal, mioclonias, ataxia, coma, depresión respiratoria, hiporreflexia osteotendinosa y convulsiones. Si no están asociados a otros sicofármacos, el coma dura menos de 8 h. El cuadro clínico neurológico adquiere cierta tipicidad, pues el coma mantiene reflejos plantares y están ausentes otros reflejos dependientes del tronco cerebral. Puede concomitar con hipotermia, hipoxia, depresión respiratoria, acidosis metabólica e hipocaliemia.

Las arritmias y alteraciones electrocardiográficas son frecuentes (50 % a 80 %) y determinantes de gravedad. Por lo general ocurren dentro de las 12 h posteriores a la ingestión, e incluso se han descrito arritmias graves varios días después. La existencia de acidosis causa una mayor fracción libre de la droga no unida a las proteínas plasmáticas, lo que incrementa la toxicidad. No está aclarado si la génesis de las arritmias es la acción anticolinérgica o si existe también un efecto tóxico miocárdico. Son auriculares, nodales y ventriculares; también ocurren alargamiento del PR, QRS y QT, bloqueos de rama y auriculo-ventriculares y depresión de la onda T en el electrocardiograma. Una duración del QRS superior a 0,10 s se correlaciona con una mayor producción de arritmias cardiacas y convulsiones. La determinación plasmática del tóxico corrobora el diagnóstico, pero sin que necesariamente las cifras obtenidas guarden una relación directa con los cambios electrocardiográficos ni influyan en el tratamiento; aunque algunos han señalado que un complejo QRS mayor que 0,10 s se correlaciona de forma aproximada con valores superiores a 1 000 mg/mL.

Los antidepresivos de segunda generación, con excepción de la maprolitina, así como los inhibidores de la recaptación de serotonina, son los menos tóxicos; estos apenas ocasionan alteraciones del ritmo cardiaco, solo provocan cierto grado de sedación y es poco frecuente la aparición de convulsiones o hipotensión.

Tratamiento

Las bases del tratamiento de la intoxicación por antidepresivos tricíclicos y por maprolitina son:

- Ingresar a toda persona, con síntomas o sin estos, que refiera haber ingerido 10 mg/kg.
- Canalizar una vena, hacer el examen físico, realizar un electrocardiograma e indicar estudios complementarios.
- Aunque el paciente esté asintomático, se le debe hacer un lavado gástrico, pues tiene utilidad aunque hayan transcurrido 12 h debido a la acción anticolinérgica (disminución del peristaltismo) de este tóxico. Se dejan en el estómago 50 g de carbón activado luego que el líquido del lavado sea claro (recordar que en Cuba el fármaco está cubierto con una capa azul que tiñe el agua de color azulado). Se puede continuar con carbón activado a la dosis de 25 g cada 2 h, durante 20 h, y administrar catárticos en las quinta y décima dosis (30 g de sulfato de magnesio) para contrarrestar la entrada del tóxico en la circulación enterohepática.
- Bicarbonato de sodio, que por un mecanismo no muy bien aclarado mejora las manifestaciones clínicas como las arritmias, convulsiones e hipotensión. La dosis de ataque es de 1 mg/kg a 2 mg/kg, por vía intravenosa; luego se administra de forma continua para mantener el pH entre 7,50 y 7,55. El empleo de bicarbonato se debe realizar aunque no exista acidosis metabólica; el objetivo de mantener el pH sanguíneo entre 7,50 y 7,55 durante 24 h es lograr que los tricíclicos se separen de los canales del sodio y ceda la sintomatología. El resto de la hidratación se realiza con suero glucosalino de forma simultánea a la administración de bicarbonato.
- El flumacenilo está contraindicado, pues es capaz de desencadenar agitación, convulsiones o arritmias.
- Se utilizan benzodiazepinas para la agitación y no los neurolépticos, pues en ocasiones empeoran las arritmias por su efecto anticolinérgico.
- La hipotensión se trata con la administración de líquidos.
- Las convulsiones se tratan con diazepam o fenobarbital, no se aconseja utilizar fenitoína, pues esta incrementa la cardiotoxicidad.
- Las arritmias se combaten con la administración de bicarbonato, si persisten, se utilizan otros antiarrítmicos del tipo de la lidocaína o bretilio. Está contraindicado el uso de quinidina, procainamida, disopiramida, flecainamida, encainida y propafenona. También se ha demostrado que el empleo de propranolol y verapamilo puede ser peligroso.
- El paciente, antes de su egreso, debe permanecer al menos 24 h a 48 h sin arritmias, ya que se han reportado recurrencias entre tres y cinco días después de la intoxicación aguda. En todos los paros cardiorrespiratorios provocados por sobredosis de antidepresivos tricíclicos, las técnicas de reanimación cardiopulmonar se deben prolongar durante 2 h, pues se han descrito reanimaciones en intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos tras 2 h o 3 h de masaje cardiaco externo.

PROHIBIDA SU VENTA

123

Intoxicación por paracetamol

El paracetamol o acetaminofén es un fármaco utilizado como analgésico y antipirético, y su uso es cada vez mayor como automedicación. La intoxicación aguda por paracetamol se observa tras la ingestión masiva con carácter voluntario o por sobredosificación en pacientes alcohólicos, hepatópatas y desnutridos, que lo ingieren de forma crónica. En el adulto ocurre con dosis superiores a los 10 g/día o 7,5 g/día si el paciente tiene alguna hepatopatía, es un crónico, un alcohólico, su administración concomita con la del fenobarbital o es un mal nutrido. En todos estos casos hay una afectación del sistema microsomal hepático.

Fisiopatología

El paracetamol en dosis terapéutica es transformado en el hígado mediante su conjugación en metabolitos atóxicos, solo una pequeña parte resulta oxidada por el citocromo P-450, que luego de diferentes transformaciones se convierte finalmente en ácido mercaptúrico, que es inocuo, sin embargo, en casos de intoxicación aguda ocurre una disminución del glutatión hepático, lo que representa una merma de la capacidad antioxidante y causa lesión hística, tanto en el hígado como en ocasiones en el riñón.

Manifestaciones clínicas

- Estadio inicial (0 h a 24 h posingestión): el paciente está asintomático o presenta de forma leve náuseas, vómitos, anorexia y malestar abdominal.
- Estadio de 24 h a 36 h posingestión: puede continuar la ausencia de síntomas o aparecer, si no lo han hecho, náuseas y vómitos; es frecuente la presentación de un dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, signo precoz de lesión hepática grave. Conjuntamente con este dolor suele haber aumento de la bilirrubina indirecta y una prolongación del tiempo de protrombina.
- Estadio de 36 h a 72 h posingestión: comienzan las manifestaciones clínicas, que dependen de la necrosis hepática (aumento espectacular de las transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) y ocasionalmente del fallo renal.
- Estadio de 72 h a 120 h posingestión: hay ictericia marcada, dolor en el hipocondrio derecho, sangramientos, alteraciones sensoriales, encefalopatía hepática, síndrome hepatorrenal y coma. La hipoglucemia es un signo de mal pronóstico.

El paciente fallece por lo general a los seis u ocho días en coma hepático, acidosis metabólica o insuficiencia renal aguda. Sin embargo, hay que señalar que la necrosis hepática no se provoca en todos los pacientes que tienen valores supuestamente tóxicos, pues en alrededor del 20 % de los casos no ocurre; esta ausencia de toxicidad se ha explicado por los posibles cambios en la capacidad enzimática del citocromo P-450, que proporcionan la edad, la dieta o la ingestión concomitante de otros medicamentos capaces de proporcionar cierta hepatoprotección.

El riesgo de hepatotoxicidad está en función de los valores plasmáticos del tóxico y se estima de acuerdo con tablas, como las de Rumack Mathews, donde a través de los niveles plasmáticos de paracetamol y las horas transcurridas posingestión, se puede sugerir la administración del antídoto para evitar la necrosis hepática.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración del antídoto (N-acetilcisteína), que se realiza según los valores plasmáticos de paracetamol y el tiempo transcurrido posingestión, sin embargo, se acepta que en ausencia de estos datos se aplique N-acetilcisteína a todo paciente del que se tenga certeza que haya ingerido más de 140 mg/kg (más de 7,5 g en el adulto). Este tratamiento es más eficaz cuando se comienza dentro de las primeras 8 h o 10 h y pierde su eficacia pasadas 16 h posingestión.

El lavado gástrico y el carbón activado en dosis única son útiles y al parecer este último interfiere poco con el uso oral del antídoto.

El antídoto se administra por dos vías: oral y intravenosa. La primera de estas tiene la desventaja de que suele provocar vómitos, y la vía intravenosa tiene el riesgo, aunque muy escaso, de manifestaciones alérgicas. Para cualquiera de las dos vías se utilizan ámpulas de acetilcisteína (fluimucil-antídoto al 20 %) de 10 mL. Para el empleo oral se prepara una solución al 5 % que se administra por sonda nasogástrica por su mal sabor y para evitar vómitos. Las dosis son:

- Vía oral: dosis de ataque, 140 mg/kg; de mantenimiento, 70 mg/kg cada 4 h, por tres días.
- Vía intravenosa: los viales se disuelven en suero de dextrosa al 5 %, y se administran: dosis inicial: 150 mg/kg en 250 mL de suero de dextrosa al 5 %, que deben pasarse en 15 min. Se continúa entonces con 50 mg/kg en 500 mL de suero de dextrosa al 5 % administrado en 4 h, y luego 100 mg/kg en 1 000 mL de suero de dextrosa al 5 % en 16 h.

El resto del tratamiento es sintomático y en los pacientes en que se prolongue el tiempo de protrombina, se debe administrar vitamina K y plasma fresco.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

124

Intoxicación aguda por drogas de abuso

Resulta algo difícil conceptuar el término *droga de abuso*, pues en teoría cualquier sustancia puede considerarse como tal si se abusa de esta. Se define de esta forma a toda sustancia empleada con propósitos no médicos, capaz de provocar una modificación en la conducta de la persona. En terminología médica también se utilizan los términos de toxicomanía, farmacodependencia, drogadependencia (drogadicción), entre otros.

Clasificación de las drogas de abuso

Existen varias clasificaciones, pero en toxicología clínica la que más interés tiene es:

- Depresores del sistema nervioso central:
  - Hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, entre otros).
  - Hipnoanalgésicos (opiáceos y derivados).
  - Disolventes por inhalación (tolueno, hexano, acetona, acetato de etilo, tetracloroetileno, gasolina, entre otros).
- Estimulantes del sistema nervioso central:
  - Anestésicos locales (cocaína).
  - Aminas despertadoras (LSD-25, psilocibina, entre otras.).
  - Aminas simpaticomiméticas (MDA, mezcalina, entre otras).
  - Derivados de la isoquinolina (peyotina).
  - Derivados anticolinérgicos (fenciclidina).
  - Varios (cannabis, ketamina, entre otros).

Solo se describen las intoxicaciones agudas con trascendencia en las urgencias médicas, centrados fundamentalmente en sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento del accidente agudo.

Opiáceos y derivados

La drogadependencia emanada del consumo de derivados opioides (heroína principalmente) se incrementó alrededor de 1980, y pasó de los grandes grupos urbanos a la mayoría de las poblaciones de la geografía mundial. A partir de ese momento el consumo ha disminuido, por temor al sida, pero ha persistido su letalidad.

La intoxicación aguda, a veces accidental por opiáceos, no solo ocurre por heroína, sino que puede ser inducida por cualquier derivado natural, semisintético o sintético del opio (morfina, meperidina, pentazocina, entre otros), o por opiodes (codeína, reasec, entre otros), empleados todos como antidiarreicos, antitusígenos o analgésicos. Los principales opiáceos son:

- Derivados del opio: codeína y morfina.
- Semisintéticos: heroína, hidromorfona, oxicodona y oximorfona.
- Sintéticos: alfaprodina, anileridina, buprenorfina, butarfanol, fentanil, dextrometorfano, difenoxilato, levorfanol, loperamida, meperidina, metadona, nalbufina, pentazocina y propoxifeno.

Los intentos de suicidio por opiáceos son poco frecuentes y se han dado fundamentalmente en personal de la medicina que sustrae estos tipos de medicamentos. Se han descrito sobredosis en niños que ingieren de forma accidental grandes cantidades de analgésicos que contienen codeína, dextropropoxifeno, antidiarreicos y antitusígenos.

Sintomatología

Aunque en Cuba no es frecuente, en otras latitudes la intoxicación aguda por heroína debe sospecharse ante cualquier persona joven que presente esta tríada: miosis, depresión respiratoria y estupor o coma. Los estigmas cutáneos de adicción a drogas por vía parenteral (venopunción) son signos que fallan en algunos pacientes; bien porque estén bajo tatuajes, se hayan empleado venas del pie o del pene, o se administre la droga por vía inhalatoria o por inyección sublingual.

En el examen físico se destaca la disminución de la frecuencia respiratoria y en algunos casos la presencia de apnea. Es posible que aparezca cianosis. Existe reducción de la conciencia que en ocasiones llega al coma, en el que, a diferencia de otros comas por depresores del sistema nervioso central, el paciente despierta ante órdenes verbales, pero debido a la acción analgésica de los opiáceos, lo hace difícilmente ante los estímulos dolorosos.

En más del 90 % de los casos se observa miosis bilateral intensa. Solo existe otra causa de pupilas puntiformes y es en la hemorragia protuberancial; pero este signo no aparece si el opiáceo fue la meperidina, o si los compañeros drogadictos lo tratan de despertar inyectándole anfetamina, cocaína u otra medida casera. Cuando la depresión del sistema nervioso central origina anoxia cerebral e hipotermia, entonces ocurre midriasis, que es un signo de muy mal pronóstico.

La complicación más frecuente es el edema agudo del pulmón no cardiogénico, aunque no son raras las convulsiones, ya que la mayoría de los opiáceos disminuyen el umbral convulsivo y ocurren principalmente con sobredosis de morfina, meperidina y dextropropoxifeno. Otros síntomas son hipotensión, bradicardia, hipotermia y arritmias.

El diagnóstico fundamentalmente es clínico, aunque el paciente o sus compañeros suelen confesar. Su detección cualitativa

en orina es sencilla (EMITst o Adx). Si existe duda, se realiza el estudio en orina hasta las 24 h. Después no se detecta.

Tratamiento

Las bases del tratamiento son el empleo de la naloxona y el soporte respiratorio y hemodinámico. El lavado gástrico y el carbón activado se usan en casos de sobredosis ingeridas de medicamentos opiáceos. El antagonista competitivo es la naloxona. Su dosis es de 0,4 mg (un ámpula) por vía intravenosa. Si no hay mejoría de la respiración, no hay respuesta a los estímulos o continúa la miosis, se repite la misma dosis cada 2 min o 3 min mientras sea necesario. No hay que temer a la intoxicación por este antídoto, salvo por la presencia de vómitos. Se ha llegado hasta dosis de 75 mg (187 ámpulas); sin embargo, si con 10 mg no hay respuesta, es mejor pensar en otro diagnóstico. Si no se logra canalizar una vena, se debe administrar por vía intramuscular, subcutánea e incluso intratraqueal, aunque su eficacia es menor.

Cuando revierte el cuadro, si este fue intenso, es necesario seguir administrando dosis de mantenimiento para que no se repita la depresión respiratoria, ya que la vida media de la naloxona es muy corta, mientras que la de algunos opiáceos es larga, por lo que los síntomas pueden reaparecer. La dosis de mantenimiento se emplea de dos formas: 0,4 mg cada 2 h o bien 1,6 mg disueltos en suero de glucosa administrados en 8 h.

Es importante señalar que si son adictos a dosis altas de heroína y la reversión del cuadro ocurre muy rápido, en algunos casos aparece un síndrome de abstinencia. El resto de las medidas son el soporte vital, así como el tratamiento de las complicaciones (edema agudo del pulmón, convulsiones, arritmias, entre otras), por lo que deben vigilarse en una unidad de cuidados intensivos.

Cocaína

La cocaína es el alcaloide fundamental que se extrae de las hojas de la planta de *coca (Erythroxylon coca*). De esta se hacen distintos preparados (hojas, pasta de coca, clorhidrato de cocaína y cocaína base). Fue utilizado alguna vez como anestésico general en medicina. Las formas más empleadas en los consumidores son:

– Clorhidrato de cocaína: es la sal que se vende en las calles de países consumidores, con un grado de pureza extraordinariamente variable (entre el 15 % y 90 %). El resto de su composición es difícil de precisar, pues contienen talco, lactosa, cafeína, anfetamina, lidocaína, entre otros. La forma habitual de consumirla es por vía intranasal (esnifar una raya), aunque se absorbe bien por otras mucosas si se extiende en ellas (glande, vagina, sublingual, encía, recto, entre otras). También se administra por vía parenteral.
– Cocaína base: también conocida como base libre, cocaína alcaloide, crack y rock. Esta forma se obtiene mezclando clorhidrato de cocaína con una solución básica, y luego se filtra el precipitado o se disuelve con éter y se le deja evaporar, con lo que se forman unos pequeños cristales (rock). Su forma de consumo consiste en fumarla directamente en canutillo o pipa.

Cuando la base libre se fuma, ocurren unos efectos similares a los conseguidos con la administración de cocaína intravenosa. Su acción euforizante dura unos 20 min, pero es intensísima, mientras que la cocaína "esnifada" dura varias horas, pero con un efecto euforizante menor. Los *free base kits* contienen benceno, éter o gasolina, que actúan como solventes extractores de la forma alcaloide. La cocaína extraída se calienta hasta conseguir un estado gaseoso y se inhala. El *crack* es resistente al calor, mientras que la sal de cocaína no es estable frente a la pirólisis. Este se fuma y se absorbe por vía pulmonar con efecto rápido.

Los dos metabolitos principales de la cocaína son la benzoilecgonina y el éster metílico de ecgonina. Su metabolismo se lleva a cabo mediante las esterasas hepáticas, las seudocolinesterasas o butirilcolinesterasa y la hidrólisis no enzimática (espontánea).

Sintomatología

La cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central. Los efectos subjetivos luego de una dosis de cocaína consisten en una mayor fortaleza y capacidad de acción, claridad mental y exageración de sus virtudes, capacidades y habilidades. Se presentan, además, dilatación pupilar, respiración rápida, taquicardia, disminución de la sensación de hambre, sueño y cansancio. Lógicamente por ninguna de estas manifestaciones clínicas el paciente asiste al médico, pues son las deseadas.

Las complicaciones agudas del consumidor se han descrito después de la inhalación (la fumada), ingestión, introducción en los orificios corporales (vagina y recto), vía intranasal ("esnifada"), intravenosa, y muchas veces no dependen de las dosis, pues hay casos en que aparecen con un par de "rayas" debido a la presencia de colinesterasas anormales. La estimulación del sistema nervioso central representa el efecto farmacológico más notable de la cocaína. Esta inhibe la recaptación de aminas biógenas como la adrenalina, noradrenalina, dopamina y la serotonina. Los signos clínicos resultantes de la intoxicación son midriasis, taquicardia, hipertensión, hipertermia, sudoración y agitación sicomotora. Ocurren también convulsiones tonicoclónicas generalizadas, y la aparición de estos trastornos depende de la vía de administración y de la dosis. Fumada o administrada por vía intravenosa, estos se presentan en segundos y alcanzan el efecto pico en forma casi instantánea. Su aplicación tópica en la mucosa nasal requiere varios minutos para producir su acción y de 20 min a 30 min para lograr su pico máximo.

En el sistema cardiovascular su uso se asocia a infarto agudo del miocardio, taquiarritmias ventriculares, incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio, hipertensión arterial, aumento de la aterosclerosis y disección aórtica.

En el sistema nervioso central su empleo se relaciona con convulsiones, hemorragia intracerebral, infarto cerebral, vasculitis cerebral, síndrome de la arteria medular anterior, vasospasmo cerebral y oclusión de la arteria central de la retina. Su consumo puede asociarse además a rabdomiólisis e isquemia intestinal.

Diagnóstico

Por lo general el paciente lo confiesa, pero se sospecha en un paciente que presente arritmias cardiacas y convulsiones, sin antecedentes de convulsiones previas y, además, hipertermia e hipertensión. Las pruebas rutinarias para la determinación de cocaína en orina detectan la presencia de benzoilecgonina, capaz de permanecer en la orina hasta tres días en las personas que no consumen la cocaína de forma crónica y hasta siete días en los consumidores crónicos.

La dosis letal media de cocaína es variable. Por vía oral oscila entre 500 mg y 1 000 mg, sin embargo, existen casos en los que la muerte ha sobrevenido con una dosis tan solo de 20 mg administrada por vía intranasal, y por otro lado, los consumidores crónicos llegan a tolerar hasta 10 g diarios sin resultados negativos.

Tratamiento

El tratamiento consiste, en primer lugar, en reducir la estimulación del sistema nervioso central, ya que la mayoría de las manifestaciones clínicas son el resultado de un aumento del tono simpático. Las benzodiazepinas constituyen la base del tratamiento. La mortalidad se debe principalmente a la hipertermia, que se puede disminuir en forma notable al utilizar técnicas de

enfriamiento rápido, como baños de hielo y benzodiazepinas intravenosa (diazepam, 20 mg a 40 mg intravenosa o la dosis necesaria). El objetivo es administrar benzodiazepinas hasta que se normalicen los signos vitales. Debido a que la mayoría de los pacientes presentan hipovolemia secundaria a la hipertermia y taquipnea, el empleo intravenosa de suero salino fisiológico o Ringer lactato resulta una medida útil. Se debe evaluar con rapidez la glucemia en sangre y realizar un electrocardiograma. Los pacientes con hipertermia grave (superior a 41 ºC) deben ingresarse en una unidad de cuidados intensivos, pues con frecuencia desarrollan complicaciones como rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada y edema cerebral. El resto del tratamiento es sintomático y no deben emplearse nunca los betabloquedores (propranolol), ni los neurolépticos para la agitación (haloperidol).

Anfetaminas y drogas de diseño de tipo anfetamínico

Representan un grupo de sustancias de las que con frecuencia se hace un uso no médico, con la finalidad de obtener efectos estimulantes del sistema nervioso central. Estos productos se comportan como aminas simpaticomiméticas de acción mixta y existen distintos compuestos con esta actividad:

- Sulfato de anfetamina: esta forma es el único preparado farmacológico de uso médico, prácticamente en desuso.
- Drogas de diseño: en algunos países se fabrican de manera clandestina, aunque su grado de pureza y los contaminantes con que llegan al mercado negro son imprevisibles. Entre estas drogas están las análogas a las anfetaminas: metanfetamina o *speed*, MDA o "droga del amor", MDMA o "éxtasis", MDEA o N-etil MDA o "Eva". Cuando se utilizan la anfetamina la metanfetamina u otras análogas con fines recreacionales, su vía habitual de administración es la oral en forma de tabletas o comprimidos, aunque en ocasiones también se "esnifa" se usa por vía intravenosa (metanfetamina o *speed*). Recientemente apareció en Hawai y California una nueva forma de consumo de la metanfetamina fumada en forma de cristales (*ice*).
- Anorexígenos: existen en el mercado farmacéutico sustancias relacionadas con la anfetamina, pero con menor toxicidad: clobenzorex, dexfenfluramina, fenproporex, anfepramona, fenfluramina, entre otras; todas son medicamentos anorexígenos.
- Sicotónicos: se encuentra el metilfenidato premolina, con distintos usos médicos.

Sintomatología

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda son parecidas a las de la cocaína, pero menos intensas, aunque se han descrito muertes por intoxicación con estas sustancias como drogas de abuso. Los síntomas más frecuentes de la sobredosis son irritabilidad, alucinaciones, sicosis tóxica, hipertermia, midriasis, agitación, hipertensión, taquipnea, arritmias cardiacas de tipo extrasistólico, sudoración profusa, hiponatremia, rabdomiólisis, convulsiones y coma. La presencia de más o menos síntomas depende de la dosis, aunque a veces factores idiosincrásicos modifican la evolución clínica. Solo la fenfluramina y la dexfenfluramina difieren clínicamente, ya que provocan somnolencia que en ocasiones es intensa. El síntoma más común es la agitación, seguido de convulsiones, arritmias cardiacas e hipertermia. Se han descrito hepatitis tóxica en algunos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico no es fácil de establecer en función de la clínica o el examen físico, por el parecido de esta sintomatología a otras muchas sustancias que provocan cuadros adrenérgicos similares. Su determinación en orina es sencilla, aunque habitualmente el paciente confiesa su uso.

Tratamiento

El tratamiento consiste en el lavado gástrico y en la administración de carbón activado si se utilizó la vía oral para su consumo y este fue muy reciente, cosa que no suele ocurrir, por lo que la descontaminación gástrica casi nunca se emplea.

La agitación, el delirio y la sicosis tóxica se tratan con diazepam por vía intravenosa (10 mg), que se repite en caso necesario las veces que se considere. También se usa el midazolán intramuscular (7,5 mg a 10 mg), que se puede repetir. Por lo general, con la sedación rápida y adecuada comienzan a regresar el resto de los síntomas, como las arritmias, la hipertensión, la hipertermia, entre otros. Es necesario mantener una adecuada hidratación del paciente.

El tratamiento de la hipertermia se hace controlando la agitación y enfriando al paciente al máximo lo antes posible (baño con hielo); el de las arritmias que comprometan la hemodinámica, con propranolol, y el de las convulsiones, con diazepam. La hipertensión que no mejora tras el control de la agitación, se trata con captopril, nifedipino o vasodilatadores (nitroprusiato). Ya no se utiliza la diuresis forzada ácida para aumentar la eliminación de las anfetaminas, pues con sedantes y tratamiento sintomático la situación es controlable; además, este procedimiento puede incrementar el riesgo de precipitación de mioglobina por rabdomiólisis y la consiguiente insuficiencia renal.

Alucinógenos y sicométricos

Este es un grupo muy amplio de sustancias, pero solo se mencionan los detalles de interés de algunos cuadros tóxicos, pues la mayoría son parecidos y su tratamiento muy similar.

Dietilamina del ácido lisérgico

La dietilamina del ácido lisérgico o LSD-25 es una droga con acción fundamentalmente alucinógena, se administra por vía oral y se ha incrementado de su uso en algunos países. Viene por lo general en una especie de papel secante o sellos, entre otras presentaciones, y en el argot de los consumidores se le denomina *trip*, "ácido", "bichos", "secantes", "estrellas", "vulcanos", "micropuntos", entre otros. A veces se vende adulterada con fenciclidina, lo que provoca problemas en el tratamiento terapéutico. De todas formas es importante conocer que lo que actualmente se vende por LSD a veces no lo es, ya que su síntesis clandestina se realiza a partir del preparado farmacéutico hidrogenomaleato de metilergometrina, y no resulta fácil obtener dietilamida pura del ácido lisérgico, por lo que se obtienen sustancias parecidas.

En algunos países se ha hecho popular el empleo de la denominada "droga del amor" o "éxtasis", que es la MDA (3,4-metilendioxianfetamina) o *mellow drug of América*. Esta comparte las propiedades estimulantes de la anfetamina y las alucinógenas (en menor medida) de la LSD, provoca intensas sensaciones de acercamiento a los demás y al amor, de donde deriva su nombre.

Manifestaciones clínicas

Los efectos alucinógenos o sicodislépticos varían mucho de unas personas a otras. En ocasiones, las sensaciones subjetivas son extraordinariamente agradables y en otros casos indeseables ("mal viaje").

Los trastornos más frecuentes son:

- Trastornos del humor, angustia, terror ("mal viaje") y euforia.
- Trastornos de la percepción caracterizados por hiperestesia sensorial, ilusiones, alucinaciones, sinestesias (por ejemplo:

oír sonidos de los colores), alteraciones de la imagen corporal (por ejemplo: sentimiento de una diferencia de tamaño entre las dos mitades del cuerpo o variaciones del tamaño), desdoblamiento de la conciencia e ingravidez.
- Trastornos intelectuales: excitación, alteración de la noción del tiempo y del espacio, ideas delirantes y confusión mental.
- Trastornos del comportamiento: reacciones de pánico ("mal viaje"), pasividad e hiperactividad, variables según el estado de ánimo.
- Experiencia mística sicodélica con sensaciones de éxtasis, infinidad, sentimiento profundo de alegría, felicidad, amor, paz y sensación de formar unidad con el universo. Estas experiencias son consideradas como indescriptibles, más allá del mundo de las palabras; quedan totalmente en suspenso la razón y el espíritu crítico.

Los cuadros clínicos tóxicos con los que asisten son:
- Reacción paranoide aguda.
- Reacción aguda de ansiedad.
- Conducta agresiva y antisocial.

No suelen ser visibles otros signos físicos importantes, con excepción de la midriasis, la hiperreflexia, el temblor, la taquicardia, la hipertensión arterial, y en casos excepcionales, las convulsiones o la hipertermia. No se han reportado casos directos de muerte por LSD-25, aunque sí accidentes, por las alucinaciones (tránsito) o muertes debidas a su asociación con otras drogas.

Tratamiento

Las bases del tratamiento son:
- Frente a un cuadro tóxico por LSD se aconseja un trato pausado, hablar en voz baja, colocar al paciente en un ambiente lo más tranquilo posible para que se relaje y tratar de no utilizar sondas gástricas ni carbón activado, pues incrementan la agitación y la agresividad.
- Los cuadros de agitación sicomotora deben tratarse con diazepam por vía intramuscular o intravenosa, con las dosis necesarias para sedarle. Esta sedación debe ser lo más precoz posible y no se aconsejan medidas físicas de restricción (atar, sujetar y fijar con bandas), pues incrementan el riesgo de hipertermia y rabdomiólisis.
- No es aconsejable emplear haloperidol, clorpromazina, levomepromazina o droperidol, ya que por un mecanismo no esclarecido provocan hipotensión y fallo hemodinámico al interaccionar con la fenciclidina; además, los neurolépticos interfieren con los mecanismos de disipación del calor, predisponen a las arritmias cardiacas y disminuyen el umbral convulsivo, por lo que en la actualidad se desaconsejan en las agitaciones sicomotoras donde esté involucrada la LSD, anfetaminas, cocaína, entre otras.
- Cualquier otra manifestación física debe ser tratada con las medidas de soporte y sintomáticas habituales, por ejemplo: la hipertermia, enfriando al paciente con baño helado; la rabdomiólisis, con líquidos abundantes.

Fenciclidina

La fenciclidina (PCP, "polvo de ángel" o "píldora de la paz") se utilizó hace años como anestésico, pero fue retirada del mercado por causar alteraciones síquicas similares a los alucinógenos (LSD-25). En algunos países europeos esta sustancia se fuma mezclada habitualmente con marihuana, aunque también se inhala por vía nasal o se ingiere por vía oral. Es una sustancia que se comporta como estimulante, depresor, alucinógeno y analgésico, y varía su comportamiento de una persona a otra.

Los cuadros tóxicos originados por esta son por lo general muy graves y el paciente presenta coma, catatonía, depresión respiratoria, hipertermia, agitación, hipertensión, entre otros. Dentro del grupo de alucinógenos es la sustancia que más muertes ha ocasionado en episodios de intoxicación aguda. Su presencia se detecta fácilmente en la orina y a diferencia de otros alucinógenos rara vez produce midriasis.

Su tratamiento no difiere del de otros alucinógenos.

Cannabis (marihuana)

Existen tres preparados fundamentales de la planta *Cannabis sativa*, que con distintos grados contienen el principio activo: gamma 9-tetrahidrocannabinol (9-THC):
- Se denomina marihuana a todas las preparaciones vegetales que están contenidas en las hojas y las flores; aproximadamente posee alrededor del 1 % de 9-THC, o sea, un cigarrillo tiene unos 5 mg de 9-THC.
- Con el término de hachís ("costo", "chocolate", "mierda", entre otros) se denominan las preparaciones que contienen principalmente la resina, con un contenido de 9-THC del 5 %. Es un material resinoso, prensado en forma de lágrimas gruesas, cubos o bolas. Por lo general, de color ocre o marrón oscuro.
- El aceite de hachís se obtiene hirviendo este en etanol u otros solventes, luego se filtra o se destila, y se consigue un líquido viscoso con un alto contenido en 9-THC (10 % a 15 %). En Cuba la forma más común de consumo es en cigarrillos, pero en otros países se utiliza el hachís mezclado con tabaco rubio, también para ser fumado ("porro").

Acciones farmacológicas y tóxicas

Una vez consumido, el 9-THC provoca euforia, desinhibición, sensación de bienestar, liberación de impulsos, aumento de sociabilidad y facilidad en la comunicación; aparecen hilaridad absurda e irresistible, con un sentido del humor más agudo, mayor libertad de imaginación con nuevas asociaciones de conocimientos e ideas, hiperdinamismo, alteración de la noción del tiempo y modificaciones de la percepción espacial, hiperestesia, sinestesias, entre otros.

Es una sustancia que apenas se consulta en Cuba, salvo en ocasiones por reacciones de ansiedad y pánico, y menos frecuentes cuadros sicóticos. Se han descrito casos graves de intoxicación por ingestión accidental de "bolas" con cuadro de hipotensión y coma, o por roturas de bolsas en el interior del recto ("mulas"), que es el sistema utilizado para atravesar las aduanas. Su presencia se detecta fácilmente en la orina mediante técnicas cualitativas.

El tratamiento en todos los casos es sintomático.

Abuso de inhalantes

Aunque en Cuba no es una práctica frecuente, sí lo es en algunas poblaciones de adolescentes y niños de ciertas áreas de Latinoamérica, que abusan de esta debido a su bajo costo y su gran accesibilidad.

Las sustancias inhalantes son depresoras del sistema nervioso central, entre las que se destacan los disolventes orgánicos volátiles que forman parte de las tinturas de zapatos, pegamentos, colas, pinturas, barnices y correctores de mecanografías como tolueno, hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetona, xileno, benceno, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, diclorofluorometano (vehículo de aerosoles), clorofluorometano, gasolina, entre otros. Se consumen por vía respiratoria inhalándolas y su acción es rápida y provoca excitación, euforia parecida a la que ocurre en la intoxicación etílica, delirio, confusión mental, vértigos, ilusiones y alucinaciones.

Son empleadas respirando a través de una bolsa cerrada o de un embudo de cartón. El principal riesgo asociado a su uso es

la muerte súbita, posiblemente por arritmias cardiacas graves, aunque también se ha señalado que estas pueden estar originadas por depresión respiratoria o estímulos vagales que provocan paro cardiaco. Por ejemplo, en el Reino Unido ocurren alrededor de 100 muertes súbitas anuales relacionadas con la inhalación de sustancias volátiles.

Los hidrocarburos halogenados, inhalados en forma crónica, causan lesiones hepáticas, trastornos de la función renal, arritmias y depresión cardiaca.

Todos los inhalantes en general provocan irritación de las vías respiratorias y de la mucosa conjuntival, y neuropatías periféricas, con parálisis casi nunca reversibles.

El tratamiento de los posibles cuadros tóxicos es puramente sintomático.

Alcohol etílico o etanol

Es difícil que pase un solo día sin que un médico de los servicios de urgencias no atienda a un paciente que padece una intoxicación etílica aguda o que presenta secuelas de abuso crónico del alcohol. Se ha calculado que 1 de casi 100 personas abusa del alcohol en gran parte de los países europeos, y en Estados Unidos más de la mitad de las víctimas de accidentes de tránsito tienen concentraciones de alcohol en la sangre que superan el límite permitido legal de 100 mg/dL (0,1 %). Casi todos los sistemas orgánicos se ven afectados por el abuso agudo y crónico del alcohol, pero son el sistema nervioso central y el hígado los que padecen mayor lesión. Resulta difícil distinguir el daño causado por la intoxicación etílica aguda de la debida al abuso crónico, pues ambas son muy corrientes y las dos coinciden con frecuencia en un mismo paciente. Esta descripción se limita a la intoxicación etílica aguda grave.

Esta intoxicación varía según el área geográfica, en dependencia de costumbres y legislaciones de determinados países. Por ejemplo, Rusia, Suecia, España y el Reino Unido exhiben altas tasas de estos tipos de intoxicaciones. En el Reino Unido la ingestión de alcohol, por ley, se hace en el transcurso de algunas pocas horas (de las 17:00 h a las 23:00 h) y fundamentalmente el fin de semana. Esto favorece la ingestión masiva de alcohol y, por lo tanto, la aparición de cuadros agudos de intoxicación.

La definición más aceptada de abuso del alcohol es la de "consumo excesivo que afecta la salud de la persona, perturba sus funciones sociales o bien origina ambos fenómenos". La ingestión crónica de dosis altas de alcohol (alcoholismo) causa distintas alteraciones orgánicas.

El alcohol es un producto derivado de la fermentación del azúcar por microrganismos. La fuente de origen del azúcar determina el producto final. Así, la de la uva produce el vino, que contiene alrededor del 10 % de etanol. Luego el producto de la fermentación se altera a través de la destilación, por medio de la que el etanol y ciertos componentes volátiles se separan y se concentran. Por ejemplo, la fermentación y la destilación de la baya de enebro producen la ginebra, con un contenido etílico aproximado del 40 %.

El etanol es un hidrocarburo volátil de bajo peso molecular, insípido e inodoro y soluble en agua como otros hidrocarburos. Estas propiedades físicas lo convierten en un componente importante de algunos medicamentos y de otros productos domésticos como los anticatarrales, los colutorios y las colonias. Se le utiliza como medida física para bajar la temperatura, y puede, por lo tanto, absorberse de forma percutánea, principalmente en niños. Cuando se administra por vía oral, se absorbe con rapidez en el estómago y en el intestino delgado, y se distribuye por el total del agua corporal (volumen de distribución de 0,6 L/kg).

La intoxicación etílica aguda grave tiene un origen triple:

– Consumo social: es el más frecuente de todos y ocurre en bebedores esporádicos o en alcohólicos.
– Consumo accidental: es el caso de niños o pacientes mentales que ingieren colonias, antisépticos, alcohol del botiquín casero o bebidas alcohólicas de alta graduación. Su incidencia es baja o excepcional.
– Consumo voluntario: se han descrito ocasionalmente intentos de suicidio o "chantajes emocionales" con dosis elevadas de bebidas que contienen alcohol etílico.

Fisiopatología

A pesar de que se conoce desde el origen de la historia escrita, aún no se sabe el mecanismo de acción que provoca la toxicidad aguda del etanol. Se ha planteado que altera las propiedades líquidas de las membranas lipídicas neuronales, pero lo más probable es que interaccione o altere la función de los receptores de los neurotrasmisores con acción estimulante N-metil D-aspartato, los neurotrasmisores con acción inhibitoria de ácido gamma aminobutírico o los neurotrasmisores monoaminérgicos (dopamina y serotonina).

Manifestaciones clínicas

Las cantidades moderadas de alcohol provocan efectos bien conocidos: reducción de la inhibición normal que es común tener sobre la conducta y el lenguaje, euforia, sentimiento de confianza en uno mismo y hacia los demás, entre otros. Con dosis altas fácilmente se pasa a la incoordinación muscular y del lenguaje, a la reducción de la ideación y la capacidad mental, somnolencia, entre otros. Ninguna de las manifestaciones hasta ahora señaladas constituye un problema médico, simplemente hay que "dormir la borrachera".

Al aumentar el grado de intoxicación, se desarrolla un tipo de conducta incontrolada con manifestaciones a veces inesperadas, que dependen de la personalidad de la persona, y cuyas consecuencias sí suelen ser previsibles. Tales consecuencias son por lo general de orden público y no requieren, salvo excepciones, de asistencia médica urgente.

Dosis muy elevadas en bebedores esporádicos o en alcohólicos crónicos, en ocasiones dan lugar a manifestaciones clínicas graves que es posible que ocasionen la muerte.

Como consecuencia de la vasodilatación aparecen hipotermias intensas que originan arritmias e hipotensión arterial. Es también posible la presencia de hipoglucemia, a causa de la hipotermia e inanición o sin relación con estas.

Algunos casos llegan al coma etílico y a la muerte. El riesgo de broncoaspiración provocada por el vómito siempre está presente y se debe tener en cuenta, además, la posibilidad de hematomas subdurales traumáticos que han podido ocurrir por alguna caída durante la embriaguez.

La intoxicación etílica grave necesita de una valoración, de un diagnóstico diferencial y de una serie de exploraciones y estudios complementarios que incluirán la osmolaridad plasmática. Medidas tan simples como la toma de la temperatura para comprobar que no hay hipotermia, la tensión arterial para descartar la hipotensión, la exploración cardiológica por si existen arritmias, la exploración neurológica básica para hacer diagnósticos diferenciales ante un posible hematoma subdural y la realización de la glucemia, ayudan a clasificar la gravedad del cuadro clínico. Algunas veces es esencial la determinación plasmática de las concentraciones de etanol para correlacionarlas con el grado de deterioro neurológico (estupor o coma) del paciente. Si este presenta valores superiores a 350 mg/dL, debe haber coma.

La falta de correlación (valores inferiores y presencia de coma) suele indicar la ingestión de otros medicamentos o la presencia de otras enfermedades, como el hematoma subdural, entre otras. Concentraciones de etanol superiores a 450 mg/dL son capaces de ocasionar la muerte en pacientes que no han desarrollado tolerancia al alcohol; en cambio, los bebedores

PROHIBIDA SU VENTA

crónicos que son tolerantes soportan y sobreviven a concentraciones superiores a 1 000 mg/dL y se mantienen con funciones fisiológicas normales con valores de 450 mg/dL.

Los síntomas de una intoxicación etílica aguda varían de acuerdo con los valores plasmáticos de etanol y según que el paciente sea un tolerante o no a este. Por ejemplo, en concentraciones bajas de alrededor de 100 mg/dL en personas no tolerantes, ocurre estimulación sicomotora y euforia junto con la disminución de la capacidad de realizar actividades motoras finas. A medida que progresa la intoxicación y con valores de 200 mg/dL en los pacientes no tolerantes, se afectan actividades motoras simples, como el habla y la marcha, y en la intoxicación con valores séricos de 300 mg/dL en los no tolerantes igualmente, ocurre el coma.

El olor a alcohol del aliento no se correlaciona bien con el nivel de la intoxicación, y esto confunde al médico que evalúa a este intoxicado, ya que este olor se debe a los congéneres volátiles y a los metabolitos del etanol (acetaldehído) y no al etanol en sí. Los pacientes que consumen cerveza sin alcohol o acaban de ingerir cerveza regular y metabolizan de forma rápida grandes cantidades de etanol, se diagnostican a menudo como afectos de intoxicación etílica aguda debido al olor de su aliento y, sin embargo, están sobrios. Por el contrario, a veces no aprecia el olor en el aliento de los que beben ciertos alcoholes, como es el de "grano".

La vasodilatación microvascular y macrovascular causa hipotensión arterial y predispone a la pérdida o ganancia térmica, lo que conduce a la hipotermia o hipertermia, respectivamente, según la temperatura ambiente. Dentro de las arritmias cardiacas, las más frecuentes son las de origen auricular, tanto extrasístoles como fibrilación auriculares, y se observan en pacientes tolerantes y en los no tolerantes. Ocurre, además, una disminución del volumen plasmático circulante debido a un aumento de la diuresis provocado por el propio etanol y a la presencia de vómitos, muchas veces secundarios a grandes ingestiones de etanol, lo que es capaz de causar alteraciones hemodinámicas del tipo de la hipotensión, que resultan severas cuando concomitan con la vasodilatación presente en este tipo de intoxicación. La depresión respiratoria puede ser la expresión de un cuadro grave cuando ocurre y es de muy mal pronóstico. Está relacionada principalmente con la depresión del sistema nervioso central, por lo que es muy importante considerar este aspecto en el momento de evaluar esta intoxicación.

Pronóstico

Existe controversia sobre la necesidad de determinar los valores plasmáticos de etanol para valorar el pronóstico de esta intoxicación aguda. En el tratamiento de la intoxicación etílica aguda con toma de la conciencia, sí se hace necesario precisar los valores plasmáticos de etanol, ya sea el paciente tolerante o no, para descartar otras causas, principalmente si la concentración de etanol es baja y no justifica la depresión sensorial. La concentración de etanol en la sangre se determina mediante el análisis del suero, la saliva o el aire espirado, aunque en esta última valoración se requiere de la completa cooperación del paciente.

El análisis inmediato de la glucemia es fundamental, pues la disminución de la conciencia en la intoxicación etílica aguda se toma a veces por la que ocurre en los episodios de hipoglucemia; además, el etanol inhibe la gluconeogénesis y reduce la capacidad del hígado para almacenar glucógeno, por lo que el abuso de etanol predispone a cuadros de hipoglucemia.

Tratamiento

Las medidas de soporte y la observación del paciente con evaluaciones repetidas constituyen la base del tratamiento. En los casos graves de intoxicación es necesaria la ventilación mecánica artificial con modalidades asistidas y es muy importante proteger las vías aéreas en los pacientes con vómitos que no tienen un adecuado reflejo de protección de estas.

Dado que el fallecimiento en esta intoxicación por lo general sobreviene por depresión respiratoria, la ventilación artificial y la oxigenación de forma precoz deben tenerse en cuenta como medidas de emergencia. Hay que administrar soluciones electrolíticas de glucosa para el tratamiento de la depleción de volumen.

El deficiente estado nutricional de un gran grupo de estos pacientes requiere del aporte vitamínico, especialmente la tiamina en dosis de 100 mg por vía intramuscular o intravenosa diario. Este detalle es muy importante para prevenir el desarrollo de la encefalopatía de Wernicke, y de la misma forma la administración de suplementos calóricos con sueros de glucosa y la incorporación de la dieta tan pronto como sea posible, mejora la concentración de glucosa en el suero y el depósito de glucógeno hepático. Se ha descartado la acción beneficiosa del flumazenil, la naloxona y la cafeína en el tratamiento de esta intoxicación.

La tasa de eliminación varía mucho y es normalmente más rápida en los consumidores crónicos de etanol (25 mg/dL/h a 40 mg/dL/h) que en los que beben de manera esporádica (10 mg/dL/h a 20 mg/dL/h).

El incremento de la eliminación se debe a la inducción de las enzimas hepáticas microsomales que provocan el metabolismo oxidativo del etanol. En el caso de que un paciente no tolerante presente cifras muy elevadas de etanol y el tiempo que necesita para su eliminación es excesivo o muy peligroso esperar (inestabilidad hemodinámica y convulsiones), se debe utilizar una extracción extracorpórea. Aunque la diálisis peritoneal aumenta la tasa de eliminación, la hemodiálisis es mucho mejor, por lo que constituye el método de elección en estos casos.

En esta intoxicación no son útiles el lavado gástrico, el carbón activado, la fructosa intravenosa (suero levulosado), la vitamina B6, la cafeína o los diuréticos, que en algún momento se habían señalado como beneficiosos.

125

Intoxicación por venenos de animales

Existen multitud de animales, desde un simple mosquito, la araña, pasando por el sapo y hasta el desagradable y temido alacrán, que por su contacto o picadura provocan cuadros tóxicos en el ser humano.

En este capítulo se hace un comentario acerca de los animales que en Cuba pueden revestir cierta gravedad o en raras ocasiones, incluso, provocar la muerte (Tabla 125.1).

Se incluyen igualmente las mordeduras de víboras o culebras y una enfermedad que aunque no es provocada de forma directa por un animal, sí es trasmitida por los peces al ser ingeridos; es el caso de la ciguatera, frecuente en Cuba por ser un archipiélago.

Picaduras por alacrán o escorpión

De todos los artrópodos existentes, quizás los alacranes son los que más interés toxicológico tienen. Es de vida frecuentemente nocturna, se halla en países cálidos de las zonas tropicales y subtropicales y ocasiona problemas de salud pública en regiones como México, Brasil, Arabia, Irán, Israel, entre otros.

El escorpión o alacrán es un artrópodo muy frecuente en Cuba, parece un cangrejo de color pardoamarillento, tiene una longitud de hasta 8 cm, presenta dos pinzas en la parte anterior del tronco y una seudocola movible, en cuyo último segmento se encuentra un fuerte aguijón, con el que ataca la presa clavándola, lo que realiza doblando su seudocola hacia arriba y adelante, entonces inocula su veneno.

El veneno de los alacranes, caracterizado por su gran actividad neurotóxica y cardiotóxica, contiene proteínas de bajo peso molecular; altera la trasmisión nerviosa, en especial a nivel de la unión neuromuscular, al modificar la permeabilidad iónica de las membranas.

Los efectos musculares (fibrilaciones, sacudidas y parálisis) son fundamentalmente consecuencias de las acciones presinápticas del veneno, aunque no puede descartarse en su totalidad una acción muscular, como por ejemplo, sobre el músculo cardiaco.

Cuadro clínico

Tras la picadura del alacrán ocurre de forma constante un cuadro de dolor en la zona de la lesión o irradiado a todo el miembro, inflamación local e intranquilidad; estas manifestaciones dependen del sistema más afectado, lo que a su vez está en relación con el tipo de toxina o especie de alacrán involucrado.

La evolución posterior depende de la región geográfica, la estación del año, la especie animal y el estado funcional o fisiológico general del paciente accidentado.

En niños se ha encontrado edema pulmonar no cardiogénico y cardiogénico con galope, lo que agrava el pronóstico.

Tratamiento

Se utiliza la aplicación local de frío o anestésico en la zona de la picadura y el empleo de analgésicos.

En otros países, donde la toxicidad de la especie es muy elevada, se utilizan sueros antivenenos, y en regiones o zonas donde son muy frecuentes las picaduras, se emplean vacunas.

Picaduras de arañas

Generalmente las arañas provocan picaduras que solo determinan dolor local al ser inoculado el veneno, aunque algunas variedades ocasionan lesiones necróticas, a veces de mucha gravedad. Entre estas está la viuda negra (*Lactrodectus mactans*), cuyo veneno es neurotóxico y causa espasmos musculares, dolor intenso en el sitio de inoculación, hipertensión arterial, y aumento de la secreción nasal, lagrimal y salival.

Tabla 125.1. Animales que pueden provocar cuadros tóxicos en el ser humano

Animal	Características	Manifestaciones tóxicas
Rhopalurus junceus (alacrán) *Centruroide gracilis* (alacrán)	Muy parecidos, el primero tiene franjas blancas en el abdomen	Ambos provocan dolor, fiebre y escalofríos
Lactrodectus mactans (viuda negra)	Araña que vive debajo de las piedras en zonas costeras	Picadura igual que el alacrán, fiebre y sudoración
Citharacanthus spinicrus (araña peluda) *Escolopendra SP* (cien pies)	Se encuentra en patios, habitaciones del campo, debajo de las piedras y en lugares húmedos	Picadura igual que el alacrán, fiebre y sudoración
Polistes cubencis (avispa común)	Nido de árboles, paredes de piedras	Dolor y manifestaciones locales
Apis mellifera (abeja común)	Nido de árboles cerca de las flores	Dolor y manifestaciones locales
Feidole megacéphala (hormiga brava)	En cualquier sitio, alto contenido de ácido fórmico	Dolor y rubor

UNCORRECTED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

La *Laxosceles lacta* (araña parda) constituye un problema de salud en algunos países como Perú y Brasil, y es capaz de provocar cuadros de necrosis en el sitio de la picadura (necrólisis) y manifestaciones generales como hemólisis, hemoglobinuria, ictericia y verdaderos cuadros de insuficiencia renal aguda, a veces con evolución fatal.

Tratamiento

Se utilizan analgésicos, hasta llegar al uso de meperidina, que puede repetirse si persiste el dolor, cada 8 h. El diazepam por vía intramuscular si hay espasmos musculares. Se ha recomendado el uso de la neostigmina, de 0,5 mg a 1 mg cada 8 h, en la picadura por viuda negra.

Picaduras por himenópteros (abejas y avispas)

Genéricamente, estos insectos se caracterizan por presentar, en la parte distal de su abdomen, un aguijón que a manera de aguja hipodérmica sirve para que el animal, cuando es irritado, inocule el veneno a través de la piel de la persona atacada. La diferencia entre el aguijón de la abeja y el de la avispa estriba en que el de la primera presenta unas lengüetas laterales a manera de arpón, de forma tal que cuando pica, queda clavado y se desprende del abdomen conjuntamente con el saco y la glándula que contiene y produce el veneno. Ocurrido este hecho, la abeja muere, no así la avispa.

El veneno de estos está compuesto por distintas sustancias:

– En la abeja por una mezcla de melitina, histamina, fosfolipasa A y hialuronidasa, fundamentalmente; se considera como un agente terapéutico valioso con actividad radioprotectora y antinflamatoria.
– El veneno de la avispa está formado por dopamina, serotonina, histamina, fosfolipasa y cinina.

Cuadro clínico

Varía de acuerdo con la hipersensibilidad local y sistémica. Es posible que el paciente esté sensibilizado al veneno, por lo que en ocasiones ocurren cuadros graves de anafilaxia por una sola picadura; sin embargo, también ocurren cuadros tóxicos sistémicos graves debido a un mecanismo inmunológico, aunque este hecho solo sucede tras múltiples picaduras (ataque de una colmena).

Reacciones locales

En el momento de la picadura se provoca una sensación de prurito y ardor intenso, seguidos de dolor violento; aparece edema local hasta de 10 cm alrededor de la picadura, de carácter grave si afecta la laringe o faringe. Se han descrito casos de asfixia.

Reacciones de anafilaxia

En función de la hipersensibilización del paciente pueden ocurrir manifestaciones leves (urticaria y prurito), moderadas (angioedema, broncoconstricción, edema facial, entre otras) y graves (disnea, debilidad, hipotensión y *shock*).

Es habitual la aparición de náuseas, vómitos y diarreas. En casos de picaduras múltiples (centenares de abejas) se han descrito otras manifestaciones de origen no inmunológicas, entre estas dolor de cabeza, fiebre, espasmos musculares, convulsiones e insuficiencia renal aguda y muerte.

Tratamiento

General del paciente no complicado:

– Extracción del aguijón evitando cualquier presión sobre la vesícula glandular. Si la picadura es única, se debe colocar un trozo de hielo sobre esta, pues el frío evita la difusión del veneno y, al mismo tiempo, calma el dolor por acción anestésica local; si es múltiple, se retiran las vesículas o aguijones con una maquinilla regular con cuchilla no eléctrica.
– Administración de antihistamínicos por vía oral; disminuyen el dolor y el prurito.
– Aplicación de corticoides en pomada sobre la picadura.
– Tratamiento de la anafilaxia con adrenalina, 0,3 mL a 0,5 mL subcutáneo, o 0,01 mL/kg; si persiste el *shock*, valorar la vía intravenosa (no más de 0,3 mL); difenhidramina intramuscular o intravenosa, glucocorticoides, aminofilina si hay broncospasmo y soporte de funciones vitales en caso de compromiso respiratorio.

A toda persona sensibilizada se le debe sugerir que tome estas precauciones para evitar la anafilaxia por la picadura de estos insectos:

– Al salir al campo llevar los alimentos bien tapados.
– No manipular árboles o arbustos florecidos.
– No llevar ropas de colores brillantes.
– No caminar descalzos sobre el césped florecido.
– No usar perfumes fuertes cerca de colmenas.
– No realizar labores de jardinería.

Mordeduras de víboras o culebras

Características

En Cuba no existe ninguna especie de serpiente venenosa, pero se han reportado casos aislados de mordeduras de culebras con manifestaciones clínicas importantes.

Las serpientes de la familia *Viperidae*, del orden ofidio, se caracterizan por tener en su boca unos colmillos acanalados, que comunican con un receptáculo donde se acumula el veneno producido por una glándula secretora específica, el que se inocula a la víctima cuando es mordida.

Todas las víboras tienen un dibujo en zigzag en el dorso del cuerpo, cabeza triangular poco marcada, ojos redondos con la hendidura pupilar vertical y las placas coriáceas de la cabeza de mayor tamaño que las del resto del cuerpo.

La mordedura de estas serpientes se caracteriza por presentar dos orificios puntiformes, separados por 1 cm, lo que la diferencia de la mordedura de otras culebras, en que queda marcada toda la dentadura. El veneno de las víboras y culebras contiene en proporciones variables enzimas proteolíticas, sustancias necrotizantes coagulantes, anticoagulantes o ambas y algunos neurotóxicos. Las sustancias proteolíticas (hialuronidasa) contribuyen a la dispersión del veneno por los tejidos y justifican las manifestaciones locales de la mordedura.

La cantidad inoculada es muy variable y depende del tiempo transcurrido desde que la víbora haya inoculado el veneno a otra presa, atacada previamente. Como máximo, inyectan de 6 mL a 18 mL de veneno, por lo que casi nunca son mordeduras mortales, a no ser cuando el atacado sea un niño de corta edad o bien una persona inmunodeprimida.

Cuadro clínico

La mordedura de una víbora o culebra suele afectar la parte distal de una extremidad, aunque en ocasiones ocurre en la cara, cuello u otras zonas. Los síntomas, en los casos leves o moderados, son dolor local, equimosis alrededor de la lesión, edema de la extremidad (puede durar varias semanas), compresión vasculonerviosa por el edema, flictenas, necrosis, adenopatías dolorosas, linfangitis o tromboflebitis.

Como síntomas generales aparecen mareos, dolor abdominal, diarreas, coagulación intravascular diseminada, hemólisis, insuficiencia renal aguda, convulsiones, rabdomiólisis, coma y *shock*.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

El riesgo de muerte, a pesar de la creencia popular, es escaso (4 %) y el cuadro remite en horas o días.

Tratamiento

Se basa en estos aspectos:

- Tranquilizar al paciente y familiares, pues se crea un verdadero drama de terror.
- El paciente asintomático se observa durante 8 h, y el que presente síntomas debe ingresarse y observarse por 48 h.
- No hay que hacer incisión o succión, ni colocar hielo directamente sobre la lesión (el frío excesivo favorece la necrosis de la herida), ni un torniquete apretado como antes se sugería.
- Desinfectar la herida.
- Inmovilizar el miembro afectado en posición funcional, ligeramente elevado, de forma que se facilite el retorno venoso y disminuya el edema.
- Administrar analgésicos (paracetamol, 500 mg a 1 g cada 8 h por vía oral); no se aconsejan los salicilatos, por la posibilidad de afectar la coagulación (se debe recordar que estos pacientes pueden sufrir coagulación intravascular diseminada).
- Administrar antihistamínicos para el prurito y la linfangitis local: difenhidramina, 25 mg o 50 mg cada 8 h, por vía intramuscular o intravenosa; los esteroides no son aconsejados y se reservan para los pacientes a quienes se les indique algún suero antiofídico o que desarrollen cuadro de anafilaxia tras la administración de este.
- Efectuar profilaxis antitetánica y antibiótica: amoxicilina, 500 mg cada 8 h o ceftriaxona, 1g por vía intramuscular o intravenosa cada 24 h. En los pacientes alérgicos a ambos, ofloxacino oral o vancomicina más aminoglucósidos, parenteral.
- La fasciotomía está indicada solo si hay signos de compromiso vascular.
- El uso de sueros antiofídicos debe ser bien razonado por los posibles riesgos de su administración (anafilaxia). Si se decide su empleo, deben hacerse pruebas cutáneas y administrarse esteroides.
- Tratar convencionalmente las complicaciones (coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda y rabdomiólisis).

Ciguatera

La ciguatera es una forma común de intoxicación por mariscos y es endémica de los trópicos y subtrópicos debido al consumo de peces ciguatos. La enfermedad es causada por toxinas producidas por ciertos dinoflagelados que viven en detritus y en las macroalgas asociadas a sistemas de arrecifes. Las toxinas responsables de la ciguatera son la ciguatoxina-1, maitotoxina, escaritoxina, palitoxina, el ácido okadaic, y posiblemente otras. Estas se acumulan en la cadena alimentaria marina y hacen más tóxicos a los peces más grandes. Se ignora por qué el pez no se afecta por las toxinas y sí algunos animales, que incluyen varios mamíferos, aves, reptiles, anfibios, insectos y hasta ciertos peces.

Se reporta más toxicidad de estas toxinas en algunas islas tropicales, donde es mayor la fuerza de las olas al dañar a los arrecifes en los que se encuentran macroalgas; las tormentas o ciclones tropicales con lluvias abundantes, terremotos y olas gigantescas, preceden a los brotes de ciguatera; los arrecifes ciguatos pueden luego permanecer tóxicos durante muchos años.

Los vectores actuales para la enfermedad son los peces semipelágicos y los que habitan en los arrecifes coralinos; entre estos se encuentran la aguja, pez volador, pez vela, barracuda, dorado, picúa, entre otros, intervienen sus hábitos de alimentación, donde se involucran los herbívoros que consumen los dinoflagelados, así como los que forman parte de la cadena alimentaria (piscívoro).

Aunque es endémica de los trópicos y subtrópicos, actualmente la ciguatera se reporta en áreas no tropicales.

Es difícil predecir la prevalencia, pues las estadísticas no son confiables al presentarse en muchos países del tercer mundo, aunque es frecuente en Cuba, Santo Domingo, Puerto Rico, la costa sur de Estados Unidos y algunos países con costas o mares indopacíficos (Hawai). Las poblaciones más afectadas son los turistas y los que practican la pesquería en estas zonas reportadas.

Fisiopatología

Cada toxina tiene un mecanismo fisiopatológico diferente y complejo, pero en sentido general, todas inducen la despolarización de la membrana en los nervios al abrir los canales del calcio.

Cuadro clínico

Se han reportado más de 175 síntomas, que se agrupan en tres categorías fundamentales: gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares.

La duración, severidad y orden de ocurrencia varían considerablemente en cada paciente según la cantidad y porción de pescado ciguato ingerido (cefálico-caudal).

La enfermedad comienza a veces aun antes de que finalice la comida, pero por lo general se inicia dentro de las primeras 12 h:

- Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal.
- Síntomas neurológicos: disestesias; parestesias, que son típicas en la región perioral, lengua, partes distales de las extremidades, principalmente en las palmas de las manos y plantas de los pies. La disestesia habitual es la sensación de quemazón en las extremidades o boca cuando se toma una bebida fría. Se ha descrito también ataxia, prurito, disminución de la fuerza muscular en los miembros inferiores y sensación de pérdida de los dientes.
- Síntomas cardiovasculares: hipotensión arterial, bradicardia, bloqueo Auriculoventricular y *shock*.

La mortalidad es escasa (0,1 %) y siempre ocurre por fallo respiratorio.

Las manifestaciones neurológicas se prolongan semanas o meses y se presentan remisiones y reagudizaciones, a veces cuando se ingieren mariscos o bebidas alcohólicas, nueces y semillas; se han reportado recaídas tras la ingestión de carne de pollo, huevo y pescado enlatado.

Entre otros síntomas se incluyen la exacerbación del acné, hipo, sialorrea, fotofobia, sabor metálico en la boca, oftalmoplejía, agitación, delirio, parálisis de los músculos faciales, espasticidad muscular, hiporreflexia, lesiones cutáneas, ceguera temporal, caída del pelo, uñas y descamación de la piel.

Tratamiento

Se puede utilizar el carbón activado (1 g/kg de peso), el que adsorbe las toxinas que aún se mantienen en el tracto digestivo.

El manitol por vía intravenosa es el tratamiento de opción, pues mejora mucho los síntomas; para esto se aconseja primeramente rehidratar al paciente de las pérdidas sufridas por las diarreas y vómitos con Ringer lactato o suero salino, según el grado de deshidratación. La dosis de manitol al 20 % es de 1 g/kg, en 1 h, por día.

Se ha utilizado el gluconato de calcio al 10 %, por vía intravenosa, administrado cada 8 h durante la fase aguda y posteriormente por vía oral en el tratamiento ambulatorio, pues en el caso de la ciguatotoxina se piensa que inhibe la absorción de calcio mediante membranas excitables y este aporte puede mejorar la sintomatología.

El resto del tratamiento es sintomático; para los síntomas crónicos, que a veces duran semanas o meses, se ha recomendado la amitriptilina, 25 mg dos veces al día. No se aconseja la administración de esteroides, opiáceos o barbitúricos.

126

Otras intoxicaciones

Hidrocarburos

Los hidrocarburos (alifáticos, halogenados o aromáticos) son un amplio grupo de sustancias químicas con múltiples aplicaciones industriales. De todas estas solo se tratan los destilados del petróleo.

Petróleo y sus derivados

Los derivados del petróleo son la causa más frecuente de intoxicación dentro del grupo de los hidrocarburos. Además de su empleo como combustible, algunos de estos forman parte de la composición de las pinturas (principalmente las que se aplican a "pistola"), barnices, aceites o grasas de automóviles. La dosis tóxica es muy difícil de establecer, pero parece que por debajo de 1 mL/kg a 2 mL/kg no aparecen efectos sistémicos tras su ingestión oral.

Los derivados del petróleo y otros hidrocarburos son: aguarrás, benceno, diésel, fueloil, gasolina, gasoil, nafta, parafina, queroseno, tolueno y xileno.

Manifestaciones clínicas

Básicamente se han descrito estas manifestaciones clínicas:

- Aparato digestivo: los síntomas digestivos aparecen en primer lugar, aunque suelen ser escasos (a no ser que el producto contenga, además, algún cáustico) y se caracterizan fundamentalmente por sensación de ardor y quemazón en la boca.
- Sistema nervioso central: la depresión del sistema nervioso central ocurre principalmente por los hidrocarburos aromáticos (xileno, benceno o tolueno), aunque también puede ser por derivados del petróleo como la gasolina. Los síntomas incluyen letargia, irritabilidad, estupor y coma.
- Aparato respiratorio: por lo general estas manifestaciones se deben a la aspiración de los derivados del petróleo. Los síntomas varían desde tos e irritación de las vías aéreas, hasta disnea refractaria, cianosis y coma. Los derivados de baja densidad provocan neumonitis, mientras que los de alta densidad (grasas), una neumonía lipídica. En la auscultación se detectan estertores roncos, sibilantes y crepitantes, aunque muchas veces estos hallazgos auscultatorios son mínimos. Las alteraciones en la radiografía de tórax tardan en aparecer entre 30 min y 12 h, se hacen más evidentes a las 72 h del accidente tóxico y disminuyen en los días siguientes, aunque en ocasiones permanecen durante varios meses. Los principales patrones son infiltrado basal bilateral (en el 65 % de los casos), infiltrado basal derecho (en el 30 %) o infiltrado parahiliar (en el 5 %). A veces se observa atelectasia o derrame pleural. Muchos pacientes están asintomáticos y muestran alteraciones radiológicas (35 %) y viceversa. Habitualmente esta neumonía se cura entre los siete y los 14 días.
- Aparato cardiovascular: en muy pocas ocasiones se han descrito cuadros de insuficiencia cardiaca y arritmias.

Tratamiento

El tratamiento se basa en estos principios:

- Está contraindicado inducir la emesis o realizar lavado gástrico, por el riesgo de aspiración y la consiguiente neumonitis (se debe tener en cuenta que volúmenes mínimos de hidrocarburos provocan esta complicación pulmonar). Solo se efectuan estas medidas eliminadoras del tóxico cuando se hayan ingerido cantidades masivas (intentos de suicidio) de gasolina o queroseno (varios mililitros por kilogramo en el adulto), y en la ingestión de derivados del petróleo que además contengan insecticidas, anilina, metales pesados (excluyendo el plomo que posee la gasolina, que es muy pobre), benceno, tolueno o xileno. De realizar el lavado gástrico, se debe proteger la vía aérea mediante intubación. El carbón activado no es útil para los derivados del petróleo. Es aconsejable administrar antieméticos potentes por vía intravenosa (ondansetrón, metoclopramida), para evitar que el paciente vomite.
- Una de las prioridades en esta intoxicación aguda es el tratamiento de la insuficiencia respiratoria. Si esta ocurre, el examen físico determina si solo se oxigena o es necesaria la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica posterior. En el caso de que haya que recurrir al uso de broncodilatadores, el salbutamol en aerosol es la primera opción, y la segunda, la aminofilina. No se aconseja emplear la adrenalina de haber broncoespasmo, por el peligro de sensibilizar al miocardio a las catecolaminas.
- El empleo de esteroides no se recomienda, aunque existen defensores de su uso. El uso de antibióticos se debe reservar, transcurridas 24 h a 48 h del accidente, para el tratamiento de las neumonías bacterianas o ante la progresión de las lesiones radiológicas en presencia de leucocitosis y fiebre.

En ningún caso está indicada la endoscopia, pues en general no son cáusticos.

Permanganato de potasio

Existen dos tipos clínicos de intoxicación por permanganato de potasio: la aguda, que se observa tras la ingestión accidental o con fines suicidas de permanganato de potasio concentrado, y

la crónica, que padecen los obreros de las industrias que manejan dióxido de manganeso o pirolusita. Se describe solo la primera.

Cuadro clínico

El permanganato de potasio concentrado es cáustico y los síntomas de la intoxicación derivan de la agresión a la mucosa de la vía digestiva alta tras su ingestión. Provoca un cuadro gastroentérico grave que lleva rápidamente al paciente al colapso cardiocirculatorio por deshidratación y trastornos electrolíticos. Cuando la agresión a la mucosa digestiva tiene suficiente intensidad, se presentan hemorragias (hematemesis y melena), con anemia y *shock*. Pueden ocurrir perforaciones esofágicas, gástricas y rara vez del intestino, lo que causa cuadros de mediastinitis y peritonitis. Si el paciente sobrevive, presenta con frecuencia como secuela estenosis esofágica cicatrizal, gastritis, entre otras.

Tratamiento

El inicial consiste en la dilución del tóxico administrando leche, agua albuminosa o simplemente agua.

No es recomendable inducir emesis ni se realiza lavado gástrico por los riesgos. El carbón activado no se aconseja, pues dificulta la visualización mediante fibroscopia endoscópica, la que se preconiza en la actualidad siempre que se ingieran sustancias con efectos cáusticos, para determinar la magnitud de las lesiones en la mucosa, que van desde un simple eritema hasta ulceraciones, necrosis, e incluso perforación.

El uso de esteroides para evitar la estenosis esofágica es controvertido en la actualidad, y se justifica en caso de quemaduras esofágicas o gastritis de consideración. Tradicionalmente se ha utilizado la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día a 2 mg/kg/día. Se indican los antibióticos cuando ocurran evidencias clínicas de infección.

Los analgésicos, las medidas de sostén, la reposición hídrica, la oxigenación, la permeabilización de la vía aérea y la ventilación artificial, son parte importante del tratamiento.

Fósforo

El fósforo existe en dos formas: una no venenosa, el rojo, y otra muy tóxica, liposoluble, el amarillo o blanco. El primero no se absorbe, por eso no es tóxico; sin embargo, el blanco o amarillo es un veneno celular altamente tóxico. El fósforo blanco (P4) se utiliza como rodenticida, fertilizante y en pirotecnia; como rodenticida se usa por lo general como fosfuro de cinc, que libera fosfamina o fosfito y cinc cuando se pone en contacto con agua o ácido. La dosis letal del fósforo oral es de 1 mg/kg, mientras que con el fosfuro de cinc se necesitan 40 mg/kg.

La intoxicación por fósforo tiene dos formas clínicas de presentación:

– Forma aguda: es causada por la ingestión de fósforo (cerillas de fósforo blanco y pasta eléctrica) o por inhalación de gases que lo contienen (gases de guerra, combustión de carburo de calcio con impurezas de fosfato de calcio para producir acetileno, que desprende hidrógeno fosforado, muy tóxico).
– Forma crónica: es excepcional en la actualidad.

Etiología

El fósforo es absorbido por el intestino en forma de partículas finamente divididas, en solución oleosa. Provoca ulceraciones que evolucionan de manera tórpida y cicatrizan con mucha dificultad. Las quemaduras forman ácido fosfórico, lo que las hace en extremo dolorosas y de difícil cicatrización.

El fósforo actúa sobre el citoplasma celular y causa degeneración grasa debido a la lentitud de las oxidaciones celulares. La glucogénesis hepática disminuye, mientras que el ácido láctico de los tejidos aumenta. Los materiales grasos de degeneración son ricos en lecitinas procedentes de los núcleos celulares, los que pasan a la sangre bajo la forma de ácidos grasos no saturados.

Cuadro clínico

Fósforo amarillo

Después de un periodo de tiempo variable desde su ingestión, aparecen cefalea, constricción faríngea y vómitos, en ocasiones hemorrágicos, diarreas y tenesmo. Es típico el olor a ajo en el aliento y la fosforescencia en la oscuridad de la materia vomitada, la orina y las heces.

Si el paciente no fallece, aparece una falsa mejoría que dura unos días y va seguida de ictericia, hepatomegalia dolorosa, hemorragias cutáneas y mucosas, oliguria y albuminuria, arritmias cardiaca y respiratoria, tras lo que de manera progresiva cae en coma hasta la muerte.

Existe una forma nerviosa, rápidamente mortal en unas 12 h, caracterizada por atonía de los miembros, calambres dolorosos, somnolencia seguida de excitación extrema, delirio, gritos y convulsiones, hasta terminar todo en un cuadro de coma, y una forma hemorrágica, en la que predominan la hematemesis, melena, epistaxis, hematuria, metrorragia, púrpura y equimosis subcutáneas.

La forma crónica se caracteriza por enteritis rebelde, astenia, inapetencia, subictericia y hemorragias. Se considera como lesión típica la necrosis parcial del maxilar inferior.

Anatomopatológicamente la alteración más importante es la degeneración grasa de las vísceras (hígado y riñones) y de los músculos (corazón).

Fosfuro de cinc

Provoca náuseas y vómitos, excitabilidad, escalofríos, tos, hipotensión, arritmias cardiacas, convulsiones, coma, lesión renal, tetania por hipocalcemia, leucopenia y muerte.

Tratamiento

Se efectúa un lavado gástrico completo en caso de intoxicación aguda, con precaución.

En caso de fósforo amarillo o blanco se aconseja un lavado con permanganato de potasio (al 1 por 5 000) o peróxido de hidrógeno (agua oxigenada al 2 %), que convierte el fósforo en óxidos menos tóxicos. Se puede administrar carbón activado, aunque este tiene muy poca afinidad por el fósforo. No se debe inducir la emesis por su efecto cáustico. En caso de contaminación ocular o cutánea, se lava abundantemente con agua y se retira la ropa del paciente; si es por inhalación, administrar oxígeno.

Las técnicas de depuración extrarrenal no son útiles. Tampoco tiene antídoto. El resto del tratamiento es sintomático, que incluye la valoración de las lesiones cáusticas por endoscopia, uso de omeprazol, tratar el broncoespasmo o el edema pulmonar si aparecen, y reposición del calcio si lo necesita.

Arsénico

Etiología

El arsénico es un metal pesado que existe en el mercado de algunos países en distintas formas, capaz de originar cuadros tóxicos. Entre sus compuestos inorgánicos se encuentran el trióxido de arsénico o "arsénico blanco", el pentóxido de arsénico, el arsenato sódico o potásico, el arsenito y otros. Hay, además, formas orgánicas consideradas menos tóxicas como el melarsopol. La más tóxica es la gaseosa y se denomina arsina (hidrógeno arseniado o arsenamida).

El arsénico se utiliza como rodenticida, conservante de madera, herbicida, fungicida, en compuestos para la fabricación de vidrio, entre otros. La arsina se emplea en la fundición y refinación de metales, el galvanizado y en la industria microelectrónica. La toxicidad crónica se observa en los trabajadores de industrias con niveles elevados de este metal.

Fisiopatología

El arsénico interrumpe las vías metabólicas, principalmente el responsable de la respiración hística inhibiendo la fosforilación oxidativa; como consecuencia ocurren efectos a nivel de muchos órganos y sistemas. El organismo, sin embargo, trata de contrarrestar esta situación sustituyendo el arsénico por el fósforo, este último gran responsable de la inhibición de la fosforilación oxidativa.

Cuadro clínico

Los síntomas de intoxicación aguda aparecen en minutos o muchas horas después de la ingestión de entre 100 mg a 300 mg de arsénico, aunque también es posible la inhalación de polvo de arsénico o la absorción cutánea.

Las manifestaciones clínicas difieren si es arsénico o arsina.

Intoxicación aguda por arsénico

- Manifestaciones digestivas: es frecuente la gastroenteritis hemorrágica (el trióxido de arsénico es cáustico y se adhiere grandemente a la mucosa gástrica), aunque a veces solo aparecen náuseas, vómitos y el típico olor a ajo en el aliento, dolor abdominal y diarreas líquidas.
- Manifestaciones cardiorrespiratorias: se presentan miocardiopatía dilatada, trastornos de la conducción AV, prolongación del QT, taquicardia ventricular, edema agudo del pulmón cardiogénico o no cardiogénico, hipotensión y muerte. Todo esto aparece en poco tiempo o demora varios días.
- Manifestaciones neurológicas: entre otras aparece delirio, desorientación, agitación sicomotora, convulsiones, disestesias dolorosas, parálisis muscular que incluye la de los músculos respiratorios, así como una posible neuropatía sensitivomotora semanas después de la ingestión de una sobredosis.
- Otros síntomas: se ha descrito la aparición de unas líneas blancas en las uñas (líneas de Mees-Aldrich) meses después de la intoxicación. Ocasionalmente hay pancitopenia periférica, rabdomiólisis, aplasia medular o caída del pelo. Algunos compuestos de arsénico son radiopacos y capaces de ser visualizados en la radiografía simple del abdomen.

Intoxicación aguda por arsina

El cuadro clínico difiere del expuesto, pues al carecer este producto de efecto irritante, no provoca síntomas de forma inmediata y casi no se percibe olor alguno, salvo en algunos casos en que sí hay olor a ajo en el ambiente. Luego de 2 h a 24 h, aparece un cuadro de hemólisis grave cuyos síntomas tempranos incluyen cefalea, debilidad, disnea, dolor abdominal, hemoglobinuria e ictericia. La oliguria y la insuficiencia renal se presentan de uno a tres días después de la intoxicación.

Intoxicación crónica por arsénico

Esta causa efectos sistémicos como astenia, gastroenteritis, leucopenia, anemia, elevación de las transaminasas, hipertensión portal no cirrótica, neuropatía periférica, líneas de Mess-Aldrich, entre otros. Se han descrito alteraciones cutáneas tres a siete años después de una exposición prolongada (hipopigmentación e hiperpigmentación de la piel, hiperqueratosis, entre otras) y cáncer del pulmón en los que inhalan crónicamente arsénico. Se han reportado otras neoplasias en la vejiga, el riñón y el hígado.

Pronóstico

Es una intoxicación potencialmente mortal, aunque el paciente permanezca horas e incluso días sin síntomas. Además de los exámenes de sangre, siempre es necesario un estudio radiológico del abdomen para confirmar el diagnóstico y orientar hacia una posible cirugía.

Tratamiento

Se efectúa un lavado gástrico y se administra carbón activado, aunque este último tiene poca afinidad por el arsénico. Se ha propuesto en algunos casos el lavado intestinal total, aunque por la capacidad de adhesión del arsénico a la mucosa digestiva se desconoce su eficacia real. Se mantiene muy bien hidratado al paciente para evitar la rabdomiólisis y se aconseja que parte de los líquidos sean bicarbonatados.

El antídoto de elección es el antilewisita británica o dimercaprol, 3 mg/kg a 5 mg/kg por vía intramuscular cada 4 h a 6 h, inicialmente de tres a cinco días y luego cada 8 h a 12 h durante siete a 10 días, o hasta que desaparezcan los síntomas. Su administración no debe demorarse y se aconseja su empleo en los pacientes sintomáticos y asintomáticos que han ingerido una dosis tóxica o si se cuantifican arseniurias superiores a 200 mg/L.

El similar del antilewisita británica es el ácido dimercaptosuccínico o succímero, que también es eficaz y menos tóxico. En los casos de intoxicación aguda grave o en la crónica, se recomienda también un régimen oral de penicilamina de 250 mg cada 6 h.

Ninguno de estos antídotos es eficaz en la intoxicación por arsina, en la que debe transfundirse sangre por la hemólisis o realizar una exanguineotransfusión. En los casos en que se detecte la presencia de arsénico en el estómago como una masa radiopaca en la radiografía simple de abdomen, el tratamiento de elección es la gastrostomía urgente para extraer el tóxico potencialmente mortal. En algunos casos se ha realizado la colonoscopia para extraer residuos del colon.

El resto del tratamiento es sintomático, ya que la depuración renal y extrarrenal son ineficaces. En caso de arritmias cardiacas, no debe administrarse quinidina o procainamida, pues el arsénico prolonga el intervalo QT.

Manganeso

Los más expuestos a este tipo de intoxicación son los que trabajan en la extracción del mineral o en la industria metalúrgica (aleaciones con otros metales, agente reductor y desulfurante en la obtención de acero), industria eléctrica, operaciones de soldaduras, fabricación de fibras secas, industria química (utilizado como catalizador), industria del vidrio y cerámica (como colorante), algunos pesticidas, aditivos alimentarios, productos farmacéuticos, secante de pinturas, conservación de la madera y tratamiento del cuero.

Manifestaciones clínicas

El manganeso se absorbe por vía digestiva y respiratoria; una vez en el plasma, se fija a la transferrina principalmente y se distribuye por todo el organismo, donde se le encuentra en concentraciones elevadas en hígado, riñón y glándulas endocrinas. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, y sus efectos neurológicos es probable que se deban a la disminución de dopamina y serotonina que provocan en ciertos núcleos grises de la base. Se excreta de manera fundamental por vía biliar. La intoxicación puede ser:

– Aguda: ocurre por la inhalación de humos de manganeso, que causan desde un cuadro seudogripal hasta una neumonía química grave.
– Crónica: en este caso se encuentran alteraciones neurológicas, respiratorias y de la reproducción. El principal órgano diana es el sistema nervioso central, en particular el sistema extrapiramidal, por lo que el paciente tiene un cuadro similar al de la enfermedad de Parkinson.

La neurotoxicidad se presenta en tres periodos: prodrómico, clínico y de estado. El prodrómico se manifiesta en forma de anorexia, astenia, somnolencia, insomnio, mialgias, cefalea y alteraciones sexuales; la fase o periodo clínico evoluciona con manifestaciones extrapiramidales (disartria, incoordinación motora, temblores, reflejos osteotendinosos exagerados y facies inexpresiva), el periodo de estado se caracteriza por alteraciones sicomotoras asociadas a un cuadro extrapiramidal grave y cuadros agudos siquiátricos (sicosis maniaco depresiva). Paralelamente se observan alteraciones respiratorias en forma de bronquitis aguda y crónica, neumonías y cuadros obstructivos bronquiales. Se señalan abortos espontáneos, pérdida de la libido e impotencia.

Las concentraciones de manganeso en la sangre normalmente oscilan entre 0,7 µg/dL y 1,5 µg/dL; en la orina los valores normales se encuentran en 1 µg/g de creatinina.

Tratamiento

En las fases iniciales resulta efectiva la administración de ácido etilendiaminotetraacético cálcico, en una dosis similar a la que se usa en la intoxicación por plomo. El resto del tratamiento es sintomático.

Mercurio

El mercurio se ha utilizado durante años en diferentes labores. Se empleó en medicina en el tratamiento de enfermedades infecciosas o como antiséptico. En la actualidad se usa en la elaboración de pesticidas, de lámparas, luces de neón, baterías, pintura, odontología, en la minería (cinabrio), electrólisis, acumuladores eléctricos, instrumentos de precisión, laboratorios, productos farmacéuticos, explosivos, tenerías, espumas de poliuretano y en trabajos de joyería. Sus efectos biológicos y toxicidad dependen de la forma en que se introduzca en el cuerpo. Existen tres formas de mercurio: elemental o metálico, inorgánico y orgánico, cada una con perfiles toxicológicos diferentes.

Las principales vías de absorción son la respiratoria, digestiva, cutánea y transplacentaria; los vapores de mercurio atraviesan con facilidad las membranas celulares y alcanzan con rapidez el torrente circulatorio. El mercurio metálico prácticamente no es absorbido.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son diferentes si se trata de una intoxicación aguda o de una crónica. La ingestión de una sal de mercurio por lo general causa gastroenteritis, estomatitis, colitis ulcerohemorrágica, insuficiencia renal aguda y en casos graves, *shock* refractario y muerte; en ocasiones se encuentran alteraciones cutáneas como *rash* morbiliforme, y la inhalación de altas concentraciones es capaz de provocar lesión endotelial con edema agudo del pulmón.

La exposición crónica causa gingivitis, estomatitis con sialorrea marcada, a veces una pigmentación de las encías (rodete mercurial) y con frecuencia se pierden las piezas dentarias. En los casos severos hay afección del sistema nervioso central consistente en cambios del carácter y de la personalidad (eretismo mercurial); el paciente presenta una gran timidez, insomnio, irritabilidad, pérdida de la memoria, alucinaciones y estados maniacodepresivos. Aparecen también temblor intencional (temblor mercurial), una polineuropatía sensitivomotora que afecta fundamentalmente las extremidades inferiores, así como cuadros de insuficiencia renal crónica; se han reportado, además, síndromes nefróticos.

La ingestión de mercurio metálico o elemental, frecuente en niños, no es peligrosa en pequeñas cantidades (termómetros), pues casi no se absorbe, pero si la ingestión es masiva, sí aumentan los valores plasmáticos, lo que puede provocar un cuadro de toxicidad sistémica.

Tratamiento

La ingestión de compuestos inorgánicos de mercurio es potencialmente cáustica y requiere tratamiento con protección gástrica; en la intoxicación grave se procede a la descontaminación digestiva mediante el vaciado gástrico si no existe riesgo de perforación; se inicia de forma simultánea el tratamiento quelante y se valora la indicación de una esofagogastroscopia para considerar las secuelas ocurridas.

El quelante de elección para la intoxicación aguda es el antilewisita británica o dimercaprol; la dosis inicial es de 4 mg/kg por vía intramuscular cada 4 h durante 48 h, cada 6 h el tercer día y cada 12 h durante un día más. La Dpenicilamina es la droga de elección en las intoxicaciones crónicas por mercurio inorgánico, a la dosis de 25 mg cada 6 h por vía oral, durante cinco a 10 días.

La ingestión de mercurio elemental en pequeñas cantidades, como las de los termómetros, no requiere tratamiento específico, pero si es masiva necesita de descontaminación gástrica, lavado intestinal o aspiración mediante endoscopia en caso de estar localizado el mercurio en el tubo digestivo.

Talio

El talio es un metal antiguamente utilizado como rodenticida y actualmente prohibido con esta finalidad, aunque sí se emplea en la industria (células fotoeléctricas, joyería, lentes de ópticas y en laboratorios químicos). La dosis letal oscila entre 12 mg/kg y 15 mg/kg, aunque se han descrito muertes con 200 mg por vía oral.

El talio iónico penetra en el organismo y en las células gracias a que su estructura electrónica es muy similar a la del potasio. Tiene una particular afinidad por el sistema nervioso central, por lo que provoca alteraciones funcionales mitocondriales.

Manifestaciones clínicas

La ingestión aguda causa un cuadro gastroenterocólico muy severo, al que tres o cuatro días, después sigue una polineuropatía de predominio sensitivo, que afecta principalmente a las extremidades inferiores, ascendente y en potencia muy grave. Al cabo de ocho a 10 días suele aparecer una alopecia, que es patognomónica de esta grave intoxicación.

Los casos severos presentan una encefalopatía metabólica y coma. En resumen, es una intoxicación potencialmente mortal que a veces deja secuelas neurológicas.

El talio es radiopaco, por lo que se puede visualizar en una radiografía simple de abdomen cuando es ingerido.

Tratamiento

Hay que hacer un lavado gástrico abundante y a continuación administrar azul de prusia oral 1 g cada 4 h; si no se dispone de este, se utiliza el carbón activado oral (30 g cada 4 h y posteriormente catárticos) (ver "Capítulo 120. Intoxicaciones exógenas"). Esta conducta se mantiene durante 48 h.

El talio no se metaboliza y solo se excreta por vía renal, por lo que se debe realizar una diuresis forzada neutra con abundante

aporte de cloruro de potasio si la función renal y los valores de potasio sérico lo permiten; este tratamiento se mantiene por cinco o seis días. Si la concentración de talio en la sangre es mayor que 500 µg/L, se debe realizar una hemodiálisis.

Sustancias metahemoglobinizantes

La metahemoglobina es una forma oxidada de la hemoglobina. Entre los principales tóxicos metahemoglobinizantes se encuentran los nitritos y nitratos, cuya fuente de intoxicación son el agua de pozo contaminada, fertilizantes y medicamentos hipotensores y vasodilatadores (nitroprusiato sódico y nitroglicerina); anilinas, fenacetina (empleados como analgésico); benzocaína y prilocaína (usados como anestésicos locales); cloratos, bromatos, yodatos (utilizados como pesticidas); sulfonas, como la primaquina y cloroquina (antipalúdicos); permanganato de potasio (antiséptico); nitrobenceno (disolvente); metoclopramida, nitrito de amilo:

- Fármacos aromáticos:
  - Anilinas.
  - Fenacetina.
  - Aminofenol.
  - Sulfamidas y sulfonas.
  - Nitrobenceno.
  - Paradiclorobenceno.
- Fármacos alifáticos y sustancias inorgánicas:
  - Nitrito de sodio.
  - Nitroglicerina.
  - Nitrito de amilo o de etilo.
  - Nitrato de potasio.
  - Cloratos, bromatos y iodatos.
- Otras sustancias:
  - Arsenamida.
  - Azul de metileno.
  - Permanganato de potasio.

La vía de intoxicación es la oral, pero también penetran por la piel y mucosas (anilinas utilizadas como colorantes y tinte de vestidos y calzados), por lo general son intoxicaciones accidentales (al confundir la sal común con nitratos), en fabricantes de jamón y embutidos; por sobredosificación (empleo de anestésicos locales en lactantes); preparación de biberones con agua de pozo o confección de papillas o fórmulas basales.

Fisiopatología

La metahemoglobinemia adquirida tiene lugar cuando la tasa de formación de la metahemoglobina excede la tasa de reducción, tras una exposición a diversos agentes oxidantes. La metahemoglobina es una hemoglobina anómala, en la que la molécula de hierro del grupo hem se halla en estado férrico (Fe^{3+}), a diferencia de lo que ocurre en la hemoglobina normal, en la que el hierro se encuentra en forma divalente o ferrosa (Fe^{2+}).

Los agentes tóxicos metahemoglobinizantes se dividen en directos e indirectos; los de acción indirecta solo ejercen su acción *in vivo*, ya que no son metahemoglobinizantes por sí mismos y necesitan ser transformados previamente por el metabolismo hístico. Los más representativos de este grupo son los aminoderivados (anilina y fenacetina) y nitroderivados (nitrobenceno); todos estos son también agentes hemolizantes, pues destruyen el hematíe. En cambio, los metahemoglobinizantes directos (nitritos y nitratos, bromatos, cloratos, entre otros) son oxidantes tanto *in vivo* como *in vitro*.

El aumento de la tasa de metahemoglobina en la sangre provoca dos tipos de síntomas: cianosis y síntomas dependientes de la hipoxia hística. La cianosis por metahemoglobina aparece a partir de 1,5 g/100 mL a 2 g/100 mL de metahemoglobina formada; la metahemoglobina desplaza hacia la izquierda la curva de disociación de la oxihemoglobina, por lo que la hemoglobina que se mantiene funcionante se combina con el oxígeno a su paso por los pulmones, pero lo cede mal a los tejidos; por lo que no es útil para el transporte de oxígeno.

Cuadro clínico

La cianosis de la piel y mucosas, que adquieren una tonalidad descrita como "azul pizarroso", es el principal síntoma de metahemoglobinemia. Se localiza en los pómulos, pabellones auriculares, alas de la nariz, uñas, palmas de las manos, plantas de los pies, labios, conjuntivas y velo del paladar, y mejora cuando se administran altas concentraciones de oxígeno.

La presión de dióxido de carbono en la sangre arterial está dentro de límites normales, lo que ayuda a hacer el diagnóstico de esta intoxicación. La orina, así como la sangre arterial, adquieren un color oscuro achocolatado, debido a la presencia de la metahemoglobina.

Existen signos a causa de la hipoxia, cuya intensidad depende de la tasa de metahemoglobina, tales como cefalea, disnea, visión borrosa, pulso filiforme, taquicardia, náuseas, vómitos y en casos graves, convulsiones y coma (Tabla 126.1). Con tasas de metahemoglobina superior al 70 % la evolución es fatal.

Tabla 126.1. Niveles de carboxihemoglobina y manifestaciones clínicas

Hemoglobina/ monóxido de carbono (%)	Síntomas
< 10	Mínimo (nivel alcanzado en fumadores)
10-20	Cefalea, sensación de peso en la frente
20-30	Cefalea pulsátil temporal
30-40	Cefalea severa, náuseas y vómitos, cambios visuales, mareos
40-50	Pérdida de conciencia, taquipnea y taquicardia
> 50	Coma, convulsiones
> 60	Muerte por falla cardiaca o respiratoria

Se señalan algunos errores diagnósticos posibles en pacientes intoxicados con monóxido de carbono (Tabla 126.2).

Tratamiento

Consiste en la administración de oxígeno y eliminación del tóxico en caso de que su entrada sea por la piel o mucosas; si la vía de exposición es oral, tienen utilidad el carbón activado y el lavado gástrico.

La droga de elección es el azul de metileno al 1 % y se utiliza cuando existen valores de metahemoglobina superiores al 30 %. Se administra por vía intravenosa en dosis de 1 mg/kg a 2 mg/kg (0,1 mL/kg a 0,2 mL/kg) en 10 min, que se repite si no hay respuesta hasta un máximo de 7 mg/kg, ya que el propio azul de metileno en dosis superiores puede ser metahemoglobinizante.

En los casos de coma o hemólisis asociados o cuando no hay respuesta al azul de metileno, se utilizan técnicas depurativas como la exanguineotransfusión o la plasmaféresis; mediante estas se elimina el tóxico, la metahemoglobina y los productos de la hemólisis, lo que evita que ocurra fallo renal. Se repone entonces la hemoglobina funcionante para un adecuado transporte de oxígeno.

Las indicaciones de oxigenación hiperbárica en los pacientes intoxicados por monóxido de carbono son:

- Coma o cualquier periodo de inconsciencia.
- Nivel de carboxihemoglobina mayor que 40 %.
- Embarazo y nivel de carboxihemoglobina mayor que 15 %.
- Signos de isquemia cardiaca o arritmias.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 126.2. Algunos errores diagnósticos posibles en pacientes intoxicados con monóxido de carbono

Error diagnóstico	Causas
Neurológico:	
– Accidente cerebrovascular	– Accidente cerebral isquémico por intoxicación con monóxido de carbono
– Migraña, cefalea tensional	– Cefalea
– Epilepsia	– Convulsiones
– Meningitis, encefalitis	– Vómitos, cefalea
– Parkinsonismo	– Síntomas tardíos parkinsonianos
Siquiátricas:	
– Depresión	– Letargo y síntomas somáticos
– Estado de ansiedad	– Hiperventilación y cefalea
– Síndrome de hiperventilación	– Hiperventilación
– Estado confusional agudo	– Confusióny alucinaciones
Cardiovascular:	
– Infarto de miocardio	– Isquemia miocárdica hipóxica
– Arritmias	– Hipoxia
Farmacológicos y toxicológicos:	
– Sobredosis de medicamento	– Hipoxia, coma y rabdomiólisis no traumática
– Intoxicación por etilenglicol	– Coma y daño renal
– Intoxicación por etanol	– Coma, vómitos, ataxia y lenguaje tropeloso
– Drogas de abuso	– Agitación, confusión y alucinaciones
Infecciones:	
– Influenza y otras infecciones virales	– Dolor muscular, taquipnea y cefalea
– Síndrome posviral	– Letargo y mialgias
– Gastroenteritis e intoxicaciones alimentarias	– Náuseas y vómitos
– Neumonía	– Disnea y delirio
– Sinusitis	– Cefalea y malestar
Otros:	
– Colecistitis y otras condiciones abdominales agudas	– Dolor abdominal, náuseas, vómitos

– Antecedentes de cardiopatía isquémica y nivel de carboxihemoglobina mayor que 20 %.
– Cualquier síntoma que no resuelva con oxígeno normobárico después de 4 h a 6 h.
– Síntomas recurrentes por más de tres semanas

Anilina y nitrobenceno

La anilina es la fenilamina o aminobenceno, que se obtiene mediante la acción de la mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico sobre el benceno. Al incorporarse el ion nitronio se produce nitrobenceno, que se reduce y transforma en anilina (pertenece al grupo de los aminoderivados de los hidrocarburos aromáticos). Es un líquido oleoso, con un olor característico, incoloro, que se ennegrece en presencia del aire. Es bastante soluble en agua, pero todavía lo es más en alcohol, éter y grasas. Tiene una marcada volatilidad, por lo que las principales vías de intoxicación son la oral (en el caso de las intoxicaciones voluntarias), inhalatoria (por exposición en el medio laboral) y de manera fundamental a través de la piel (tras el contacto con las superficies cutaneomucosas en relación con tintes de ropa y calzado).

Estas sustancias encuentran amplia utilización en la fabricación de colorantes, tintas para pieles, telas, explosivos, así como también en las industrias jabonera, fotográfica, farmaceútica, de artes gráficas, entre otras. Por este motivo, la intoxicación por anilina, nitrobenceno y sus derivados, constituye una causa frecuente de intoxicación, principalmente en el ámbito industrial.

Etiología

La anilina produce metahemoglobinemia. La hemoglobina y la metahemoglobina en condiciones normales se encuentran en equilibrio en el organismo. Cuando la hemoglobina pasa a metahemoglobina es oxidada y pierde un electrón, con lo que el hierro en estado ferroso de la hemoglobina gana una valencia y pasa a ión férrico, trivalente, que constituye la metahemoglobina, que es incapaz de transportar oxígeno. Por lo general, el 3 % de la hemoglobina es transformada en metahemoglobina diariamente. Existen en el organismo mecanismos reductores tales como la glutatión peroxidasa, los sulfhidrilos y el ácido ascórbico, que convierten la metahemoglobina en hemoglobina. La anilina es un metahemoglobinizante indirecto por lo que también provoca hemólisis; aparecen anemia, ictericia, hipercaliemia y hemoglobinuria, con riesgo de insuficiencia renal aguda.

Acción metahemoglobinizante

La anilina, el nitrobenceno y sus derivados son tóxicos metahemoglobinizantes, cuya acción consiste en interferir con el transporte de oxígeno de la hemoglobina mediante oxidación de las moléculas de hierro del estado ferroso a una forma férrica (metahemoglobina), que no se disocia y, por lo tanto, carece de capacidad transportadora de oxígeno; ocurre así hipoxia hística.

En condiciones normales la metahemoglobina constituye una ínfima fracción del total de la hemoglobina circulante, gracias al efecto de la enzima reductasa de metahemoglobina. Cuando a causa de la intoxicación por estas sustancias se produce metahemoglobinemia que afecta a más del 30 % de la hemoglobina, se presentan síntomas importantes. Una cifra de metahemoglobina superior al 75 % provoca la muerte.

Acción directa y alérgica sobre la piel

La primera causa irritación sobre la piel y la segunda una dermatitis alérgica por contacto, que depende de la sensibilidad individual de cada persona.

Acción cancerígena

La anilina y algunos de sus derivados se han asociado al aumento de la probabilidad de padecer tumores de la vejiga urinaria, en obreros que utilizan profesionalmente colorantes a base de estos productos.

Cuadro clínico

Varía según la intoxicación sea aguda o crónica.

Intoxicación aguda

- Cianosis: es el síntoma más significativo y depende del grado que alcance la metahemoglobinemia. Si esta es intensa, ocurre una cianosis pizarrosa en la piel y mucosas. En situaciones menos intensas la cianosis es discreta y solo visible en ciertas zonas. Se recomienda que en todo paciente con cianosis no explicable se sospeche la presencia de metahemoglobinemia por intoxicación con anilina o nitrobenceno.
- Síntomas causados por la hipoxia: la incapacidad de la sangre para transportar oxígeno provoca disnea, taquicardia, cefalea, vértigos, zumbidos de oído, náuseas, fatiga y adormecimiento de las piernas. En los casos más graves los síntomas neurológicos son los predominantes.
- Síntomas neurológicos: se caracterizan por la presencia de excitación, estupor, convulsiones y coma, de posible desenlace fetal.

Intoxicación crónica

Ocurre palidez y subictericia por anemia hemolítica. Es característica la presencia de corpúsculos de Heinz intraeritrocitarios, que aparecen como pequeñas esferas situadas excéntricamente en la periferia del citoplasma de los hematíes. Estos corpúsculos se observan también en la intoxicación aguda.

Pueden observarse alteraciones de la forma de los hematíes, como policromatofilia, punteado basófilo, anisocitosis y poiquilocitosis. La cianosis en la intoxicación crónica es discreta y los síntomas nerviosos consisten en irritabilidad y cambios de carácter.

La hematuria y el cáncer de la vejiga se han relacionado con la manipulación crónica de derivados de la anilina. Este tipo de cáncer de la vejiga ("cáncer anilínico") se presenta en grupos de personas de edades menores que en el cáncer vesical de la población masculina general. Así, se ha observado en personas menores de 50 años y aún más jóvenes.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece sobre la base del cuadro clínico y el antecedente de contacto con el tóxico, y se confirma mediante la identificación de:

- La metahemoglobinemia utilizando técnicas espectrofotométricas.
- Los corpúsculos de Heinz, que aparecen desde las 24 h de ocurrir la intoxicación y alcanzan su máximo a los tres días.
- La anemia hemolítica.
- Derivados anilínicos en la orina.

Tratamiento

Todos los intoxicados deben recibir oxígeno al 100 % y se les debe administrar carbón activado si la intoxicación es por vía oral. El paciente debe ser despojado de toda su ropa para evitar que se prolongue la absorción del tóxico (tintes de calzado o vestidos) a través de la piel y se lava la superficie cutaneomucosa expuesta con grandes cantidades de agua.

El antídoto de elección para la metahemoglobinemia tóxica (solo si la metahemoglobinemia es superior al 30 %) es el azul de metileno al 1 %. Se administra por vía intravenosa en la dosis de 1 mg/kg a 2 mg/kg (0,1 mL/kg a 0,2 mL/kg) para pasar en 5 min. Esta dosis se puede repetir al cabo de 1 h si no existe respuesta, hasta alcanzar un máximo de 7 mg/kg, ya que el propio azul de metileno en altas dosis es metahemoglobinizante.

Cuando exista hemólisis o en los casos en que el paciente se encuentre en coma o no haya respuesta al azul de metileno, se utiliza la exanguineotransfusión o la plasmaféresis. El resto del tratamiento es de soporte y sintomático.

Plomo

El Departamento de Salud y Servicios de Estados unidos ha reconocido la intoxicación por plomo como un problema ambiental de máxima importancia, pues afecta con frecuencia a los niños. Niveles de plomo en sangre superiores a 10 µg/dL pueden deteriorar las funciones cognoscitivas y llevar a trastornos en la conducta de los niños y a un desarrollo intelectual deficiente, por eso la gran importancia de la prevención de esta intoxicación.

El plomo se encuentra en forma natural en la corteza terrestre de un modo relativamente abundante y su uso y contaminación ambiental se han incrementado de manera extraordinaria en los últimos 150 años, lo que ha conducido a un aumento de las concentraciones biológicas de este en la población, con niveles más altos en las zonas urbanas (20 µg/dL a 25 µg/dL relacionados con las emisiones de vehículos automotores y de la industria), mientras que las zonas rurales muestran las concentraciones más bajas (10 µg/dL a 14 µg/dL).

Las concentraciones sanguíneas aparecen más elevadas en los hombres que en las mujeres y también más altas entre los fumadores en comparación con los no fumadores.

Fuentes de contaminación

Ambiente ocupacional

- Minería y fundición de plomo.
- Alfarería.
- Fabricación y reparación de baterías.
- Mezcla de combustibles.
- Fabricación de pigmentos para pinturas.
- Fabricación de plásticos (estearato de plomo).
- Desguace de buques.

Ambiente general

El mecanismo primario a través del que ocurre la extensa y variada contaminación, lo constituye la emisión hacia el aire del metal o sus compuestos, por medio de lo que se logra una alta capacidad contaminante de prácticamente todos los componentes ambientales. Las principales fuentes son la combustión de gasolina, con un aporte muy alto, y la fundición primaria del plomo; el cocinar o almacenar alimentos en cerámicas vidriadas, la ingestión de bebidas alcohólicas destiladas en serpentines de plomo o vinos tratados con sales de plomo como preservativo y el fenómeno de la "pica" (niños que chupan juguetes o ingieren pintura rascada de las paredes).

Absorción

El plomo se absorbe por las vías respiratoria, gastrointestinal y la piel; la vía de ingreso, el tamaño de la partícula y el tipo de compuesto de plomo (orgánico o inorgánico), determinan la concentración y la posibilidad de difusión de este hacia el organismo; cerca del 35 % a 50 % del plomo que alcanza el tracto respiratorio inferior es absorbido y pasa al torrente sanguíneo; el plomo depositado en la nasofaringe, tráquea y bronquios asciende por acción de los cilios para el esófago, y se absorbe por el tracto gastrointestinal.

Los compuestos orgánicos de plomo son los que se absorben con mayor intensidad por el tracto gastrointestinal, y a través de la piel solo los compuestos inorgánicos del metal. El 90 % del plomo se localiza en los huesos, donde llega a tener una vida media de hasta 30 años; el 10 % restante se sitúa en los riñones, hígado y músculos estriados. En la sangre, el 95 % del plomo circulante se encuentra en los eritrocitos.

Se elimina por la orina (75 %), por las secreciones gastrointestinales (16 %) y por el cabello, uñas y sudor el restante.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Los efectos del plomo con respecto a la anemia, se hacen más evidentes en presencia de déficit de hierro y de calcio en el organismo. A nivel intestinal el plomo utiliza los mismos mecanismos de absorción del calcio, por lo tanto, las cantidades de este en la dieta influyen en la absorción del plomo en el sentido de que dietas ricas en calcio restringen la absorción intestinal del plomo y viceversa.

Mecanismo de acción

El mecanismo tóxico del plomo tiene tres posibilidades:

- Compite con los metales esenciales, especialmente el calcio y cinc, en su sitio de inserción a las proteínas.
- Tiene afinidad por los grupos sulfidrilos (-SH) de las proteínas, y altera la forma y función de estas, entre las que se encuentran las enzimas.
- Altera el transporte de iones esenciales.

Fisiopatología

- Sistema hemolinfopoyético: uno de los primeros y más importantes efectos del plomo en el organismo es la alteración de la síntesis del grupo hem, por la interferencia en algunas de sus etapas enzimáticas.
- Sistema nervioso: en los adultos, la manifestación neurológica más frecuente es la polineuropatía periférica, que se debe a una desmielinización y disminución de la velocidad de conducción motora. En los niños es más común la encefalopatía, ya que el plomo atraviesa con más facilidad la barrera hematoencefálica y altera la función mitocondrial, lo que da lugar a la aparición del coma y convulsiones.
- Riñones: el plomo provoca lesiones de los túmulos proximales y en el asa de Henle, que se caracteriza por aminoaciduria, hipofosfatemia con hiperfosfaturia relativa y glucosuria.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son agudas o crónicas y en general tienen carácter sistémico. Las intoxicaciones agudas son poco frecuentes y ocurren en ambientes laborales. Las que se presentan en la población, salvo situaciones de accidentes o contaminaciones masivas en general, suelen ser de carácter crónico.

La intoxicación crónica constituye la situación más frecuente, así como el problema epidemiológico más importante. Un aspecto que incide en la clínica de las intoxicaciones por plomo corresponde a los cuadros subclínicos provocados por concentraciones relativamente bajas en el ambiente o por fuentes ambientales atípicas o insospechadas bajo un proceso de exposición mantenido a largo plazo.

Manifestaciones generales

Incluyen fatiga, artralgias, temblor, cefalea, astenia e impotencia sexual.

Sistema hemolinfopoyético

En el sistema hemolinfopoyético se encuentran palidez facial (facies saturnina) y anemia hipocrómica, normocítica o microcítica.

Sistema nervioso periférico

Hay una polineuropatía motora (parálisis saturnina), cuya manifestación principal y más frecuente es la debilidad de los músculos extensores de las manos; además, hiperestesia cutánea, dolores musculares y calambres.

Sistema nervioso central

El paciente presenta trastornos de la personalidad, la memoria, el aprendizaje y de la coordinación motora; encefalopatía aguda con confusión y convulsiones (rara en adultos) y neuritis óptica.

Sistema digestivo

Hay cólicos, constipación, anorexia, náuseas y vómitos, sabor metálico en la boca, y alteraciones de la función hepática; en el examen de las encías se detecta una línea de color gris-azulado (depósito de sulfuro de plomo) llamado “ribete de Burton”.

Exámenes complementarios

Niveles de plomo en la sangre

Es el mejor indicador de exposición reciente y expresa el equilibrio entre la cantidad del metal absorbido, la que está siendo transportada por la sangre y la que se deposita en los tejidos. Los niveles de plomo encontrados normalmente en la población varían entre 10 µg/dL y 35 µg/dL.

Protoporfirina libre eritrocitaria

Es el mejor indicador de los depósitos corporales de plomo en los tejidos blandos. Sus resultados deben ser interpretados conjuntamente con los niveles de plomo en la sangre.

Actividad de la ácido gamma aminolevulínico deshidrasa

Es el más sensible indicador de los efectos del plomo con cambios detectables en niveles tan bajos de plomo en sangre como 10 µg/dL.

Tratamiento

Hay que separar al paciente de la exposición al plomo. El ácido etilendiaminotetraacético monocálcico disódico es el quelante de elección (25 mg/kg/día a 75 mg/kg/día), por vía intravenosa, durante cinco días, precedido de una dosis única de 3 mg/kg de dimercaprol, si el caso es grave.

La D-penicilamina (1 g/día a 2 g/día por vía oral) durante varias semanas, es una segunda opción, pero está contraindicada en los pacientes alérgicos a la penicilina.

Se utilizan también derivados del dimercaprol, como el ácido 2,3 dimercaptosuccínico y el 2,3 dimercapto 1-propanosulfonato.

Alcohol metílico

El alcohol metílico o metanol, también conocido como “alcohol de madera”, se utiliza industrialmente en la fabricación de disolventes de pinturas y barnices anticongelantes de automóviles, solventes de laca, líquidos de fotografía o aditivo de la gasolina. En los hogares se le emplea como fuente de calor (“alcohol de madera”) o se encuentran como parte de productos comerciales. Además, existe un uso fraudulento de este como sustituto del etanol en bebidas alcohólicas fabricadas de manera clandestina. La vía más habitual de intoxicación aguda es la oral, pero se han descrito casos raros por la vía respiratoria o cutánea. La dosis mínima letal se considera que es de 30 mL de metanol puro, aunque otros autores manejan cifras muy dispares en relación con la dosis tóxica que provoca ceguera o la muerte, pues existe una gran variabilidad individual. De todas formas, la mortalidad es muy alta.

Fisiopatología

El 90 % o 95 % del metanol es biotransformado en el hígado, donde se oxida por la presencia de la enzima alcoholdeshidrogenasa, lo que produce formaldehído, que se convierte rápidamente por la aldehidodeshidrogenasa en ácido fórmico. Este último, mediante una oxidación dependiente del folato, se transforma en anhídrido carbónico y agua. Es importante conocer que el etanol tiene una elevada afinidad por la alcoholdeshidrogenasa (10 a 20 veces superior al metanol), por eso su gran eficacia como antídoto.

Los efectos tóxicos de la sobredosis de metanol se deben a la formación de esos dos metabolitos, ya que por sí mismo, solo provoca depresión del sistema nervioso central. Aunque en un principio se señaló que el formaldehído era el máximo responsable de la toxicidad ocular, estudios posteriores demostraron que por su rápida transformación en ácido fórmico no era posible tal responsabilidad, por lo que el ácido fórmico es el causante de la toxicidad ocular y de la acidosis metabólica con brecha aniónica elevada.

Cuadro clínico

El inicio de la sintomatología varía entre 40 min y 72 h, aunque por lo general los síntomas aparecen en las primeras 12 h a 24 h. Con anterioridad el paciente solo muestra un estado de embriaguez, si ha bebido simultáneamente etanol. Los síntomas entonces pueden demorarse.

El tóxico afecta sobre todo el sistema nervioso central, los ojos y el aparato gastrointestinal[¨]:

- Sistema nervioso central: en la intoxicación leve o moderada ocurre cefalea, mareos, letargia, ataxia o simplemente un estado de embriaguez similar al de la intoxicación etílica. En casos graves son comunes convulsiones, coma y edema cerebral.
- Afectación ocular: se presenta visión borrosa referida "como caída de copos de nieve", disminución de la agudeza visual y fotofobia. Al examen físico las pupilas están dilatadas, hay pérdida del reflejo fotomotor, edema retiniano o hiperemia del disco óptico y, en ocasiones, ceguera irreversible por atrofia el nervio óptico.
- Aparato gastrointestinal: por lo irritante del producto ocurren náuseas, vómitos, epigastralgia o manifestaciones clínicas de una pancreatitis aguda.
- Otras manifestaciones: aparición de disnea que refleja la presencia de acidosis metabólica (normoclorémica con brecha aniónica elevada). En la orina se aprecia un olor a formaldehído.

Los exámenes complementarios muestran una acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada, acidosis láctica, incremento del hematócrito y del volumen corpuscular medio, hiperglucemia e hiperamilasemia.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se realiza con la demostración en el plasma del metanol, técnica que debiera existir en todos los hospitales por lo grave de la intoxicación y las posibilidades terapéuticas con el antídoto. Debido al periodo de latencia y a los escasos síntomas iniciales, fáciles de confundir con un estado de intoxicación etílica, se debe pensar en intento de suicidio o en accidente, cuando el paciente presenta acidosis metabólica intensa y rebelde al tratamiento, con la ocurrencia de un aumento de la brecha aniónica y osmolar. El diagnóstico diferencial se realiza con otras intoxicaciones que provoquen acidosis metabólica con incremento de la brecha aniónica.

En todos los casos en que se sospeche una intoxicación por metanol, es importante realizar un hemograma, gasometría arterial, calcular la brecha osmolar mediante la diferencia entre la osmolaridad sérica medida y la calculada; ionograma, creatinina, glucemia, amilasa sérica y transaminasas. Igualmente deben solicitarse los valores en plasma de etanol para descartar la ingestión simultánea de este, y en el fondo de ojo se observa la hiperemia del disco óptico.

Se consideran signos de mal pronóstico la ingestión superior a 30 mL de metanol puro u observar metanol en sangre mayor que 50 mg%, un bicarbonato estándar menor de 18 mmol/L, el aumento del volumen corpuscular medio o la presencia de convulsiones, coma, hipotensión o bradicardia.

Tratamiento

La intoxicación por metanol se considera como muy grave, por lo que inmediatamente debe administrarse su antídoto (etanol) cuando se sospeche una ingestión del tóxico superior a 30 mL en el adulto o de 0,4 mL/kg en niños, exista acidosis metabólica con pH inferior a 7,30 con brecha aniónica aumentada o manifestaciones clínicas visuales, aunque se desconozcan las concentraciones plasmáticas de metanol. Este tratamiento debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos y se tratan las alteraciones del medio interno:

- Lavado gástrico: es eficaz en todos los casos que acudan antes de la hora posingestión. El carbón activado no lo es ni tampoco los laxantes o catárticos.
- Tratamiento con etanol: es el antídoto de elección, aunque en algunos países se cuenta con otro antídoto, el formepizol o 4-metilpirazol, que sustituye al etanol. Este actúa bloqueando la formación de los metabolitos (formaldehído y ácido fórmico) responsables de la toxicidad, debido a su alta afinidad por la aldehidodeshidrogenasa. Para que este efecto sea adecuado deben existir en el plasma valores de etanol de 1 mg/mL a 1,5 mg/mL o 100 mg/100 mL a 150 mg/100 mL. El etanol puede administrarse por vía oral, aunque la mayoría de los autores aconsejan la intravenosa por vía central, preferiblemente. Para ambas vías es necesario diluir el alcohol etílico absoluto. Si es por la oral se diluye con agua hasta alcanzar una concentración del 20 % al 30 %, y en el caso de la intravenosa se diluye en suero glucosado hasta llegar al 5 % o 10 %. La pauta recomendada es:
  - Una dosis de ataque de etanol equivalente a 1 mL de alcohol etílico absoluto (99 % a 100 % de pureza) por kilogramo de peso del paciente (por vía oral o intravenosa), esta última se administra en 15 min.
  - Se sigue con una dosis de mantenimiento equivalente en alcohol etílico absoluto a 0,16 mL/kg/h (por vía oral o intravenosa). Esta dosis debe duplicarse (0,30 mL/kg/h a 0,40 mL/kg/h) durante el tiempo que se mantenga la hemodiálisis, si es que se indica. Esta dosis se continua hasta que las concentraciones de metanol se encuentren por debajo de 20 mg%, y si no se dispone de este resultado, se toman como guía los valores de pH superiores a 7,30 sin ayuda de bicarbonato.
- Tratamiento con antídoto: el formepizol es un medicamento con las ventajas de no aumentar la sedación del paciente, de tener menos riesgo de hipoglucemia, menos problemas de hipervolemia, menos inestabilidad hemodinámica y de fácil manejo y administración. Su gran desventaja es su elevado precio. El formepizol se presenta en bulbos de 1,5 mL (1 g/mL o 1 500 mg por bulbo). La dosis de ataque es de 15 mg/kg cada 12 h hasta cuatro dosis (dos días) y luego 15 mg/kg cada 12 h hasta la normalización del paciente. Siempre se administra diluido en solución salina para perfundir en 30 min cada dosis.
- Alcalinización: la administración de bicarbonato no solo mejora la acidosis metabólica, sino que además, evita la formación de ácido fórmico, y debe realizarse lo antes posi-

ble en dependencia de los valores de bicarbonato estándar y el exceso de base. A veces hay que administrar grandes cantidades por los valores tan bajos de pH.

– Hemodiálisis: dentro de las medidas de depuración extrarrenal es la más útil, ya que es capaz de depurar tanto el metanol como sus metabolitos. Ni la diuresis forzada ni la diálisis peritoneal tienen efecto depurador para esta intoxicación. Se aconseja su empleo ante cualquiera de estas situaciones:
  - Concentraciones de metanol superiores a 50 mg/100 mL.
  - Acidosis metabólica refractaria al tratamiento médico (pH menor que 7,25).
  - Manifestaciones visuales.
  - Depresión del nivel de conciencia.
  - Insuficiencia renal aguda: la hemodiálisis se continúa hasta lograr valores de metanol en la sangre inferiores a 20 mg/100 mL o el pH se mantenga por encima de 7,30 sin ayuda de bicarbonato. En caso de no disponer de gasometría, se seguirá durante 10 h a 12 h. Se debe recordar que durante la hemodiálisis hay que continuar administrando etanol.
– Otras medidas: se debe evitar siempre el edema cerebral tratando de no sobrehidratar al paciente y elevando la cabeza a 350º sobre el plano de la cama. Hay autores que aconsejan la administración de folinato cálcico (50 mg intravenosa cada 6 h, disuelto en dextrosa durante varios días) para prevenir las lesiones visuales.

Etilenglicol y otros glicoles

La intoxicación aguda por etilenglicol es muy similar a la provocada por el metanol, por lo que solo se comentan algunos detalles en que difieren.

El etilenglicol (CH_2OH_2) es otro tipo de alcohol ampliamente utilizado como componente del líquido anticongelante de los radiadores de automóviles en países fríos, disolvente en la industria del plástico, pinturas, tintes, barnices, colas y sustitutos de la glicerina o detergentes. Por su sabor ligeramente dulce, a veces se ha empleado para edulcorar bebidas alcohólicas. La dosis letal mínima es de 100 mL en adultos. La mayoría de las intoxicaciones por este alcohol ocurren por vía oral y son muy graves.

El etilenglicol *per se* apenas es tóxico, pero su biotrasformación por la alcoholdeshidrogenasa y otras enzimas, origina metabolitos que son muy tóxicos (glicoaldehído, ácido glicocólico, ácido glicoxílico, formato y oxalato). Estos productos causan acidosis metabólica, depresión miocárdica, depresión del sistema nervioso central, alteraciones renales e hipocalcemia.

Clásicamente las manifestaciones clínicas se dividen en función del tiempo transcurrido. Se sospecha cuando se trate de un paciente con embriaguez similar a la del etanol, pero sin aliento característico, coma asociado a acidosis metabólica con aumento de la brecha aniónica y presencia en la orina de cristaluria (oxalato cálcico o ácido hipúrico).

Manifestaciones clínicas

– Estadio 1 (30 min a 12 h posingestión): alteraciones gastrointestinales y del sistema nervioso central. Aspecto similar a la intoxicación etílica aguda (ausencia de olor a alcohol etílico en la respiración), náuseas, vómitos, hematemesis, coma y convulsiones, nistagmo, oftalmoplejía, papiledema, atrofia óptica, reflejos disminuidos, mioclonias y contracciones tetánicas.
– Estadio 2 (12 h a 24 h posingestión): alteraciones cardiorrespiratorias, polipnea, taquicardia, hipertensión arterial ligera, edema pulmonar agudo e insuficiencia cardiaca congestiva.
– Estadio 3 (24 h a 72 h posingestión): alteraciones renales, dolores en los flancos y necrosis tubular aguda.

Tratamiento

Es similar al que se utiliza con el metanol. Sus pilares son la alcalinización del plasma, la administración de etanol y la hemodiálisis. No debe olvidarse en este caso la realización del lavado gástrico y las demás medidas de soporte de cualquier intoxicación. Algunos autores recomiendan el uso de piridoxina, 50 mg intramuscular cada 6 h por dos días, y tiamina, 100 mg intramuscular cada 6 h, así como de magnesio en el caso de que exista hipomagnesemia.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

127

Síndrome de ahogamiento incompleto

El ahogamiento se define como el fallecimiento por asfixia secundaria a inmersión. El término síndrome de ahogamiento incompleto se aplica a la persona que sobrevive a este evento, al menos 24 h.

Epidemiología

En el mundo ocurren aproximadamente 140 000 casos de ahogamiento en un año, ya que es un accidente que sucede a diario. La verdadera incidencia del ahogamiento incompleto todavía no se ha precisado, pero se supone que es de dos a 10 veces mayor que el número real de ahogados que se notifica.

Para algunos autores, el ahogamiento constituye una de las tres primeras causas de muerte entre las edades de uno a 14 años. En la población general el 50 % de estos ocurre entre los ocho y 20 años. Los factores etiológicos incluyen el exceso de confianza en la propia capacidad natatoria, los traumatismos, la ingestión de alcohol, la administración de fármacos y la posibilidad de epilepsia. Los hombres tienen un mayor índice de ahogamiento que las mujeres.

En Cuba, según otros autores, el 64 % de los casos tienen lugar en los meses de verano y alcanza el pico máximo en el mes de julio.

El suicidio por este medio predomina en el sexo femenino.

Fisiopatología

En las últimas cinco décadas se ha hecho mucho énfasis en los cambios fisiopatológicos que ocurren en el ahogamiento incompleto, y los conceptos han variado con el paso del tiempo.

El problema esencial es la hipoxia, que condiciona la lesión de los distintos órganos. La secuencia de los hechos se puede resumir de la siguiente manera.

En la inmersión en agua fría ocurre el "reflejo de zambullida", que causa una inhibición de la respiración de carácter neurógenico y que está mediada por los nervios trigémino (agua fría en la cara) y laríngeo (agua fría en la glotis). A esto se añade una bradicardia y una vasoconstricción periférica con hipertensión arterial. Se conoce también con el término de *hidrocución*. En general es evidente a temperaturas por debajo de 20 ºC.

Con la inmersión ocurre en general una inhibición voluntaria de la respiración, hasta alcanzar niveles de presión arterial de oxígeno menores que 70 mmHg y una presión arterial de dióxido de carbono mayor que 55 mmHg, momento en que ocurre un estímulo imperativo del centro respiratorio y una inspiración involuntaria, que provoca la entrada de agua en los pulmones, lo que origina distintas alteraciones en estos, así como de los electrolitos en la sangre. Este se denomina "ahogamiento húmedo" y es más frecuente en los adultos.

En otras oportunidades, al agotarse la apnea voluntaria y el reflejo de zambullida, tiene lugar un espasmo de la glotis que hace que casi no penetre agua en los campos pulmonares. El daño es propiamente por hipoxia. Este "ahogamiento seco" se observa en el 10 % a 20 % de los casos, y es más frecuente en niños.

La hipoxia y la vasoconstricción mantenidas generan acidosis metabólica, al mismo tiempo que provoca daño miocárdico con arritmias e hipotensión arterial, lo que ocasiona una disminución de la perfusión cerebral y coronaria; se establece así el fallo miocárdico, la lesión neuronal y, finalmente, la muerte cerebral.

Lesión pulmonar

La fisiopatología del daño pulmonar varía según el ahogamiento sea en agua dulce o salada.

El agua salada del mar tiene una concentración de cloruro de sodio del 2,6 %, que es muy elevada si se compara con la solución salina fisiológica al 0,9 %. Al penetrar en las vías aéreas bajas alcanza el alvéolo, donde provoca una hipertonicidad que desnaturaliza el surfactante y genera la entrada por ósmosis de líquido plasmático en los alvéolos. Ambas causas provocan edema pulmonar con alteración de la relación ventilación/perfusión, cuya consecuencia final es la hipoxia.

El agua dulce intralveolar, incluso en pequeñas cantidades (alrededor de 1 mL/kg o 2 mL/kg) lesiona los neumocitos tipo II y causa un "lavado por arrastre", así como desnaturalización del surfactante. Esto provoca la aparición de atelectasia, genera la alteración en la relación ventilación/perfusión y, en consecuencia, aparece la hipoxia. Ocurre, además, un aumento en la resistencia de la vía aérea, lo que causa vasoconstricción pulmonar y provoca el desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria. En ocasiones se desencadena un síndrome de distress respiratorio agudo entre las 48 h a 72 h posteriores al accidente, que se denomina "ahogamiento secundario" y es más frecuente en adultos.

Lesión cerebral

Es secundaria a la isquemia e hipoxia, es el cerebro el órgano más afectado por estas noxas. Ocurre en distintas fases:

– Fase vasogénica: inicialmente ocurre un daño cerebral reversible secundario a la hipoxemia, hipotermia, entre otros, con disminución del metabolismo celular. La hipoxia por distintos mecanismos conduce al edema cerebral, que en parte condiciona una menor vascularización e isquemia cerebral.
– Fase de edema cerebral mixto: es de causa citotóxica y vasogénica, y evoluciona hacia un daño cerebral irreversible.

Otras alteraciones orgánicas

Se encuentran albuminuria, hemoglobinuria y daño renal que en algunos casos progresa hacia la necrosis tubular aguda. El paso de agua hipotónica a través del tubo digestivo condiciona su paso por ósmosis a la sangre, lo que provoca hemodilución, hiponatremia e hipotonicidad, y esto, a su vez, hemólisis. Además de hemodilución, el agua provoca, por traslocación bacteriana, una sepsis; mientras que otras veces causa necrosis hepática por isquemia.

Anatomía patológica

Aspectos macroscópicos

Desde el punto de vista macroscópico, en el hábito externo del paciente se observa la piel pálida y rugosa, principalmente en la palma de las manos y planta de los pies; aparece una espuma blanca o sanguinolenta en las vías aéreas superiores y los pulmones, que al corte rezuman un líquido espumoso; se presentan pesados y edematosos. En el sistema cardiovascular se aprecia dilatación de las cavidades derechas.

Aspectos microscópicos

En los cortes del pulmón se observa edema, hemorragia intralveolar y ruptura de alvéolos.

Manifestaciones clínicas

Si la inmersión es breve, el paciente está consciente. Si ha deglutido y aspirado agua, tose; también presenta vómitos, pero en general el estado neurológico es bueno.

Otra situación ocurre cuando es encontrado flotando en paro cardiorrespiratorio con un daño neurológico probable. Es este el caso que precisa de una valoración general inmediata para establecer factores pronósticos que orienten sobre la intensidad de la terapéutica que se debe desarrollar y la evolución neurológica que va a tener.

La utilización de la escala de Glasgow del coma (ver "Capítulo 107. Traumatismos craneoencefálicos y raquimedulares"), permite diferenciar a los pacientes con riesgo importante de secuelas severas si arroja menos de 6 puntos, aunque esta tiene valor si se realiza en el primer centro hospitalario tras el rescate, y no al ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

El examen físico revela cianosis, trismo, apnea, taquipnea y sibilancias. La presencia de espuma rosada en la boca y la nariz indica edema pulmonar. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen taquicardia, arritmias generalmente transitorias, hipotensión, paro cardiaco y *shock* circulatorio. Puede aparecer también en estos pacientes una insuficiencia renal aguda.

Exámenes complementarios

En el hemograma hay leucocitosis en la mayoría de los casos, mientras que en el examen de orina suelen apreciarse proteinuria y hemoglobinuria. En la hemogasometría arterial, el pH está disminuido a causa de la acidosis metabólica presente. La presión arterial de oxígeno está también disminuida, mientras que la presión arterial de dióxido de carbono se encuentra aumentada o disminuida.

La radiografía pulmonar simple revela en ocasiones la presencia de edema pulmonar o de neumonitis.

Tratamiento

Tratamiento preventivo

La decisión de reanimar un paciente debido un accidente por inmersión es ética más que médica y son primordiales las medidas preventivas para reducir la morbimortalidad derivada de los accidentes por esta causa:

- No deben ingerirse comidas copiosas, ni líquidos abundantes antes de entrar a la playa o piscina.
- Los niños y adolescentes deben tener la supervisión cercana de los familiares y salvavidas.
- Los adultos que no saben nadar deben mantenerse en la zona de no peligro, y de estar en botes u otras embarcaciones, utilizar equipos salvavidas.
- Resulta fundamental la no ingestión excesiva de bebidas alcohólicas que entorpezcan el razonamiento y minimicen la valoración del peligro.
- Los pacientes con padecimientos tales como la epilepsia deben ser vigilados de forma constante.
- Los niños mayores de 12 años y los adultos deben poseer conocimiento de los elementos básicos de la reanimación para suministrarla precozmente a las víctimas de ahogamiento.
- Deben ofrecerse cursos de entrenamiento e información a toda la población, sobre el rescate y la reanimación a personas que sufran accidentes por inmersión, para que tengan al menos un conocimiento mínimo de qué hacer ante un evento de este tipo.

Tratamiento prehospitalario

El ahogamiento y el rescate tras el accidente, provocan una situación de confusión inicial, en la que es difícil precisar el tiempo de inmersión, la asociación o no de traumatismos o de convulsiones, la temperatura del agua, e incluso, las condiciones en las que es rescatado (paro cardiaco, presencia o no de movimientos respiratorios). De todas formas, la reanimación *in situ* ha demostrado su eficacia, aunque no sea realizada por expertos.

El objetivo primario de la terapia de urgencia a las víctimas de ahogamiento incompleto, es la restauración de la ventilación y de la perfusión, así como la normalización de los gases en la sangre y del equilibrio acidobásico.

La consecuencia más importante de una inmersión prolongada sin ventilación es la hipoxemia, y la duración de la hipoxia es el factor crítico, ya que el pronóstico está en relación con el daño hipóxico y la lesión cerebral secundaria. En este sentido, el tratamiento inicial está encaminado a minimizar la hipoxia. Es por eso que los rescatadores tienen que restablecer la respiración y la perfusión tan rápido como sea posible. Siempre deben estar preparados para, con precaución y cuidado, minimizar los daños.

El tratamiento inicial a la persona con ahogamiento incompleto es restablecer la respiración con la técnica boca-boca, tan pronto como las vías aéreas estén libres y abiertas y la seguridad del rescatador esté garantizada. Esto usualmente se alcanza cuando la víctima está en aguas poco profundas o fuera de esta.

Con el traumatismo del cuello hay que ser suspicaz, por lo que este se mantiene en posición neutral, sin flexión ni extensión, con el paciente en posición horizontal y en decúbito supino. Si la víctima está volteada, hay que alinear la cabeza, cuello, tórax y el resto del cuerpo.

La respiración debe iniciarse de inmediato cuando la persona no respira. No es necesario limpiar la vía aérea del agua aspirada, ya que en la mayoría de los casos la cantidad de agua en esta, tanto dulce como salada, es modesta y rápidamente pasa de los pulmones a la circulación. Por otra parte, del 10 % a 12 % de las víctimas no aspiran agua debido a estas razones. El intento de impedir que no pase el agua a los pulmones por medio de la aspiración de las vías aéreas es innecesario y peligroso, porque puede provocar broncoaspiración del contenido gástrico.

La compresión abdominal subdiafragmática (maniobra de Heimlich), habitualmente retarda el inicio de la ventilación y de la respiración, por lo que solo se utiliza si se sospecha que hay obstrucción de la vía aérea. Si es necesario realizarla, la reanimación cardiopulmocerebral se reinicia después de esta,

con la cabeza ladeada, siempre que no se tenga sospecha de traumatismo cervical.

Las compresiones torácicas no deben hacerse en el agua, a menos que el equipo de rescate esté entrenado y tenga un soporte para la espalda de la víctima. No hay buena perfusión cerebral salvo que el accidentado esté en posición horizontal, pues la vertical reduce el volumen sanguíneo que se dirige al cerebro y al corazón. El pulso es difícil de constatar por la vasoconstricción periférica y por un gasto cardiaco bajo. Si no hay pulso, se deben comenzar las compresiones torácicas de inmediato.

Aunque el paciente recupere la conciencia, hay que transportarlo inmediatamente, monitorizado de forma constante y oxigenado para evitar las consecuencias de la hipoxia.

Tratamiento hospitalario

El tratamiento posterior en un centro especializado descansa en tres objetivos:

- Apoyo respiratorio y hemodinámico.
- Medidas de protección cerebral.
- Tratamiento de las complicaciones.

Apoyo respiratorio y hemodinámico

Tras la reanimación cardiopulmocerebral inicial, o si esta no se ha realizado en forma prioritaria, se deben asegurar una oxigenación y una ventilación adecuadas al llegar al servicio de urgencias. Los criterios de intubación en el síndrome de ahogamiento incompleto son sencillos, pues su necesidad es evidente si el paciente precisa reanimación cardiopulmocerebral o si se encuentra en coma profundo, ya que la requiere para permeabilizar la vía aérea o para el tratamiento por medio de la ventilación mecánica. A veces es preciso aplicar concentraciones muy altas de oxígeno para corregir el cortocircuito pulmonar. Desde el punto de vista pulmonar, la indicación de intubación depende de la presencia de aspiración abundante de agua.

El apoyo hemodinámico tras la reanimación inicial debe incluir inotrópicos (dopamina, dobutamina, entre otros), expansores y coloides, por el riesgo de edema cerebral, por lo que es necesario medir la presión venosa central y, si es posible, la presión de oclusión de la arteria pulmonar, además de la arterial.

Medidas de protección cerebral

Tienen el propósito de minimizar la lesión cerebral provocada por la hipoxia y sus consecuencias: edema cerebral e hipertensión intracraneal:

- Restricción hídrica mediante aportes líquidos calculados al 50 % de las necesidades basales.
- Reducción de la masa sanguínea cerebral por vasoconstricción inducida por hiperventilación. Se deben mantener niveles de presión arterial de dióxido de carbono entre 25 mmHg y 30 mmHg durante las crisis agudas de hipertensión intracraneal.
- Utilización de diuréticos osmóticos y de asa como tratamiento de base inicial en dosis bajas (manitol, 0,5 g/kg). El manitol en dosis más altas (1 g/kg a 3 g/kg) se reserva para el tratamiento de las crisis agudas de hipertensión intracraneal.
- Monitorización de la presión intracraneal para tratar de mantenerla por debajo de 20 mmHg, lo que resulta importante para garantizar una adecuada presión de perfusión cerebral. Se debe monitorizar en los pacientes que presenten un coma profundo al ingreso.
- La modificación del metabolismo cerebral con la utilización de barbitúricos en dosis altas fue un arma terapéutica útil para la reducción de la presión intracraneal. Actualmente se emplean los barbitúricos en dosis bajas para sedación: thiopental en perfusión continua, de 1 mg/kg/h a 3 mg/kg/h.
- No está indicado en la actualidad el uso de corticoides para reducir el edema cerebral.
- La hipotermia de superficie reduce el metabolismo cerebral, por lo que protege al cerebro ante una crisis hipóxica. Disminuye el consumo de oxígeno aproximadamente en el 10 % por cada 1 ºC.
- El tratamiento precoz de las convulsiones puede evitar una lesión cerebral sobreañadida. Por lo general se utiliza la fenitoína, de forma preferente, por su menor efecto sobre la conciencia.

Tratamiento de las complicaciones

Una vez estabilizado el cuadro general, hay que considerar la posibilidad de fracturas o de traumatismos craneoencefálicos, que se tratan de acuerdo con sus particularidades.

Las alteraciones electrolíticas que se presentan generalmente son transitorias, al igual que las complicaciones hematológicas (hemólisis, coagulación intravascular diseminada). Estas últimas en ocasiones necesitan del uso de hemoderivados.

La insuficiencia renal aguda por lo común revierte con el empleo de diuréticos.

Las complicaciones tardías son la infección secundaria a la aspiración, las lesiones químicas de las vísceras y las secuelas lógicas de un tratamiento prolongado en una unidad de cuidados intensivos: barotrauma pulmonar, sepsis o reacción a los fármacos utilizados.

De presentarse complicaciones infecciosas pulmonares, el tratamiento antibiótico debe cubrir los gérmenes grampositivos y gramnegativos.

No hay justificación para el uso de corticosteroides y antibióticos profilácticos en este tipo de casos, y la eficacia y rapidez de la reanimación, así como la respuesta neurológica inicial son los mejores indicadores para establecer un pronóstico.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

128

Enfermedad radiactiva

El uso de bombas atómicas en 1945 en las ciudades de Hiroshima y Nagasaki en el Japón, con unas 100 000 muertes inmediatas a la explosión, fue un terrible llamado a la humanidad sobre la mala utilización de los conocimientos de la ciencia. De forma lamentable, y en estos casos accidentales, han ocurrido víctimas en Estados Unidos, Japón, Brasil y especialmente en el gran accidente de la planta de Chernobyl, en la antigua Unión Soviética, el 26 de abril de 1986: 30 trabajadores muertos, 100 hospitalizados y 5 millones de afectados; otra alerta sobre la necesidad del uso seguro de la energía nuclear. Más reciente, en la guerra Estados Unidos/Iraq, se ha descrito el llamado *síndrome del golfo*, por la utilización de proyectiles dotados de sustancias radiactivas, que los hacen especialmente efectivos. Finalmente, los sucesos debido a los resultados del tsunami sobre la planta nuclear de Fukushima, Japón, han vuelto a alertar sobre los efectos de la radioactividad en humanos.

El uso militar o civil de la energía nuclear es una nueva causa de enfermedad, con una letalidad no sospechada. Los sistemas de protección de los trabajadores en estas fuentes son de gran seguridad y la Comisión Internacional de Protección Radiológica ha establecido dosis límites por año de 1 mSv (milisievert) para el público y de 20 mSv para los trabajadores.

Etiología

Cuando se utiliza la energía nuclear como un arma de guerra, y ese fue el caso de las ciudades japonesas de Hiroshima y Nagasaki, los efectos vulnerantes sobre las personas obedecen a múltiples factores: la onda expansiva, la irradiación luminosa, la radiación penetrante y la contaminación del terreno, aparte de los derrumbes e incendios, todo esto constituye un conjunto demoníaco capaz de provocar muchas víctimas. La radiación penetrante está constituida por radiaciones alfa y beta de poca penetración y radiaciones X y gamma de gran penetración. Los efectos a nivel celular desde hace años se explican por dos teorías: el efecto directo y el indirecto. El primero propone que la radiación actúa por golpe directo sobre los átomos de las células afectadas y sus estructuras, que resultan dañadas, especialmente el ADN y su capacidad para servir de molde. La teoría indirecta plantea que la hidrólisis del agua provoca radicales libres, que actúan sobre el ADN y otras estructuras para causar efectos deletéreos y modificaciones químicas. El efecto biológico puede no llegar a ser aparente en minutos e incluso décadas; por lo tanto, la radiación tiene por lo común latencia.

Actualmente se utilizan nuevas unidades de medida, como el Gray (Gy), para medir la absorción (1 Gray = 100 Rad). La unidad de dosis colectiva es el sievenet-hombre. El kilobecquerel por metro cuadrado es una unidad de medida de la radiactividad en un área. Un millisievert (mSv) equivale a la exposición a 50 rayos X de tórax. En resumen, el Gray es una medida de absorción, el millisievert de exposición y el kilobecquerel es una unidad de medida de la radiactividad en un área determinada.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas están en relación con la dosis y siempre suponiendo irradiación corporal total. Hay formas sobreagudas, agudas, crónicas y secuelas tardías.

Cuando el paciente recibe dosis de entre 501 Rad y 700 Rad (5 Gy a 7 Gy), y hasta 5 000 Rad (50 Gy), la muerte ocurre en el 100 % de los casos. Si la dosis alcanza entre 301 Rad y 500 Rad (3 Gy a 5 Gy), ocurren náuseas y vómitos el primer día, y después fiebre, hemorragias y diarreas. El 50 % de los casos fallece al mes. Si la dosis recibida es de 200 Rad a 300 Rad (2 Gy a 3 Gy), la supervivencia puede ser de 80 % y requieren unos seis meses para recuperarse. Por debajo de estas dosis no hay fallecidos, solo manifestaciones digestivas y hematopoyéticas. Son realmente terribles las consecuencias tardías de la exposición radiactiva. En el accidente de Chernobyl se reportó cáncer de tiroides en niños, con cifras muy altas. Así, en 1986 se conocieron en tres países de la antigua Unión Soviétiva 10 casos de cáncer de tiroides al año, y para 1994, 130 casos por año en los mismos países.

En Japón, meses o años más tarde después del bombardeo atómico, aparecieron diversos tipos de neoplasias, con una incidencia incrementada de hasta 20 veces en las leucemias agudas. Otros cánceres del tubo digestivo, pulmón, glándulas salivales y vías urinarias tuvieron también un notable incremento.

Diagnóstico

Casi siempre los afectados se relacionan con un acontecimiento militar o con un accidente en una planta de generación en lugares en que se utiliza la energía nuclear, ya sea en la medicina, la agricultura o la industria.

La medición de la actividad radiactiva y el cuadro clínico posterior, ya sea inmediato o tardío a un acontecimiento como los referidos, deben hacer sospechar la enfermedad.

Tratamiento

En muchas enfermedades la profilaxis es lo más deseable, y así ocurre en esta. Las medidas son principalmente de sostenimiento, como hidratación, uso de antibióticos, transfusiones y hasta la posibilidad de trasplante medular. Los casos de más de 700 Rad (7 Gy) son prácticamente intratables.

129

Choque o *shock* eléctrico

La electricidad es ampliamente utilizada en todos los aspectos de la vida y posee aplicaciones comerciales desde 1849, pero resulta necesario ofrecer algunos conceptos básicos para que se comprenda mejor este tema:

- Corriente eléctrica: no es más que un flujo de electrones, desde un punto de mayor potencial a otro menor.
- Corriente directa: es la corriente eléctrica que circula de modo continuo en una misma dirección. En esta la dirección del flujo y la cantidad de corriente son constantes.
- Corriente alterna: es la corriente eléctrica que invierte su sentido de circulación periódicamente, o sea, la dirección del flujo y la cantidad de corriente cambian en la unidad de tiempo.
- Ciclo: es el periodo de tiempo desde la cresta de una onda eléctrica hasta la de la próxima que la sigue.
- Frecuencia: es el número de veces que aparece la onda eléctrica en un segundo. Su unidad de medida es el Hertz (Hz).
- Voltaje: es la fuerza mediante la cual los electrones son impulsados. Su unidad de medida es el voltio (V).
- Resistencia: es la fuerza que se opone al paso de la corriente eléctrica. Su unidad de medida es el ohmio (Ω).
- Ley de Ohm: establece la relación entre corriente, voltaje y resistencia. Enuncia que la corriente que circula en un circuito (I) es igual al voltaje (E) dividido por la resistencia (R): I = E/R.
- Ampere: es la unidad de corriente eléctrica (intensidad).

Concepto

El choque eléctrico es el daño causado por el paso de la corriente eléctrica a través de los tejidos del cuerpo. La lesión eléctrica resulta de los efectos directos de la corriente y de la conversión de esta en calor al atravesar los tejidos del organismo.

La electricidad puede ser atmosférica (el rayo) o industrial, de alto o de bajo voltaje. La electricidad industrial ocasiona accidentes que se denominan *electrocución*, y los provocados por la electricidad atmosférica se llaman *fulguración*. Las lesiones potenciales consisten en anomalías fisiológicas y quemaduras.

Frecuencia

La posibilidad de lesión eléctrica que ponga en peligro la vida existe en todas las zonas electrificadas: el hogar, la escuela, la industria, la agricultura, los parques de diversiones y hasta en los hospitales.

El choque eléctrico se debe a descuido, ignorancia, instrumentos o equipos defectuosos o a un acto de la naturaleza: el rayo. El uso sistemático de los equipos hospitalarios (electrocardiógrafos, aparatos de succión, camas operadas por electricidad, aparatos de rayos X, entre otros) significa un peligro potencial, por lo que su instalación, manejo y mantenimiento cuidadoso por un personal experto en estos aparatos, disminuyen este riesgo.

Los accidentes por electricidad son más frecuentes de lo que en realidad se cree y en Estados Unidos se notifican unos 5 000 anuales que requieren de tratamiento médico, y entre 800 y 1 000 fallecidos. De estos un tercio corresponde a accidentes caseros y por electricidad atmosférica, pero el mayor porcentaje es debido a accidentes laborales.

Los estudios realizados demuestran que aproximadamente el 1 % de las muertes por accidentes en general se deben a *shock* eléctrico, y que el 25 % de este total es causado por la electricidad atmosférica.

Etiología

En relación con la corriente eléctrica

Los factores que determinan la naturaleza y severidad del daño eléctrico con respecto a la corriente incluyen:

- Tipo y magnitud de la corriente eléctrica.
- Resistencia corporal en el punto de contacto.
- Vía de conducción de la corriente.
- Duración del contacto con el flujo eléctrico.

Tipo y magnitud de la corriente eléctrica

La corriente directa es menos peligrosa que la alterna, ya que sus efectos sobre el cuerpo dependen fundamentalmente de la frecuencia. La alterna de baja frecuencia, de 50 Hz a 60 Hz, es más peligrosa que la de alta frecuencia, y es de tres a cinco veces más dañina que la directa del mismo voltaje y amperaje.

La corriente directa provoca una contracción convulsiva que a menudo separa a la víctima del foco de contacto y evita una mayor exposición a la corriente. La alterna de 60 Hz causa tetania muscular, que en ocasiones suele "congelar" por largo tiempo la mano de la víctima sobre el circuito eléctrico; tienen lugar así quemaduras severas si el voltaje es alto. Generalmente, cuanto mayor son el voltaje y el amperaje, mayor es la lesión causada por cualquier tipo de corriente.

Tanto la corriente alterna como la directa afectan al organismo provocando alteraciones de las funciones fisiológicas o lesiones térmicas, electroquímicas o de otro tipo (quemaduras, hemólisis, deshidratación, necrosis del músculo y otros tejidos, fracturas vertebrales, avulsiones musculares y de tendones, entre otras). El *shock* eléctrico causa a menudo una combinación de todos estos efectos.

Por su magnitud, la corriente de alta tensión (más de 1 000 V) provoca los daños más serios, aunque a veces ocurren electrocuciones fatales con corriente de bajo voltaje (110 V).

Resistencia corporal en el punto de contacto

La resistencia corporal (medida en Ω/cm²) está concentrada primariamente en la piel y varía con las condiciones de esta. Si se encuentra seca, bien queratinizada e intacta, tiene una resistencia de 20 000 a 30 000 Ω/cm². Sin embargo, cuando está húmeda, disminuye a 500 Ω/cm² y si tiene soluciones de continuidad o se mide directamente en las mucosas (boca, vagina y recto), la resistencia puede ser mucho más baja, del orden de los 200 Ω/cm² a 300 Ω/cm². Las palmas de las manos o las plantas de los pies recubiertas de callosidades llegan a tener una resistencia de 2 millones Ω/cm² a 3 millones Ω/cm².

Vía de conducción de la corriente

El punto más común de entrada de la electricidad es la mano, seguida de la cabeza, y la salida más común es el pie. Un contacto con el dorso de la mano es menos peligroso, pues determina una extensión súbita de los dedos que provoca la separación del electrodo; mientras que un contacto con la región palmar resulta muy peligroso, pues provoca la flexión súbita de los dedos y el aprisionamiento del electrodo entre estos.

El trayecto de la corriente a través del cuerpo resulta crucial para determinar las lesiones. La conducción de brazo a brazo o entre un brazo y una pierna a potencial tierra, es mucho más peligrosa que el contacto entre una pierna y la tierra, ya que en los primeros la corriente puede atravesar el corazón.

Duración del contacto con el flujo eléctrico

La duración del flujo de corriente por el cuerpo es importante, ya que mientras el corazón es vulnerable a corrientes de voltajes relativamente bajos, la gravedad de la lesión corporal es de forma directa proporcional a la duración de la exposición, pues las alteraciones hísticas ocurren con las exposiciones de mayor duración, que permiten un flujo interno de corriente.

El calor se produce al pasar la corriente a través de los tejidos, lo que causa serias quemaduras, coagulación de las proteínas, trombosis vascular y necrosis hística. La víctima de un rayo es raro que sufra de quemaduras internas o externas, a pesar del elevado voltaje, porque la duración del flujo de corriente es extremadamente corto y no es suficiente para causar alteraciones cutáneas.

Una corriente alterna de 60 Hz y de bajo voltaje (110 V a 220 V) por vía transtorácica durante una fracción de segundo, es capaz de provocar fibrilación ventricular con corrientes tan bajas como de 60 mA a 100 mA; mientras que para la corriente directa se requieren de 300 mA a 500 mA.

En relación con el organismo

El daño por el contacto eléctrico es más severo en las extremidades, por su menor área transversa por unidad de corriente en comparación con el tronco; pero en los puntos de contacto, por donde entra y sale la corriente, el daño es aún más grave.

La resistencia de los tejidos varía de mayor a menor en este orden: hueso, grasa, tendón, piel, músculo, sangre y nervio. Los vasos sanguíneos son particularmente muy buenos conductores al comportarse como tuberías llenas de soluciones electrolíticas, lo que ocasiona necrosis por coagulación de los pequeños vasos. Los grandes vasos, al poseer mayor flujo, disipan el calor y evitan el daño. El hueso resiste más el paso de la corriente eléctrica, pero se genera calor por esta, que posteriormente se irradia y provoca un daño térmico mantenido de los músculos y de las estructuras adyacentes. Este mecanismo causa la muerte de los músculos cercanos al hueso.

La lesión muscular libera potasio, hemoglobina y mioglobina, que aumentan en la sangre y ocasionan necrosis tubular e insuficiencia renal aguda.

Al pasar la corriente por los centros bulbares provoca inhibición de estos si supera los 5 000 V, lo que se traduce por paro respiratorio.

Las alteraciones cardiovasculares son las de mayor importancia y se deben a:

- Acción directa sobre el haz de His.
- Agotamiento ventricular por contracción ventricular intensa al paso de la corriente.
- Fibrilación ventricular con corrientes superiores a 70 mA durante 5 s.
- Alteraciones vasomotoras con hipertensión arterial y estasis en el territorio capilar y venoso.

Manifestaciones clínicas

Están determinadas, entre otros aspectos, por la personalidad biológica del paciente, lo que explica que bajo circunstancias aparentemente iguales ocurran accidentes mortales en unos y en otros no.

Entre los factores predisponentes se señalan el hambre, la sed, la fatiga, las emociones y las insolaciones. Existen enfermedades de importancia denominadas preeléctricas, como las cardiopatías, las infecciones pulmonares y las nefritis.

El choque eléctrico provoca la caída de la persona al suelo o lanza a esta lejos de la fuente de corriente, además de presentar contracciones musculares severas y tetania, que pueden acompañarse de fracturas y dislocaciones, así como de hernias de discos intervertebrales.

En los puntos de contacto eléctrico, la piel se encuentra edematosa y rodeada de un área arrugada y deprimida si el choque fue por bajo voltaje. Si ocurrió por alto voltaje, está seca, arrugada y carbonizada.

En general, suelen estar afectados todos los sistemas del organismo.

Sistema cardiorrespiratorio

Los accidentes que ocurren en bañeras con circuitos de 110 V, donde se establece un contacto húmedo (conexión a tierra), no presentan quemaduras, pero sufren un paro cardiorrespiratorio. Cuando tiene lugar el fallo respiratorio, las respiraciones desaparecen, la persona está inconsciente, pero hay pulso, con disminución de la presión arterial. La piel está fría, cianótica y se aprecian petequias en la nuca y espalda. La cara y las orejas adquieren un tinte violáceo con manchas oscuras. Se observan hemorragias subconjuntivales. A este tipo se le denomina “electrocutado azul”.

Cuando ocurre el paro cardiaco no se encuentran ruidos cardiacos o pulsos, y el accidentado está inconsciente, las respiraciones continúan por breves minutos para luego desaparecer y después muere. El paciente está pálido, pero no cianótico y se le denomina “electrocutado blanco”.

Hay casos con un patrón electrocardiográfico de isquemia subepicárdica. Se cree que las arritmias supraventriculares son transitorias, pero esto no está confirmado. Las más peligrosas son las ventriculares.

Sistema digestivo

En las vías digestivas se encuentran íleo paralítico, úlceras de estrés y perforación o necrosis del estómago, hígado, vesícula, intestino y de la musculatura retroperitoneal.

Sistema urinario

Se presentan hemoglobinuria o mioglobinuria e insuficiencia renal aguda.

Sistema nervioso

La pérdida de la conciencia habitualmente sigue al contacto con el alto voltaje y dura minutos u horas, pero a veces se prolonga. También hay cefalea, fatiga e irritabilidad nerviosa, trastornos en la atención, la concentración y la memoria, y de manera tardía, polineuropatías, distrofias simpáticas reflejas, monoplejías, hemiplejías, paraplejías o cuadriplejías, que desafortunadamente casi siempre son permanentes. Las lesiones por fulguración son por lo general superficiales, rara vez dejan huellas de entrada y salida y no afectan las estructuras profundas, fenómeno que se conoce con el nombre de *flashover*. En la piel se observan lesiones arborizantes o serpiginosas de aspecto característico.

El paro cardiaco consecutivo al rayo por lo común ocurre por asistolia más que por fibrilación ventricular y su índice de respuesta a la reanimación resulta superior a los de otra causa, por lo que deben iniciarse las maniobras de reanimación cardiopulmonar aun en los aparentemente fallecidos y no suspenderse mientras no aparezcan los signos de la muerte cerebral.

Se presentan algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad:

- Musculoesqueléticas:
  - Mionecrosis.
  - Síndrome compartimental.
  - Fracturas óseas.
  - Fracturas por compresión.
- Quemaduras.
- Cardiacas:
  - Fibrilación ventricular.
  - Asistolia.
  - Taquicardia sinusal.
  - Fibrilación auricular.
  - Infarto de miocardio.
  - Alteraciones en el electrocardiograma.
  - Aumento isoenzima MB-creatinquinasa.
- Vasculares:
  - Trombosis arterial/venosa.
  - Ruptura arterial.
  - Aneurismas.
- Gastrointestinales:
  - Náuseas y vómitos.
  - Úlcera de estrés.
  - Íleo.
  - Perforación intestinal.
- Renales y metabólicas:
  - Necrosis tubular aguda.
  - Acidosis láctica.
- Neurológicas:
  - Pérdida de la conciencia.
  - Confusión.
  - Convulsiones.
  - Parálisis.
  - Mielitis transversa.
  - Neuropatía periférica.
- Oftálmicas:
  - Cataratas.
  - Iritis recurrente.

Exámenes complementarios

- Hemograma: es común encontrar una leucocitosis con predominio de polimorfonucleares.
- Examen de orina: es frecuente la albuminuria y es posible hallar mioglobinuria/hemoglobinuria.
- Líquido cefalorraquídeo: ocasionalmente hay aumento de su presión en la manometría, así como presencia de sangre a causa de las lesiones vasculares generalizadas.
- Fosfocinasa de creatina: a veces está elevada en la sangre si el paciente presenta mioglobinuria.

Tratamiento

Por lo común las lesiones eléctricas resultan de accidentes potencialmente fatales, por lo que se requiere que el médico se familiarice con sus manifestaciones y posibles complicaciones, pues muchas víctimas electrocutadas mueren antes de que se las pueda ayudar. Las que sobreviven con frecuencia sufren lesiones graves que requieren de un tratamiento adecuado.

Tratamiento preventivo

Lo más importante es la profilaxis de estos accidentes. Las medidas de protección física en los centros laborales y las de seguridad adoptada en la industria, centros de trabajo y en el hogar, son pilares básicos para evitar los accidentes eléctricos.

La prevención de las lesiones por electricidad requiere de un diseño, una instalación y un mantenimiento adecuados de todos los dispositivos eléctricos. Resultan esenciales la educación de los hábitos y una obediencia de las normas de utilización, así como mucho sentido común y respeto cuando se manipule la electricidad.

Potencialmente cualquier dispositivo eléctrico que toque o existe la posibilidad de ser tocado por el cuerpo amenaza la vida, por lo que debe de estar conectado de forma adecuada a la tierra e incorporársele circuitos protectores.

Frente al rayo, son esenciales el sentido común, el uso de sistemas eficaces de protección y la costumbre de guarecerse en lugares seguros durante las tormentas.

Tratamiento prehospitalario

Inicialmente consiste en alejar al paciente del punto de contacto, restablecer de inmediato las funciones vitales y, de ser necesario, facilitar los cuidados complementarios.

La interrupción del contacto entre la víctima y el conductor eléctrico se realiza mediante la desconexión de la corriente, o tratando de alejar a la persona del contacto. Lo mejor, si es posible realizarlo rápidamente, es desconectar la corriente.

Si el accidente ocurre con bajos voltajes (110 V a 220 V), el socorrista debe estar seguro de que se encuentra bien aislado de tierra y utilizar un material aislante como tela, madera seca, cuero o goma, para liberar a la víctima. Si se trata de líneas de alto voltaje, es mejor esperar a que se corte la corriente. A veces no es fácil diferenciar fuera de los edificios qué línea es de alto o bajo voltaje.

Tan pronto como el accidentado pueda ser explorado, es necesario realizar un examen rápido de las funciones vitales (respiratoria, cardiaca y neurológica). La prioridad la posee la estabilidad de las vías aéreas. Si no se observa respiración espontánea o ha ocurrido el paro cardiaco, son necesarias de inmediato las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Una vez restablecidas las funciones vitales, se evalúan la naturaleza y extensión de la lesión y se tratan. Se han de buscar dislocaciones, fracturas, lesiones de la columna cervical y contusiones.

Se utiliza el collarín cervical hasta que se excluya la posibilidad de lesión de esta zona, y se procede a buscar los puntos de contacto de la corriente por la posibilidad de daño en ese sitio.

Al igual que en otros pacientes traumatizados, se debe vigilar su estado respiratorio, administrar oxígeno y proceder a la intubación endotraqueal al primer signo de insuficiencia respiratoria.

Es posible que se necesiten grandes volúmenes de líquidos; los mejores resultados se obtienen con la solución Ringer, 2 mL/kg/área corporal lesionada a 4 mL/kg/área corporal lesionada, que se ajustan según la diuresis que se obtenga.

Las arritmias cardiacas resultan frecuentes en estos pacientes, por lo que es necesario monitorizar esta esfera y realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Cuidados hospitalarios

Estos pacientes necesitan, por lo general, la reanimación cardiorrespiratoria, el control mediante la monitorización y las medidas de sostén de las constantes vitales, por lo que se deben de ingresar y monitorizarlos por lo menos durante 24 h si se encuentra alguno de estos elementos:

- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- Paso transtorácico de la corriente.
- Dolor torácico o hipoxia.
- Paro cardiaco.
- Alteraciones en el electrocardiograma.
- Tetania.
- Pérdida de la conciencia.
- Fulguración.
- Quemaduras o lesiones traumáticas graves.

El paso de la corriente eléctrica a través del tórax provoca alteraciones pulmonares; por esto hay que realizar un examen clínico del aparato respiratorio cada 4 h, estimular al paciente a que tosa y haga inspiraciones profundas, además de establecer un seguimiento por medios gasométricos. El personal de enfermería debe estar entrenado en la búsqueda de signos de hipoxia, como intranquilidad, disnea, taquicardia y cianosis.

Las arritmias cardiacas aparecen precozmente, pero el paciente necesita control cardiovascular con monitores, por si se presentasen taquicardia sinusal, extrasistolia ventricular y bloqueos aurículo-ventricular. Los electrocardiogramas seriados permiten detectar las manifestaciones isquémicas del miocardio, y respecto a las determinaciones enzimáticas en la sangre, se debe recordar que a veces están elevadas por el daño muscular.

Las afecciones vasculares provocan edema de los miembros, que mejora elevándolos. La atenuación o desaparición del pulso en los miembros superiores o inferiores debe ser notificada de inmediato, pues puede ser necesaria una fasciotomía u otra intervención quirúrgica de urgencia para salvar un miembro.

Si hay presencia de mioglobinuria, están indicados los aportes de líquidos y diuréticos (manitol y furosemida) para aumentar el flujo renal y mantener una diuresis de 100 mL/h, así como alcalinizar la orina con bicarbonato para evitar que se precipite la mioglobina en los túbulos renales.

Si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico, es conveniente elevar la cabeza 30º para disminuir la hipertensión intracraneal.

No se debe olvidar, en el medio en que esto sea posible, la realización de una tomografía axial computarizada ante cualquier alteración de la conciencia, por la posibilidad de sangramiento intracraneal.

Deben buscarse las manifestaciones clínicas posibles en todos los sistemas orgánicos, para su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. Se debe tener en mente el íleo, el sangramiento digestivo, las trombosis venosas y las lesiones de órganos abdominales.

No se debe olvidar la profilaxis del tétanos, y recordar siempre el tratamiento local de las quemaduras y heridas, si han ocurrido. Esto incluye la cura diaria con aplicación tópica del acetato de mafenide o sulfadiazina de plata, el uso de la penicilina cristalina por vía intravenosa para evitar las infecciones por anaerobios, el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento final en unión del caumatólogo, mediante injertos y la transferencia de tejido libre.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

BIBLIOGRAFÍA

Albarrán, J. A. (1969). *Cirugía de guerra*. La Habana: Editorial Ciencia y Técnica, pp. 214-264.

Bairaktari, E., Katopodis, K., Siamopoulos, K. C., Tsolas, O. (1998). Paraquat-induced renal injury. Studied by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine. *Clin Chem*, 44(6), 1256-1261.

Berkow, R. (1992). *El Manual Merck*. Trastornos provocados por agentes físicos: *Shock* eléctrico, pp. 2519-2531.

Boggild, H., Freund, L., y Bagger, J. P. (1995). Persistent atrial fibrillation following electrical injury. *Occup Med (Oxf)*, 45(1), 49-50.

Cao García, A., Pría Grosso, N. (1981). *Nociones elementales de electricidad*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, pp. 3-30.

Chochinov, A. (1998). Alcohol 'on board'. Man overboard boating fatalities in Canada. *CMAJ*, 159(3), 259-260.

Dueñas, C. (1995). Accidentes por inmersión: Ahogamiento y casi ahogamiento. Presentación de 38 casos. *Rev Colomb Neurol*, 7(1), 29-35.

Ernst, A., Zibrak, J. D. (1998). Carbon monoxide poisoning. *New Eng J Med*, 339(22), 1603-1608.

Gómez, N., Andrade, R., Raldos, F., Gómez, J., Melgar, J., Falcones, R. (1998). Use of interferón in hepatic necrosis produced by paraquat and yellow phosphorus: experimental evaluation. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 28(2), 189-192.

Goodwin, S. R., Boysen, P. G., Model, J. H. (1995). Near drowning: Adults and children. En: Ayres, S. M. (ed.): *Textbook of Critical Care*. 3ra. ed., pp. 65-74.

Guillén Domenech, M. E. (1988). Shock eléctrico. En: Caballero López, A., Hernández Rodríguez, H. P. (ed.): *Terapia intensiva.* Tomo 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 368-376.

Howland, J. *et al*. (1996). Why are most drowning victims men? Sex differences in aquatics skills and behaviors. *Am J Public Health,* 86(1), 93-96.

Kirby, R. R., Taylor, R. W., Civetta, J. M. (1994). Drowning and Near drowning. En: *Handbook of Critical Care,* pp. 313-321.

Krupp, M. A. (1980). Paraquat. En: Krupp, M. A. *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 15ta. ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, p. 1099.

Lieker, M., Schweizer, A., Hohn, L., Morel, D. R., Spiliopoulos, A. (1998). Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning. *Thorax,* 53(7), 620-621.

Logan, P. (1998). Chilhood drownings and fencing of outdoor pools in the United States in 1994. *Pedriatics,* 101(6), E3.

Mendoza, M. R., Capetillo, M., Lantrop, M. E., Oydozun, G. M. (1990). Intoxicación experimental por paraquat: Correlación entre el recuento celular diferencial del lavado bronquial alveolar y la histopatología. *Enf Respir Cir Torac*, 6(1), 4-10.

Missliwetz, J. (1995). Seis casos de muerte premeditada por ahogamiento en adultos. *Arch Kriminol,* 195(3-4), 175-189.

Molchanov, M. S. (1980). *Clínica de guerra*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, pp. 99-150.

Nolla Salas, J. (1988). Plasmaferesis y exanguinotransfusión. *Med Intens*, 12, 10, 568.

Okonek, S., Baum, P. (1983). Intoxicaciones. En: Schölmerich. *Cuidados intensivos en medicina*. 2da. ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, pp. 561-563.

Robbins, S. L. (1994). Enfermedades del medio ambiente y nutrición. En: *Tratado sobre las bases* 595 *patológicas de la enfermedad*. 5ta ed., Philadelphia: Saunders, pp. 402-408.

Rubin, B. M., Doman, D. B., Golberg, H. J., Golding, M. I. (1998). Deathgrip esophagus: segmental aperistalsis following electrical injury. *Dig Dis Sci*, 43(9), 1970-1972.

Santilli, M (1998). Preventing accidental injury in people with epilepsy. *Clin Nurs Pract Epilepsy*, 5(1), 11-12.

Shank, E. S., Muth, C. M. (2000). Decompression illness, iatrogenic gas embolism and carbon monoxide poisoning: The role of hyperbaric oxygen therapy. *International Anesthesiology Clinics*, 39(1), 111-138.

Sharon, K. (1997). Drowning and near drowning in children. *CME*, 15(9), 1165-1168.

Spilmen, D. (1994). Actualización en la clasificación del ahogamiento. Estudio de 20 años. *J Bras Med*, 66(4), 21-37.

WHO (1995). *Health consequences of the Chernobyl accident*. Results of the IPHECA, Pilot project and related national programs, Summary report. Génova.

Winfree, J., Barillo, D. J. (1997). Nonthermal Injuries. *Nurs Clin North Am*, 32(2), 275-296.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

II

5ta Edición

Con el nuevo nombre *Roca Goderich. Temas de medicina interna*, esta obra llega a su quinta edición. Durante casi 50 años, ha servido como libro de texto de la asignatura en la carrera de Medicina. "El Roca", como lo nombran los estudiantes, es uno de los clásicos de la literatura médica cubana y cuyo autor principal es uno de los míticos profesores que ha formado varias generaciones de médicos cubanos y del mundo.

Con este texto, los estudiantes se adentran por primera vez en el mundo real de la medicina asistencial; en la amplia diversidad de enfermedades que atiende la medicina interna; en el método clínico, y en el tratamiento al paciente desde una perspectiva general integral, todo lo cual completarán con otras asignaturas a lo largo de sus estudios médicos.

Esta nueva edición se actualizó, al decir de sus autores, fieles herederos de la Escuela Cubana de Medicina, "en concordancia con los avances de la ciencia y la técnica, en un país con decenas de médicos de alto nivel científico, quienes no solo atienden las necesidades de la nación, sino que esparcidos por una buena parte del mundo, solucionan o ayudan a solucionar infinitos problemas de salud que infortunadamente todavía sufren muchos países de la tierra". Es también un homenaje a su creador, quien como una leyenda viva permanecerá en todas las aulas de medicina de nuestro país.

ISBN 978-959-313-108-7

ecimed

www.ecimed.sld.cu

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN