“La Encrucijada del Diagnóstico Sindrómico”

Tomo Único

Medicina Humana

Fisiopatología

“La Encrucijada del Diagnóstico Sindrómico”

Tomo Único

Carlos A. García-Escovar

Daniela García-Endara

Segunda Edición

Carlos A. García-Escovar MD. Esp. MSc. PhD.

Daniela García-Endara MD. Esp. MSc.

2023

ISBN: XXXXXXXX

Exordio 2º Edición – 2023

No es posible el diagnóstico médico sin el conocimiento fisiopatológico de esa patología, esto quedó demostrado fehacientemente con la última pandemia, me refiero al COVID-19, cuando empezó esta terrible enfermedad las complicaciones y mortalidad fueron más altas de lo esperado; generalmente, otras enfermedades respiratorias se podían complicar con neumonías; sin embargo, la COVID-19 evolucionaba a embolias pulmonares; cuando conocimos la fisiopatología de esta nueva enfermedad comenzamos a controlarla, inclusive, antes de la vacuna. Además, para el cuidado de la salud y la atención médica debemos entender lo que influyen la conservación de la *homeostasis* en el desarrollo de patologías, debemos contar con logros de aprendizajes previos en las áreas de biología y fisiología; hay ocasiones que llega una persona con gripe y saluda con todos; sin embargo, unos pocos se contagian de la gripe con sintomatología de diferente intensidad, pero la mayoría ni siquiera sufre la enfermedad. Pues hay respuestas diferentes a la agresión, inclusive en personas de la misma edad, del mismo sexo, aparentemente normales, de un nivel socioeconómico similar, sin recalcar las diferencias alimentarias, por lo tanto, en miembros de en un mismo hogar, con respuestas diferentes. Si para nosotros es importante el individuo, resulta básico el análisis de la interrelación entre salud y enfermedad incluyendo la presencia de las noxas, el medio ambiente, los hábitos y por supuesto la predisposición genética. Todo esto se refleja en la respuesta del porque alguien todo el tiempo se enferma sin justificación y otra persona nunca se enferma. Tampoco nos olvidamos de las condiciones especiales de la mujer embarazada frente a las noxas y lo que representa el estrés o distrés en relación con la respuesta a la agresión.

Carlos A. García-Escovar MD. Esp. MSc. PhD.

Exordio 1º Edición Tomo 1 – 2021

Para poder entender todo lo que influyen en la conservación de la *homeostasis* en el desarrollo de patologías debemos contar con logros de aprendizajes previos en las áreas de biología y fisiología; hay ocasiones que llega una persona con gripe y saluda con todos; sin embargo, unos pocos se contagian de la gripe con sintomatología de diferente intensidad, pero la mayoría ni siquiera sufre la enfermedad. Pues hay respuestas a la agresión diferentes, inclusive en personas de la misma edad, del mismo sexo, aparentemente normales, de un nivel socioeconómico similar, sin recalcar las diferencias alimentarias por lo tanto miembros de en un mismo hogar, con respuestas diferentes.

Si para nosotros es importante el individuo, resulta básico el análisis de la interrelación entre salud y enfermedad incluyendo la presencia de las noxas, el medio ambiente, los hábitos y por supuesto la predisposición genética. Todo esto se refleja en la respuesta del porque alguien todo el tiempo se vive enfermando sin justificación y otra persona nunca se enferma.

Más adelante vamos a dedicar una separata, sin profundizar, la genética en la predisposición a la enfermedad. Por ejemplo, un paciente con un síndrome metabólico, le decimos que al menos es prediabético, sin duda en un porcentaje importante lo ha heredado de su familia. Pero, también vamos a analizar sobre el ras, gen p53, en otras palabras, sobre Oncogénesis.

También, tenemos otra separata en el capítulo preliminar en el que hablamos sobre el Envejecimiento, tanto desde el punto de vista de la fisiología del Adulto Mayor y su fragilidad por la *homeoestenosis* que destruyo la reserva fisiológica, contrastándola con la fisiopatología del viejo.

Tampoco nos olvidamos de las condiciones especiales de la mujer embarazada frente a las noxas y lo que representa el estrés o distrés en relación con la respuesta a la agresión.

Carlos A. García-Escovar MD. Esp. MSc. PhD.

Exordio 1º Edición Tomo 2 – 2022

En este segundo tomo nos encontramos con estudiantes que han fortalecido los conocimientos de morfofisiología; pues en el primer tomo después de estudiar la fisiopatología general, esto es termorregulación y fiebre, determinantes de salud, inflamación, edema, envejecimiento, oncogenes, cardiorrespiratorio, hipertensión arterial sistémica, arritmias cardiacas, anemias, leucemias y bazo. Esa primera publicación fortaleció el conocimiento de la respuesta a la agresión en sus diferentes niveles de complejidad; también quedo establecida la trascendencia de la *Determinación Social de la Salud* y como consecuencia la subsunción de lo individual a lo general.

Las noxas, el medio ambiente, hábitos y la predisposición genética se relacional en torno a las enfermedades y su curación más allá de la atención médica; sin embargo, el cuidado de la salud resulta indispensable para una buena calidad y cantidad de vida. El capítulo del aparato digestivo resulta ser especialmente importante ya que la fisiopatología es indispensable para el diagnóstico de las patologías; pues la clínica resulta confusa ya que la misma sintomatología la comparten no solo las diferentes enfermedades sino también los diferentes niveles del tubo digestivo; por ejemplo, la dispepsia puede estar presente en una indigestión y en el cáncer.

En este tomo vamos a estudiar de manera detallada y en un capítulo especial: exámenes complementarios, aprendizaje basado en problemas y un glosario detallado.

Carlos A. García-Escovar MD. Esp. MSc. PhD.

Índice de contenido

Exordio 2º Edición – 2023 i
Exordio 1º Edición Tomo 1 – 2021 iii
Exordio 1º Edición Tomo 2 – 2022 v
Introducción xi
Capítulo Preliminar 1
Generalidades 3
Conceptos Básicos 3
Termorregulación y fiebre 8
Termorregulación 8
Fiebre 15
Punto de ajuste 19
Determinantes de salud 21
Signo, síntoma, síndrome 22
Inflamación 25
Edema 35
Envejecimiento 55
Fisiopatología general de los tumores 61
Oncogenes 61
Capítulo Cardiorrespiratorio 65
Respiratorio 67
Cardiovascular 72
Potencial de acción en el musculo cardiaco. 72
Hipertensión arterial sistémica 84
Arritmias cardiacas 90
Capítulo Hematopoyético 95
Anemias 97
Leucemias 103
Bazo 107
Capítulo Digestivo 111
Generalidades 113
Dolor abdominal 131
Estreñimiento 134
Diarrea 137
Pancreatitis 141

Hepatopatía grasa no alcohólica 146
Hipertensión portal 153
Cirrosis hepática 158
Capítulo genitourinario 163
Enfermedad renal 165
Hidroelectrolítico y Ácido Básico 180
Capítulo Sistema Nervioso Central 191
Generalidades de movimientos, sensibilidad y conducta 193
Actividad refleja del sistema nervioso 198
Manejo del dolor 204
Parkinsonismo 207
Hipertensión Endocraneana 213
Sistema Piramidal 217
Accidente Cerebrovascular 227
Meningitis 229
Capítulo Endócrino 233
Generalidades 235
Mecanismos de acción hormonal 239
Glándula Suprarrenal 241
Fisiología 241
Fisiopatología 245
Síndrome de Ovario Poliquístico 253
Disfunciones sexuales masculinas 256
Glándula Tiroides 266
Diabetes Mellitus 296
Metabolismo de los lípidos 305
Recordatorio fisiológico 305
Trastornos del metabolismo de los lípidos 310
Introducción 310
Metabolismo del Calcio 318
Fisiopatología de los trastornos del metabolismo del fosforo, magnesio y calcio 318
Capítulo musculoesquelético 321
Fisiología del sistema musculoesquelético (sistema locomotor) 323
Recordatorio fisiológico 323
Artrosis 331
Exámenes complementarios 334

Glosario de términos 342
Aprendizaje basado en problemas (ABP) 344
Referencias bibliográficas 347

Introducción

La fisiopatología es la introducción a la medicina clínica y una perspectiva con respecto a la enfermedad. Además, corresponde al área de formación profesional y es de carácter teórico-práctico. Representa un conocimiento tan importante del estudiante durante toda su formación académica, este debe demostrar, fehacientemente, su capacidad de utilización del razonamiento clínico, a través de evaluaciones donde están inmersos conocimientos de fisiopatología que le permitan resolver simulaciones de situaciones patológicas relacionadas con síndromes cardiorrespiratorios, abdominales, digestivos, renales, abdomen agudo, politraumatismos, embarazo, parto y puerperio, recién nacido entre otros. Al inicio y durante cada capítulo recordaremos información indispensable de morfofisiología. El propósito final es que el estudiante conozca la fisiopatología de las entidades nosológicas más frecuentes e importantes de la Medicina Interna.

La medicina se asienta sobre las *ciencias biológicas básicas*. Por lo tanto, sólo es posible ejercitar un acto médico responsable con el conocimiento de la estructura del ser humano y su funcionamiento. La Anatomía siendo parte de la Biología, pretendemos que sea la base para una interpretación de los problemas clínicos, quirúrgicos y de diagnóstico; y juntamente con la Fisiología lograr en el estudiante una dependencia científica y lógica del conocimiento médico, estableciendo el dominio de la nomenclatura médica, que aplicará en todo el resto de su vida profesional y de investigación.

Capítulo Preliminar

Generalidades

Conceptos Básicos

Debemos comenzar definiendo que es Fisiopatología: Es el estudio de las enfermedades o estados anormales con etiologías conocidas o desconocidas. Siendo la Etiología el estudio de las causalidades de la enfermedad. Patogenia es el estado anormal, propiamente dicho, expresado en un proceso patológico definido, el cual expresa alteraciones funcionales y morfológicas. La Etiopatogenia explica los mecanismos fisiopatológicos correspondientes a cada noxa. Los padres de la etiopatogenia fueron Koch y Pasteur, quienes desde aquella época afirmaban que si conocíamos los agentes que producían los estados anormales en el individuo podíamos eliminarlos y la enfermedad no se produciría. Cuando nos referimos a los cambios morfológicos estamos ablando de los procesos adaptativos celulares, tales como: hiperplasia, hipertrofia, atrofia, displasia. Un individuo puede desarrollar una hiperplasia fisiológica o normal, por ejemplo: el útero durante el embarazo o la glándula mamaria durante la adolescencia o una hiperplasia compensadora, por ejemplo: la hiperplasia de los hepatocitos después de una hepatectomía parcial o una hiperplasia patológica, por ejemplo: la hiperplasia de los ganglios linfáticos ocasionadas por la presencia de noxas biológicas, aunque también las hay de origen desconocido.

Una hipertrofia patológica o normal, por ejemplo: el crecimiento exagerado de los músculos frente al ejercicio y es patológica, por ejemplo: cuando un órgano tiene sobrecarga de trabajo o sea en la hipertrofia cardiaca por aumento de la resistencia valvular o vascular. Las displasias siempre son patológicas, por ejemplo: en el contagio con el virus del papiloma humano y se produce una displasia o metaplasia como defensa, hay una queratinización de la mucosa del cuello del útero y que puede generar una anaplasia, o sea una enfermedad maligna; también la patología

puede no solamente ocasionar trastornos de tipo morfológico sino también bioquímicos, como por ejemplo: cambios de origen hormonales como resulta en quien tiene un síndrome metabólico, no hay una asimilación adecuada de la glucosa, se inicia el proceso de neoglucogénesis, lo que provoca una producción exagerada de glucagón, y se produce un trastorno de origen bioquímico funcional, que empieza con la producción de una sustancia que se llama "hormona parecida al glucagón". Otras patologías, como las enfermedades malignas óseas, también están relacionadas con la producción anómala de sustancias que se llaman, por ejemplo: "péptido parecido a la hormona paratiroidea", en casi todos los casos que tienen que ver con procesos neoplásicos, vinculados a alteraciones en los procesos bioquímicos y fisiológicos que se relacionan con enfermedades irreversibles, crónicas y hasta tumorales o degenerativas.

Si aceptamos que resulta básico establecer con claridad meridiana las causas de los procesos fisiopatológicos para encontrar su tratamiento adecuado; entonces resulta indispensable, en este momento, aclarar los fundamentos o criterios relacionados con la ontogenia y filogenia. La ontogenia se refiere al desarrollo desde la fertilidad del ovulo hasta el final del desarrollo del individuo o sea hasta la senescencia, consecuentemente todos los trastornos que se produzcan en ese proceso tendrían origen ontogénico. Pero, pueden existir trastornos de origen filogénicos, estas enfermedades, entonces, ya no tendrían su origen después de la fecundación, sino un origen genético pre conceptivo. Aclaremos: la filogenia se refiere al desarrollo evolutivo de nuestra especie, o sea nuestra herencia genética, dicho de otra manera, a la estructura de genoma humano.

Gracias a que las enfermedades dependen, también, de realidades ontogenéticas y filogenéticas es que los médicos tenemos "chamba", por esto es por lo que fisiopatológicamente hay "enfermos y no enfermedades". De otra manera seria suficiente un software y una computadora por familia

y resuelto el problema de la salud. Qué pena, pero cada persona, cada individuo tiene características específicas que lo transforman en un ser único, y así mismo especial para generar diferentes manifestaciones o respuesta frente a la agresión, por eso es que pueden haber tantas presentaciones sintomatológicas, como tantas cuantas personas existan, inclusive en un paciente que hoy reside en una ciudad de altura se presenta una patología por una noxa de una manera, y ese mismo paciente va a vivir al nivel del mar y siendo atacado por el mismo tipo de noxa puede generar respuestas diferentes. Es que el medio ambiente, el envejecimiento, el sexo, el embarazo pueden alterar el tipo de respuesta a la agresión. Pues la biología es un *evento* extraordinario en la generación permanente de vida.

Un simple ejemplo puede matizar las aseveraciones previas y hace entendible la obligatoriedad de que los médicos tengamos que hacer ejercicios de razonamiento permanentemente con cada paciente: entonces un paciente que dice: …hay doctor vengo a la consulta porque tengo un dolor en la boca del estómago (epigastrio) y a ese paciente se le diagnosticó ulcera gastroduodenal, llega otro luego y también con dolor en el epigastrio y el diagnóstico fue un infarto agudo de miocardio, y entra otro y dice doctor me duele aquí en la boca del estómago en el epigastrio, y resulta que son cálculos en la vesícula biliar, y llega otro con igual dolor y resulta que es apendicitis, y otro igual y resulta con reflujo gastroesofágico, y viene una paciente igual con dolor en epigastrio y su problema es psicosomático por estrés. Aunque parezca exageración en cada caso debemos realizar un análisis prolijo y razonado, …*cuidado aparecen los sabiondos y echan a perder la vida de un paciente*... Como consecuencia del análisis anterior aparece un nuevo problema, pues hay cuatro variables importantísimas que influyen en la conservación de la salud (Sistema de Asistencia Sanitaria, Estilo de Vida, Medio Ambiente y Biología Humana).

El *Sistema de Asistencia Sanitaria*, lo dirige el Ministerio de Salud Pública (MSP) e incluye los hospitales y Centros Médicos, tanto públicos como privados. En esta variable el *peso en la mortalidad* le corresponde el 11% y el gasto equivale al 90.6%.

El *Estilo de Vida*, en este tema, cada individuo lo puede variar y con resultados dramáticos, pues trascienden las costumbres, la idiosincrasia y la adopción de proyectos de vida "modernos" que resultan atractivos, por la influencia de un supuesto *"buen vivir"* que ofertan en algunos casos los países del primer mundo. En la provincia de Manabí de Ecuador, la exquisitez de sus comidas típicas, que también son de consumo consuetudinario, propicia en la región uno de los índices más altos de síndrome metabólico, diabetes tipo II, dislipidemias, entre otras patologías. En esta variable el *peso en la mortalidad* le corresponde el 43% y el gasto equivale al 1.2%.

El *Medio Ambiente*, este tema tiene dos aristas: el medio que nosotros generamos y el más complejo el que generan los Estados y dentro de estos las industrias. Por ejemplo, en Chile, bien al sur, hay problemas graves con la capa de ozono y en este lugar la exposición al sol produce en muchos casos, cáncer de piel. Aquí en el ecuador ahora mismo hay que estar, diariamente, pendiente de la información de los medios de comunicación sobre la cantidad de rayos UV a la que vamos a estar expuestos, para salir más o menos protegidos. En esta variable el *peso en la mortalidad* le corresponde el 19% y el gasto equivale al 1.5%.

Por último, tenemos la *Biología Humana*, esta variable podría resultar inamovible por parte del individuo, incluso de la sociedad. Un ejemplo es el nacimiento de un niño con el síndrome de Down o Trisomía 21. En esta variable el *peso en la mortalidad* le corresponde el 27% y el gasto equivale al 6.9%.

En el año 2012 en la región costera del Ecuador hubo 100 casos de Dengue Grave, de los cuales murieron 20 pacientes de diferentes edades y ambos sexos, de acuerdo con la OMS la mortalidad en estos casos debe ser menos del 1%. Solo Manabí puso el 50% de los muertos. Si existieran buenos sistemas de agua potable, alcantarillado y recolección de aguas lluvias en las zonas urbanas, no existirían tantos pacientes con dengue y no tantos muertos.

Termorregulación y fiebre

Termorregulación

La gente conoce a la hipertermia comúnmente como insolación, su nombre correcto es golpe de calor, esta es una patología en la cual el agente etiológico es físico, son los rayos solares en general, que afectan al paciente, es frecuente que en ciudades como Manta de Ecuador, si alguien se queda dormido en la playa en horas críticas, puede presentarse lo que se conoce como golpe de calor; también suele suceder que cuando hay naufragios, por ejemplo de embarcaciones de pesca, y los pescadores pasan muchas horas bajo el sol cuando logran rescatarlos pueden estar deshidratados y si no tenían agua dulce podría presentarse lo que conocemos como un golpe de calor; estos pacientes comienzan con mucha sed, sudoración profusa y fatiga; luego puede aparecer cefalea, náuseas, escalofríos, y cuando desaparece la sudoración el problema es grave, eso significa que hay un problema de hipovolemia, como consecuencia de una deshidratación grave, comienzan los trastornos de tipo intracelular; luego aparece el vértigo y por último la pérdida de conocimiento. También puede haber calambres musculares, piel seca, debilidad, y con la falla ventricular el pulso se altera y aparece taquicardia, síndrome confusional y sin una atención médica rápida y adecuada el paciente puede morir.

Es importante tener claro algunos conceptos en lo relacionado con los incrementos de la temperatura; por ejemplo, la fiebre aparece como un síntoma de respuesta a la agresión, *a la infección*, la fiebre es beneficiosa, a menos que se eleve sin control; sin embargo, también influye en el diagnóstico el lugar donde se mide la temperatura, cuando es tomada por vía rectal o vaginal estamos seguros de que no ha habido un enfriamiento, pero la piel puede enfriarse con el medio ambiente, y hasta la boca abierta que se produce por congestión nasal puede no ser efectiva. Cuando la temperatura rebaza los 40° C, el hipotálamo tiene problemas para

controlarla, en condiciones normales si no hay problemas de deshidratación en el paciente, el hipotálamo no fracasa y podrá implementar los mecanismos de control, los niños son más frágiles porque con poca cantidad de pérdida de líquido se va a deshidratar y aparece la fiebre con facilidad, se puede descontrolar y hasta rebasar los 40° C, ante todo esto el hipotálamo empieza a confundirse, el sistema nervioso central falla y esta persona está expuesta a tener un desenlace fatal, puede morir, inclusive en ocasiones pueden presentarse convulsiones por la fiebre. Hay síntomas muy importantes que nos orientan de que algo malo está pasando; por ejemplo, en los adultos mayores con fiebre alta pueden decir que tienen angustia, una sensación rara en la boca del estómago, en el epigastrio, piloerección en la espalda o en cualquier parte del cuerpo (*profanamente se conoce como piel de gallina, sin embargo, esta sensación no siempre se produce por fiebre alta*), esto puede suceder con fiebre entre 40° y 40.5° C. Cuando pasa de 40.5° a 41.1° C, hay debilidad muscular, desorientación, no reconoce a las personas, se confunde y va a haber desequilibrio postural, se pierde la tonicidad muscular. Entre 41.1° a 41.7° C, desaparece la sudoración, no funciona el hipotálamo y pierde la conciencia, con más de 42.2° C el paciente muere, inclusive en estos momentos, aunque hagamos todo bien el daño celular es irreversible.

Tenemos algunas recomendaciones importantes para los estudiantes de medicina u otras profesiones vinculadas a la salud; la gente confía en ellos y pueden opinar frente a ciertas decisiones en una escuela o colegio, cada vez que haya actividades deportivas que vayan a durar más de una hora o que sean de alto rendimiento debemos evitar que esta se haga en áreas en que la temperatura ambiente este más de 28° C, porque pueden producir perjuicios importantes; esta es una de las razones que en el futbol los tiempos son de 45 minutos con un intermedio de 15 minutos de recuperación e hidratación. No se deben realizar juegos en canchas

descubiertas entre 11:00 y 16:00 en los países ecuatoriales como el nuestro de dos estaciones y eterna primavera. Recuerden que una señorita en Guayaquil murió en deporte extremo, era una pista en la que corrían con grandes esfuerzos, en el camino no había provisión de agua, la señorita estaba bien entrenada, pero había tanto calor que se deshidrato extremamente, la temperatura subió demasiado y murió; era una persona joven acostumbrada a ese tipo de ejercicio, debió ingerir agua cada 15 a 20 minutos de 100 a 200 ml de agua. Deben tener claro que los primeros síntomas en el golpe de calor son el vértigo, escalofríos, cefalea y la torpeza, luego problemas de equilibrio; probablemente ustedes han visto que la persona está jugando y se tira al piso, ese es un inicio de torpeza; le dan líquidos, hay personas que se mojan con manguera con lo que sea, eso contrarrestar el golpe de calor, sin embargo, en ocasiones hay desenlaces fatales solo por el desconocimiento.

Hablemos algo de fisiología, de que se trata lo de la termorregulación. Que es la termorregulación: Regular la temperatura está relacionada con la pérdida o ganancia de calor, la humanidad casi no ha inventado nada, casi todo lo hemos copiado de la biología; por ejemplo: un carro viejo que no tiene ni reservorio para recuperar el agua tiene que todos los días ponerle agua al radiador para recuperar lo que falta, los seres humanos perdemos una cantidad de agua al día, por medio de la orina, sudor, respiración, defecación, ahí hay perdidas; la termorregulación provoca que la sangre circule más o menos rápido, dependiendo de la producción de calor en la combustión o consumo de la glucosa, así como en los carros la gasolina, entonces podemos decir en definiciones de términos, termorregulación son los mecanismos del organismo para regular los cambios de temperatura ocasionados por la combustión que genera calor, la euhidratación que significa hidratación normal, pues es indispensable controlar la cantidad de agua, si hay mucha agua *fallas* si hay

poca agua *fallas*. Entonces decimos que un paciente esta euhidratado, o sea que está bien cuando las pérdidas o ganancias de agua no superan ni disminuyen el 0,5% de la masa corporal, cuando esta entre esos límites o sea entre el 1% del límite, que es muy estrecho esta euhidratado y no hay problema. Hay hipohidratación, cuando la perdida de agua es mayor del 0,5% de la masa corporal, hay una hiperhidratación cuando la ganancia es mayor de 0,5%, entonces allí salen dos nuevos términos: *deshidratación* y *rehidratación.* La deshidratación es cuando hubo perdida, y la rehidratación cuando la hemos recuperado, esto lo debemos tener claro; por ejemplo, un paciente que muere por dengue, *una enfermedad común en nuestro medio*, en el 2013 murieron 20 pacientes de 100 a nivel nacional y no murieron por el virus, el virus no hace casi nada, sino por perdida de agua, por deshidratación. En cada proceso de enfermedad se produce consumos de caloría y se generan desordenes hídricos; pero en esta patología no todo es tan fácil, el análisis fisiopatológico resulta indispensable, en muchos de estos pacientes el edema no se presenta en los miembros inferiores o en la cara, sino en la cavidad abdominal (ascitis) hasta que se vea clínicamente por lo menos hay un litro y medio en un niño, lo mandan a la casa y durante la noche hay una pérdida de agua importante, al amanecer se agrava y puede morir por un diagnóstico retardado, entonces esos 20 pacientes que murieron no fue por el virus sino por el trastorno hidroelectrolítico; pero lamentablemente no se dieron cuenta precozmente, es que las células necesitan agua para todas sus funciones, y si hay litro y medio de agua en el abdomen se generó deshidratación grave, y para que no se pare el corazón las células ceden agua, se descompensa y se hace irreversible; y aunque la hidraten es demasiado tarde y el paciente no sobrevive, tenían que saber fisiopatología para que se den cuenta de ese desbalance, en el hombre más o menos el 60% de la masa corporal es agua y en la mujer solo el 50%, por qué ellas tienen mayor cantidad de grasa,

¿para qué?. Es un 10% que no es agua en la mujer y es grasa, eso es bastante. Este excedente lo va a necesitar para la neoglucogénesis por si acaso no coma, la mujer debe estar en las mejores condiciones para preñarse, biológicamente hablando, una mujer con poca grasa en el pecho, trasero y caderas significa que esta desnutrida para la eficiencia en la perpetuidad de la especie, la mujer que tiene más acúmulos de grasa en estos tres lugares que son de fácil acceso para el hígado, está mejor equipada para ser madre, todo esto es cuestión hormonal, los estrógenos también producen otro beneficio, que no se acumule grasa en las arterias, o sea que una mujer mientras está en edad reproductiva esta normal, y es súper normal que el estrógeno no permite que se acumule colesterol en las arterias; por tal razón, una mujer que no tenga enfermedades congénitas no tendrá problemas vasculares antes de que llegue a la menopausia, luego alcanza al hombre con las complicaciones cardiovasculares. La mayor parte de reacciones químicas se dan en presencia de agua; además, sirve de transporte de gases, nutrientes, hormonas, enzimas, es primordial para la termorregulación, lubrica las articulaciones, es la que permite la estructura y la forma por medio de la tonicidad.

Diariamente eliminamos de 1000 a 1500 ml de agua en la orina, de 100 a 200 en las heces, de 250 a 300 ml en la exhalación respiratoria, en el sudor de 200 a 700 ml en reposo, más consumo de glucosa más calor, durante el ejercicio el calor puede aumentar unas 20 veces, el calor aumenta a un grado de temperatura cada 5 minutos, hay sectores musculares que pueden llegar a una temperatura de 40° C, pero no todo el cuerpo. El hipotálamo es el centro que capta las convecciones del organismo con respecto a la temperatura, cuando hay un aumento de la temperatura el hipotálamo mantiene la temperatura en 37° C, a través de la vasodilatación hasta que temperatura se normalice. Cuáles son las formas para transferir calor o para ganarlo cuando hay problemas: 1. la

conducción, contacto molecular directo, el agua sobre el sitio de producción de calor, 2. convección o movimiento de gases o líquidos sobre la superficie caliente, 3. la radiación o rayos infrarrojos que varían la temperatura y 4. la evaporación. Son los cuatro métodos, tiene que haber un equilibrio entre la perdida y ganancia de calor, o sea tal cantidad de calor se produce, tal cantidad de calor se pierde. La evaporación del sudor es el mejor medio, disipa el 80% del calor generado por el ejercicio, por lo tanto, las enfermedades que impiden la sudoración son complicadas, hay algunas enfermedades que disminuyen la producción de sudor como, por ejemplo: enfermedades tiroideas, autoinmunes. Si el hipotálamo no logra controlar el aumento de la temperatura se produce deshidratación, el paciente ya no suda y hay peligro de trastornos del Sistema Nervioso Central y después de los 40° C y no hay como disipar ese calor la muerte es casi segura por lo que hay daños cerebrales o procesos de coagulopatías. Hay formas que tenemos para darnos cuenta, principalmente, cuando un niño con fiebre llora sin lágrimas, tiene la boca reseca, no suda, ese niño se puede morir cualquier momento con un trastorno hemodinámico. Con la hipohidratación grave empieza a utilizar el agua de la célula se complica y muere.

Con la deshidratación hay trastornos del solvente, las relaciones metabólicas se ven alteradas, ya no hay transporte, la termorregulación se mantiene, hay una pérdida de la estructura y la tonicidad, no solamente en la parte externa, sino también el tubo digestivo se complica, aparece una disminución del llenado ventricular o sea se produce insuficiencia cardiaca, se genera un desequilibrio electrolítico: el sodio, potasio, cloro empiezan a trastornarse, se incrementa el lactato sanguíneo como consecuencia de los mecanismos anaerobios. Una persona que pesa 100 kg y por la fiebre en un día pierde 4 o 6 kg ya está grave, se produce anorexia, vértigo, náuseas, taquipnea, disfagia, hay peligros de aspiración, esto significa que esta con problemas muy graves y si, adicionalmente, a la falta líquidos no puede

tragar, ya se generó un trastorno neurológico y si las pérdidas son de más el 12% es irreversible y el paciente muere. Recordando morfofisiología, en el diencéfalo y el hipotálamo se encuentran las funciones de sobrevivencia, pero está el control de la temperatura y cuando existe un aumento de esta, ya sea internamente (como el ejercicio) o externamente (una temperatura elevada del ambiente), lo capta el sensor que tiene el hipotálamo y se activan una serie de mecanismos usando principalmente el agua. El primer mecanismo de control es la vasodilatación que es el más eficiente, inclusive aumenta la producción de sudor y se enfría la parte externa (es decir la piel) y esto ayuda a controlar la temperatura, teniendo en cuenta que el aumento de temperatura acelera los procesos bioquímicos, pero si aumentan mucho, pueden provocar muerte celular. En la termorregulación el medio más efectivo es el sudor, algo parecido pasa cuando se usa agua para bajar la temperatura, se baña al paciente, especialmente en neonatología. El sudor en condiciones fisiológicas elimina el 80% de calor, se puede llegar a producir un litro de sudor en una hora, lo cual es muy grave.

Cuando hay un proceso infeccioso o ha ingresado cualquier noxa, el mecanismo más eficiente del organismo para defenderse es elevar la temperatura por dos razones: 1. se incrementa con lo cual se hacen más rápido los procesos bioquímicos, así se producen más rápido hormonas, aminoácidos, enzimas y sustancias que ayudan en los procesos inmunológicos, esto no afecta a nuestras propias células ya que no están en proceso de mitosis. Esto quiere decir que en un paciente con fiebre no es recomendable bajar la fiebre a menos de 38° C, pero si se incrementa mucho podemos utilizar medios físicos, es decir bañando a la persona, si se alteran los procesos de control del hipotálamo se produce deshidratación, si la temperatura asciende a más de 40° C y no se logra disminuirla, los daños pueden ser irreversibles. Hay una enfermedad típica que se llama insolación y que su nombre verdadero es Golpe de Calor, y este puede

darse por el sol o algún tipo de horno que aumente la temperatura, sus síntomas al principio va a ser fatiga, y esto se puede agravar teniendo dolor de cabeza, escalofrió, náuseas, pierde la sudoración y de ahí la conciencia, puede haber calambres y palidez. Cuando ya no se puede estabilizar al paciente por medios físicos y la temperatura esta entre 40.5 a 41.1° C presenta debilidad muscular, desorientación y perdida de la tonicidad, al pasar de 41.1 a 41.7, se pierde la sudoración; y al llegar a una temperatura de 42.2° C el paciente muere.

Recomendaciones: Las actividades deportivas superiores a un tiempo de una hora es un riego para el individuo, la exposición al sol especialmente en la costa deben realizarse antes de las 8 de la mañana o después de la 5 de la tarde, debe disponerse un adecuado suministro de agua u otros fluidos en la actividad y a intervalos de 15 a 20 minutos de acuerdo a la temperatura ambiente, debe beber entre 100 y 200 ml en cada toma, el personal de salud debe tener en cuenta que los primeros síntomas de enfermedad por calor son vértigo, escalofríos, dolor de cabeza y torpeza y esto se remedia con la reposición de líquidos.

Fiebre

Un altísimo porcentaje de las patologías están relacionados con agentes etiológicos biológicos, y la fiebre entra como un síntoma importante en la manifestación de la patología o inclusive cuando debe tener fiebre y el paciente no la tiene, nosotros debemos preocuparnos.

¿Qué es la fiebre?

Fue Kluger en 1980, hace muy poco tiempo, generó un concepto efectivo de que es la fiebre: La fiebre es la *elevación activa de la temperatura:* lo primero, la elevación activa, que significa esto, si un carro está rodando y son personas que lo van empujando, ese movimiento es pasivo, pero si el carro rueda porque esta prendido el motor, ese es un rodaje activo, porque es autónomamente dentro del propio vehículo que se

realiza el movimiento; cuando nosotros hablamos de la elevación activa de la fiebre, es que esta elevación de la temperatura es autónoma, se está produciendo por actividades metabólicas dentro del organismo por consumo de glucosa que está produciendo la elevación de la temperatura, lo que significa que si es un proceso metabólico, los pacientes diabéticos no siempre hacen fiebre, los pacientes tiroideos también tienen problemas metabólicos, los viejitos, a veces no se dan cuenta que están con una neumonía y se mueren porque no hizo fiebre, entonces la fiebre es una elevación activa de la temperatura corporal. *Mediante el ascenso del punto de ajuste hipotalámico*; para que nos sirve esta fiebre, no es mala, *disminuye la morbilidad*, ¿qué es morbilidad?, es enfermedad, pues morbilidad y enfermedad son sinónimos; *aumenta la sobrevida, mejora algunas funciones inmunológicas*, o sea que la fiebre es buena, solo que hasta cierto punto, hasta 38° a 38.5° C, maravilloso, yo no debo bajar la fiebre a ese nivel, si un paciente llega con fiebre y tiene 38° C y le dan acetaminofén para que este en 37° C, estamos desprotegiéndolo, porque la fiebre activa los neutrófilos, con la fiebre es que activan su fagocitosis, su movimiento; con la fiebre se activan y se rompan los lisosomas y salen los anticuerpos. Un altísimo porcentaje de patologías están relacionados con agentes etiológicos biológicos.

En resumen, la fiebre es una elevación activa de la temperatura corporal, mediante el ascenso del punto de ajuste hipotalámico, mejora algunas funciones inmunológicas. La fiebre activa en los glóbulos blancos la fagocitosis, su movimiento. Con la fiebre se activan y se rompen los lisosomas, se producen anticuerpos y se activa todo el sistema inmunológico. La fiebre es algo normal, pero cuando sobrepasa los 38 y medio o 39° C, también es perjudicial. El gran objetivo de la fiebre es potenciar las defensas naturales de nuestro organismo.

Las funciones que mejoran con la fiebre son las inmunológicas: la movilidad de los neutrófilos, proliferación de los linfocitos T, transformación de los linfocitos, producción de anticuerpos. La desventaja de la fiebre es que hay un aumento del gasto metabólico, se consume mucha glucosa, hay un mayor trabajo pulmonar y cardiaco, y hay dolor articular. En la antigüedad se relacionaba a la fiebre con las cosas malas, ya que si hay fiebre es señal de una enfermedad, pero inicialmente la ubicaban como enfermedad propiamente. La relacionaban a los momentos de desolación y a la vez de curación. Sin embargo, en aquel tiempo, Hipócrates consideraba que la fiebre era favorable, entendía que las enfermedades producían un trastorno metabólico, determinó que había cuatro humores y cuando uno de estos aumentaba o subía se producía en consecuencia la enfermedad y que la fiebre de alguna manera estabilizaba esta alteración.

Fahrenheit (1686-1736) desarrollo del termómetro. Boerhave (1668-1738) lo introduce a la clínica. Celsius (1701-1744) lo mejora a lo que conocemos ahora y le da la descripción fisiopatológica a la temperatura. Wunderlich (1815-1877) dice que la fiebre no es una enfermedad, sino un síntoma; y Bernard (1813-1878) comprueba y demuestra que la temperatura por arriba de 42° C resulta mortal.

La fisiología y la misma patología son la base para hallar agentes patológicos y lograr desaparecer la enfermedad, resulta indispensable analizar desde la fisiopatología para ofrecer a los pacientes el tratamiento adecuado desde el entendimiento de los cambios morfofisiológicos, pues ya hemos dicho que la fiebre va a estar presente en la mayor parte de las patologías y no solamente en las patologías infecciosas o por causas biológicas también en otros tipos de patologías. En las bases moleculares de la fiebre participan el agente infectante que propicia el inicio de la respuesta a la agresión con la activación de los macrófagos fagocitando al

microorganismo, inclusive si el agente etiológico es mucho más grande que los macrófagos, estos se unen unos con otros hasta superar al agresor produciéndose un granuloma. Luego, se activa la interleuquina 1 para iniciar el proceso inflamatorio, adicionalmente se alteran las prostaglandinas actuando sobre el hipotálamo anterior modificando el punto de ajuste iniciando la fiebre, este proceso incrementa el catabolismo proteico, por tal razón los pacientes que están con fiebre pierden peso rápidamente por el consumo de glucosa y proteínas; además, aumenta la frecuencia cardiaca y respiratoria, se produce también la opsonización que va a inducir la fagocitosis en los neutrófilos y otros procesos inmunológicos, también se producen cambios en el hipotálamo posterior que activan el proceso de vasoconstricción y vasodilatación vinculado al descenso del zinc lo cual puede producir modificaciones de neurotransmisores como el glutamato que activa la bombas de los electrolitos: *sodio, potasio, calcio* para que se incremente el metabolismo neuronal que de mantenerse produciría muerte celular y el ácido gamma aminobutírico, *GABA* que es un inhibidor de las acciones del Glutamato que pueden llegar a producir la convulsiones que si no se controlan pueden ocasionar la muerte del paciente. Como dato muy importante, no debemos utilizar en estos pacientes desinflamatorios tipo AINES ya que desactivarían la respuesta inflamatoria desde la producción de la interleuquina 1, interrumpiéndose las modificaciones del flujo vascular, el aumento de la permeabilidad capilar, la apertura de nuevos vasos sanguíneos por medio de la activación de las células madre, incremento de la actividad plaquetaria, edema local, paso de fibrinógeno al sitio de la agresión, aparece el óxido nitroso que es un vasodilatadores muy potente generando aumento del riego sanguíneo local.

Fiebre e Hipertermia: Híper hace referencia al aumento de la temperatura. Fiebre e hipertermia no es lo mismo, podemos tener calor lo

cual puede ser producido por alguna infección o por factores externos al organismo como el sol. La fiebre tiene un origen endocrino, es algo interno, hay consumo de glucosa dentro del cuerpo lo que conlleva al aumento de temperatura; la hipertermia se produce por factores externos.

Punto de ajuste

La temperatura normal en los seres humanos es de 37° C, el punto de ajuste que está en el hipotálamo trata de que la temperatura no sobrepase de este valor. EL punto de ajuste se podría definir como un termostato biológico ubicado en el hipotálamo. Cuando todo está bien y el paciente no tiene nada, la temperatura corporal normal es de 37° C, entonces el punto de ajuste está en 37° C. Sin embargo, cuando presenta una infección aparecen dos fases: el hipotálamo sube el punto de ajuste, y el cerebro para cumplir con la actividad del hipotálamo activa el consumo metabólico para lo cual debe consumir grandes provisiones de glucosa y oxígeno. Los seres vivos del reino animal ante una agresión generan cambios en su interior y en la interacción con el medio ambiente. Puede haber predisposición genética en la presencia de patologías o su aparición fortuita, pues las noxas pueden ser muy agresivas. También hay factores ambientales y condiciones biológicas como enfermedades preexistentes que sensibilicen a un paciente para que se desarrolle una agresión. También hay medios internos perfectos, hay personas que llegan a los 70 años y no sufren de nada y aunque son pocos quedan solo a la influencia de las condiciones ambientales o de noxas se van a producir respuestas a la agresión.

Son varios los procesos adaptativos como respuesta a la agresión crónica; por ejemplo: la hiperplasia puede parecerse a hipertrofia, pero no es lo mismo. También debemos conocer la significación de una displasia, metaplasia o anaplasia, todas estas son alteraciones morfológicas. Por ejemplo: los callos que te salen en una mano son queratosis exagerada frente a actividades manuales constantes. En los procesos metaplásicos no

se interrumpen los procesos de mitosis inclusive las células generan factores de crecimiento propio, se encuentran inclusive plaquetas que producen factores de crecimiento y no solamente hay estos trastornos morfológicos, sino que también trastornos bioquímicos, las células producen enzimas que no producían o enzimas parecidas a las hormonas normales.

Ontogenia: Es el desarrollo morfológico de los procesos de la fecundación y puede haber un montón de patologías que generen trastornos en este proceso ontogénico.

Filogenia: Es la historia evolutiva de los taxones, o sea que estamos hablando un poco antes de los procesos de la fertilización del hombre, la filogenia está relacionada totalmente con los procesos genéticos, las células madre hematopoyéticas es la más compleja, esa misma célula produce todos los tipos de leucocitos, los glóbulos rojos y las plaquetas.

Si una célula nace con un problema, inmediatamente, los factores de crecimiento activan un proceso que se llama apoptosis y la célula se muere, pero si la célula no hace caso, genéticamente, se altera y basta que una célula no obedezca a la apoptosis y continúe su proceso de mitosis y no haya activación de las células killer. Para que un tumor tenga un centímetro de diámetro, salvo excepciones, necesitó aproximadamente cinco años para todo el proceso. Esta realidad justifica toda la fortaleza que la biología le da a la mujer en etapa fértil, el producto de un embarazo requiere solo nueve meses para que el producto mida 50 cm y pese 3 kilos. Mientras la mujer no entre en la menopausia jamás va a tener un infarto al miocardio o consecuencias de una ateroesclerosis, bueno al menos que tenga una mal formación genética, pero una mujer sana no va a tener ninguna de estas enfermedades. Pero cuando una mujer alcanza la menopausia, viene un deterioro gigantesco y en poco tiempo alcanza al hombre en las

complicaciones. Cinco años después de que empezó la menopausia y ya tiene las mismas probabilidades patológicas que el hombre.

Determinantes de salud

Aquí hay 4 variables:

Los sistemas de asistencia sanitaria: podemos decir, mientras mejor este el hospital y los centros de salud tendremos mejor atención.

Estilo de vida: Manabí es una provincia con la alimentación más exquisita que hay en el Ecuador (el sabor es extraordinario) pero probablemente esa alimentación no es saludable.

Medio ambiente: posiblemente en Manabí sea una provincia donde se utiliza carbón y leña para cocinar, en esta zona el sol quema más, también hay problema en la capa de ozono.

Biología humana: todo lo anterior se puede corregir, pero la biología humana impone condiciones permanentes, no se puede corregir. Eso es la biología humana.

Estas cuatro variables influyen notoriamente en la calidad de la salud de un individuo; sin embargo, solo la última no la podemos evitar, cada una tiene un peso definido en la mortalidad. Supuestamente muchas cosas buenas sucedieron en la salud del Ecuador (nuevos hospitales, otros repotenciados, se compraron nuevos equipos médicos). En el año 2013 en el país hubo 100 casos de dengue grave y de acuerdo con la OMS la mortalidad debe ser menor al 1%, pero murieron 20 personas, o sea que no debieron morirse más de una persona con dengue. También dice la OMS que en las peores condiciones de salud en ciertos países muy atrasados, la mortalidad no pasa del 10%.

Determinantes de salud

	Peso en la mortalidad	Gasto
Sistema de asistencia sanitaria	11%	90.6%
Estilo de vida	43%	1.2%
Medio ambiente	19%	1.5%
Biología humana	27%	6.9%

Fuente: OMS, 2000

Signo, síntoma, síndrome

Hay conceptos generales que, aunque son de semiología o clínica, son indispensables para poder llegar a un diagnóstico sindrómico fisiopatológico entonces tenemos que empezar por los conceptos.

Síntoma es lo que el paciente dice que tiene, es subjetivo, es una manifestación que el paciente sabe que siente; por ejemplo: el dolor, el paciente dice: me duele la cabeza, y no podemos comprobarlo.

Signo es lo que el médico puede comprobar, el paciente dice yo creo que tengo fiebre, le pongo el termómetro tiene 38,5° C es un signo porque el médico lo pudo comprobar, le tomo la presión arterial y tiene 150/90 la presión esta elevada y es un signo porque el médico lo puede diagnosticar.

Signo y síntoma es cuando lo que tiene el paciente lo puedo observar el médico, como por ejemplo: la dificultad respiratoria, el paciente dice: doctor me estoy ahogando, no me entra el aire, y el médico puede comprobarlo. La expresión de signos y síntomas que configuran un tipo de síndromes fisiopatológicos, o sea, que varias enfermedades se identifican con un grupo de signos y síntomas; por lo tanto, se repiten en varios tipos de enfermedades.

En el estudio de la fisiopatología llegamos hasta el síndrome fisiopatológico; por ejemplo: aumento de la frecuencia respiratoria, movimientos respiratorios amplios, esfuerzo para respirar, sibilancias, pues

hay estrechez en el paso del aire a los bronquios o bronquiolos y hay una espiración con dificultad en la espiración, en este caso el paciente tiene un síndrome obstructivo pulmonar, puede ser por asma, bronquitis o enfisema. La disnea se define como la dificultad para respiratoria, este es un signo-síntoma típico de las enfermedades respiratorias porque no puede entrar el aire; sin embargo, si un paciente tiene disnea, un neófito cree a la fija, que tiene una enfermedad respiratoria, pero puede no tener nada en sus pulmones. Imagínense si tenemos un paciente con dengue que se le detecta el signo más importante de las enfermedades respiratorias, por tal razón no todo paciente que tenga disnea tiene un problema respiratorio, puede ser cardiaco y no tiene nada en el pulmón, a lo mejor ese paciente tiene una insuficiencia cardiaca por un infarto, el corazón no está bombeando bien la sangre, pues no llega la oxigenación a los sitios que debe llegar, el cerebro capta esa ausencia, los centros respiratorios ordenan aumento de la frecuencia respiratoria con inspiración profunda y forzosa, tratando de meter lo que más pueda de aire y algo prolongada para que se quede más tiempo aire adentro y se demore la espiración para que la hematosis tome la mayor cantidad de O^2 que pueda. Pero, también puede ser que no tenga nada en el corazón ni nada en la respiración, y a lo mejor esta anémico, hay una baja de glóbulos rojos, los transportadores de Oxígeno y CO^2, en este caso se generan un aumento de la frecuencia cardiaca para que pase más rápido la sangre y se incrementa la frecuencia respiratoria, pues los centros de la respiración ordenan que respire más rápido, pero puede ser que este paciente no tenga una enfermedad cardiaca, ni tampoco una pulmonar y lo que tiene es una enfermedad metabólica, tiene diabetes que desarrolla una acidosis metabólica y el cerebro dice: vamos a sacar ese CO^2 produciéndose disnea, todo esto lo vamos a estudiar más adelante. Los problemas psiquiátricos también pueden producir disnea sin que haya ningún problema orgánico; sin embargo, requiere tratamiento para superar

el problema de salud. La acidosis metabólica se produce en un paciente, generalmente, con diabetes mellitus tipo 1, pero también se puede generar en un paciente con diabetes tipo 2. ¿Cómo sucede esto? Si el paciente con diabetes tipo 1 no come, no hay azúcar entonces requiere utilizar energía por medio de la gluconeogénesis, transformando la grasa en glucosa, una vez iniciada la producción de energía por la vía anaerobia se produce ácido láctico presentándose una acidosis metabólica. En la diabetes tipo 2 muy avanzada donde el paciente es insulinodependiente, y si no come y no se pone insulina se puede producir este mismo proceso metabólico patológico; todo esto provoca que se produzca trastornos respiratorios de taquipnea y disnea tratando de disminuir el CO^2 compensatoriamente para controlar la acidosis.

Inflamación

Las bases moleculares en la producción de la inflamación

Las bases bioquímicas o moleculares que activan este proceso requieren la presencia del agente infeccioso, este se contacta con los macrófagos que es una variedad de monocitos. Los macrófagos son células gigantes que fagocitan los microrganismos; sin embargo, pueden actuar, aunque el agente no sea biológico, sino un agente físico; vamos a suponer que el agente etiológico es más grande que el macrófago, estos tienen una capacidad de unirse unos con otros, se unen tres, cinco, diez macrófagos hasta que se hacen del tamaño de esa noxa y la fagocitan. En el argot popular dicen: tiene *"un ojo de pollo, un ojo de pescado o siete cueros"* esos son consecuencias de que los agentes etiológicos eran tan grandes, eran físicos y no biológicos, que se unieron varios macrófagos y ya no pudo ser digerido por el mismo organismo entonces quedan y se producen reacciones membranosas.

El momento en que el macrófago tiene contacto con el agente infectante se activan las interleucinas 1, y estas generan dos tipos de reacciones: por un lado la producción y la activación de las prostaglandinas una de las variedades que se producen en el hipotálamo y estas van a aumentar el catabolismo proteico, o sea se van a producir enzimas, hormonas, prehormonas que van actuar en los procesos inmunológicos y dejarlas repartidas a donde sean necesarias, se incrementa la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria, porque se va requiere más oxígeno para esos procesos de combustión; pero por otro lado, tenemos minerales tan importantes como el cloro, sodio, potasio, calcio, estos son el hierro, fósforo, zinc, magnesio. Inicialmente se provoca un descenso en el zinc, el cual es necesario para los procesos reproductivos de los microrganismos; también se produce el secuestro del hierro; todo esto no solamente provocan perjuicios a los microorganismos, sino que también van a

producir daños colaterales aceptables. Seguimos con los cambios de las prostaglandinas hipotalámicas, estas van a influir en el hipotálamo anterior provocando el aumento del punto de ajuste, y este va a producir opsonizaciones, fagocitosis y otras activaciones inmunológicas que eran necesarias y por otro lado también se va a producir la estimulación del hipotálamo posterior generando vasoconstricción o vasodilatación dependiendo del cambio del punto de ajuste que exista; además, de la caída del zinc provocada por las interleucinas 1, todo esto también provoca trastornos de los neurotransmisores como el ácido gamma aminobutírico (GABA) que es inhibidor y hay otro que se llama glutamato que es excitador; este último logra activar las bombas de aniones de sodio, potasio, calcio, esto genera un modificaciones gigantescas del metabolismo celular, hay variaciones de los potenciales de membranas muy importantes, claro estamos apurados por destruir el agente que ha ingresado, hay un equilibrio entre estos neurotransmisores excitatorios e inhibitorios; sin embargo, se puede producir convulsiones por la fiebre. También decimos que es una barbaridad que, principalmente, en los niños pequeños le den medicina para bajar la fiebre, pues sabemos que la fiebre es un mecanismo de defensa, no podemos ni imaginar que le quitemos este mecanismo de defensa y nos quedarnos solo con los antibióticos que nosotros le estamos administrando. También hay antipiréticos desinflamatorios tipo COX_2 que antes se creían que su utilización era la menos graves de los antiinflamatorios (AINES), pero alteran el equilibrio que hay de la coagulación y anticoagulación quedando al descubierto que se produce con mayor facilidad las trombosis cerebrales o cardiaca; también hay otros antipiréticos van actuar a nivel del punto de ajuste que tampoco nos conviene porque este punto de ajuste elevado es el que va a lograr los procesos de fagocitosis, opsonización y todos los otros sistemas inmunológicos que se activan por esa razón; desde hace mucho años no se

usa antipiréticos para los niños, excepto que sean temperaturas muy altas y aun así solo debemos utilizar los medios físicos que no van a destruir los mecanismos de defensa. Cuando se producen convulsiones porque no hemos logrado manejar estos procesos adecuadamente utilizamos un medicamento que, aunque no evita la disminución del zinc, inhibe la producción del neurotransmisor glutamato y se evita la convulsión ocasionada por fiebre.

La inflamación es lo más importante en la enfermedad, puede ser local o en condiciones extremas sistémica, esta es la principal respuesta del organismo frente a la agresión; si nosotros tenemos un paciente que tiene inhibidos los procesos inflamatorios, este se puede complicar y morir en cualquier proceso patológico, con la edad también disminuye la respuesta inflamatoria, tenemos que dominar esta parte de la medicina, posiblemente la van a estudiar directa o indirectamente en algunas materias; por ejemplo: en patología, inmunología, medicina interna, cirugía. La agresión va a producir inflamación, con esta se presenta el edema, reparación, cicatrización, el ateroma, todos estos procesos van a intervenir, inclusive, la neoplasia que puede ser sencillamente la mitosis del nuevo tejido para reemplazar y nada más, o una respuesta exagerada pero benigna o inclusive una neoplasia maligna, el cáncer. Entonces, la inflamación, es la reacción del tejido vivo vascularizado ante una agresión local, pues todo empieza con una agresión local. Si un tejido no tiene asegurada una buena vascularización, no tiene asegurado un proceso inflamatorio adecuado, eso pasa con los pacientes diabéticos, nuestra provincia de Manabí tiene una alta incidencia de pacientes con síndromes metabólicos y diabetes, entonces estos pacientes van a tener problemas de vascularización y frente a una agresión van a tener una respuesta inflamatoria disminuida. Los objetivos de los procesos inflamatorios, la destrucción o aislamiento del agente etiológico para lograr la curación y reconstrucción del tejido; sin

embargo, también tenemos resultados perjudiciales como: artritis, hipersensibilidad, cicatrices deformantes, bridas, adherencias postquirúrgicas, o inclusive procesos inflamatorios renales, se generan enfermedades de los glomérulos o problemas irreversibles. Casi todas las noxas puedes producir lesión tisular, pueden ser físicas (quemaduras, radiaciones, traumatismos), agentes químicos, reacciones inmunológicas y todas las noxas biológicas (virus, hongos, bacterias, todo organismo vivo, hasta los más elementales); y pueden generar, la mayor parte de veces, inflamación aguda y en ciertos casos un proceso inflamatorio crónico.

La inflamación aguda, es de corta duración, minutos a días; si usted tiene una picada de un mosquito en menos de un minuto se presenta la respuesta inflamatoria, es típica, es igual en todos, por eso se llama estereotipada, salvo que tenga una enfermedad o algo que impida la reacción inflamatoria, pero si el paciente esta normal se presenta una alteración del flujo y del calibre vascular, o sea que se van a dilatar los vasos sanguíneos, se genera una alteración de la permeabilidad vascular, sale líquido al intersticio, se forma un edema, al inicio es un trasudado, luego hay una migración de leucocitos, los glóbulos blancos que aparecen son los neutrófilos que son inespecíficos, más adelante aparecen anticuerpos. Cuando ingresan los microorganismos hay cuatro tipos de respuestas:

1. Con la lesión tisular se enfrentan con los macrófagos y esta activación estimulan en los polimorfonucleares la quimiotaxis para que se inicien los procesos de permeabilidad capilar;
2. Por otro lado, se inicia el contacto del microorganismo con los linfocitos B que son un tipo de células presentadoras, al igual que los macrófagos, células dendríticas y cualquier célula que exprese antígenos, debemos recordar que en las membranas celulares hay glicoproteínas que tienen dominios, esas son las puertas de entrada

en las células, estos dominios son como claves, pueden ser de tres o cinco dominios, y las principales tienen hasta siete, estas presentadoras le avisan a los demás linfocitos para que generen más anticuerpos que son los que van a destruir estos microorganismos;

3. También hay otro mecanismo, la generación de anticuerpos por exposición previa; por ejemplo, el producido por la vacuna de sarampión o haber sufrido la enfermedad, en la nueva exposición o no sufre la enfermedad o se produce en un proceso menos grave;
4. Otro camino es el enfrentamiento directo con el *"complemento"* este proceso es más frecuente en alergias; por ejemplo, en el uso medios de contraste en pacientes sensibles o alérgicos.

Estas son las cuatro defensas que se activan de entrada; sin embargo, la iniciación de la actividad de los polimorfonucleares, el paso a través del capilar del fibrinógeno, complemento y anticuerpos, también podrían permitir que los microorganismos ingresen a la parte sanguínea y se produzca una septicemia, todo esto si fracasa el control local.

El ejemplo más claro de septicemia, que es frecuente en nuestro medio, es *la salmonelosis*; esta ingresa por vía oral se ubica en el final del intestino delgado en las placas de Peyer que es tejido linfático que se encuentra en la parte interior de las paredes, y algunas veces en el ciego. Hasta este momento es una infección local, inicialmente no genera mucha inflamación por eso el paciente tiene 3 o 4 días sin síntomas y logra pasar el capilar entran a la sangre y se transforma en una septicemia, por memoria genética un grupo va a la medula roja de los huesos e impiden la producción de glóbulos blancos generando leucopenia, luego otro grupo de microorganismos atraviesan la barrera hematoencefálica, llegan al líquido cefalorraquídeo, van al hipotálamo y producen una disociación temperatura-frecuencia cardiaca; pues esta es otra característica importante

de la salmonelosis, el paciente tiene fiebre y bradicardia, se disminuye la distribución de citoquinas y otras defensas. El proceso inflamatorio se inicia rápidamente con alteraciones del flujo y del calibre capilar, es de mayor intensidad en los primeros 15 a 30 minutos, hay apertura de nuevos lechos vasculares, en la alteración del flujo y el aumento del calibre vascular hay otros mediadores que actúan; se produce edema local, pues la presión hidrostática se incrementa y la presión oncótica disminuye. Inicialmente hay trasudado, luego con la salida de fibrinógeno se produce exudado, todos estos procesos son sistémicos; todo esto produce hemoconcentración y éxtasis. Con la actividad metabólica del intersticio se consumen muchas proteínas, se produce una baja de pH o sea acidosis, si no hacemos algo el paciente va a morir. Si el proceso sigue agravándose, se genera vasodilatación a través del ácido araquidónico y del óxido nitroso, también hay concentración endotelial de mediadores como: aminas vasoactivas, se libera Histamina y Serotonina y se va a producir una mayor vasodilatación; adicionalmente la Serotonina va a incrementar la agregación plaquetaria para que este vaso sanguíneo se vaya obstruyendo, se va a elevar la cantidad del factor de crecimiento que se encuentra en las plaquetas, estas van a empezar a aglutinarse, por si acaso no hay remedio se empiezan a tapar las arterias que están en el foco infeccioso. Si este proceso es sistémico se produce la coagulación intravascular diseminada y luego muere el paciente. Luego para continuar con la contracción endotelial aparecerá una cascada de producción de cininas, hasta llegar a la producción definitiva de la bradicinina y una retracción de las uniones, o sea que el vaso sanguíneo se va a colapsar.

Recordando

El ácido araquidónico en presencia de la ciclooxigenasa activa las prostaglandinas para generar la vasodilatación; luego se destruye, y en presencia de la lipoxigenasa, produce leucotrienos para producir una

vasoconstricción y obstrucción. Todo esto porque si no hay solución en la agresión la obstrucción de la circulación le niega los nutrientes para que mueran los microorganismos, aunque se necrose esa parte del organismo. En relación con la migración leucocitaria; los neutrófilos viajan por el centro del vaso sanguíneo, cuando se necesita que los neutrófilos vayan a los sitios donde está la lesión; en el lugar de la agresión los neutrófilos inician la marginación al endotelio, luego rodamiento, adherencia, transmigración y migración al sitio de la lesión. Cuando los neutrófilos van a la periferia o sea al endotelio vascular se encuentran con receptores endoteliales y luego empiezan a rodar por la superficie, quedan fijos por un momento, luego viene la adherencia efectiva, ahí se adhiere hasta que se estira un poco el endotelio y después viene la transmigración que atraviesan sin permitir que nada más se pase por allí. Ya en el sitio de los neutrófilos, producen fagocitosis, engloba al microorganismo, pero aquí hay más vacuolas que producen una degranulación con lo cual se destruye al microorganismo y a todo a lo que se ha adherido; Entonces se produce opsonización, luego una incorporación con la formación de pseudópodos, el antígeno es destruido, las vacuolas se forman y; por último, se produce la degranulación de los lisosomas. Puede ser que alguien tenga otras enfermedades, que sea adulto mayor, que haya nacido con trastornos genéticos; lo cual puede modificar el proceso inflamatorio, por medio de alteraciones de los leucocitos: neutropenia, defectos en la adhesividad que los neutrófilos, defectos de migración y quimiotaxis, defectos en la fagocitosis, disminución de inmunoglobulinas, disminución de complemento y defectos mixtos. La diabetes está en todas estas alteraciones, recordemos que nuestra provincia de Manabí tiene una alta incidencia en diabetes, los pacientes con diabetes pueden enfermarse con patologías infecciosas y no tener una reacción inflamatoria adecuada y puede llegar a complicarse. En los pacientes con diabetes, con

enfermedades genéticas o con trastornos del sistema linfático pueden transportar las noxas, originando linfagitis y linfadenitis, y si superan los ganglios hay diseminación y se produce una septicemia. Los signos típicos de la inflamación son: calor, rubor, impotencia funcional, tumor; todo esto sucede si las condiciones del paciente son normales, se produce la inflamación aguda y generalmente llega un resultado feliz.

Inflamación crónica

Ya hay edema y es de larga duración, es de meses o años, no es típica; por ejemplo: los abscesos hepáticos amebianos, pueden no dar una respuesta típica inflamatoria; infecciones tuberculosas en pulmones o en los riñones que son procesos de muy larga duración, no es típica, se producen secundariamente inflamaciones agudas, hay bloques con inflamación aguda, otros con cicatrización intermedia, el cuadro es insidioso, se produce en patologías como la tuberculosis, ciertos tipos de virus, silicosis (es una sustancia que se encuentra en las minas) y reacciones autoinmunes, como: artritis reumatoide, lupus. La biopsia de hígado, riñón, pulmón en infecciones crónicas encontramos linfocitos, y podemos o no encontrar al agente etiológico de origen físico o biológico, pero al menos me oriento que es una inflamación crónica y estos procesos inflamatorios pueden ser serosos, fibrinosos, supurativos o purulenta, mixto, por abscesos, ulceras o membranosos.

Resumen general sobre inflamación

La reparación de una lesión comienza con la propia respuesta inflamatoria y hay factores generales que van a intervenir negativamente; como, por ejemplo: la desnutrición, los trastornos hematológicos, la diabetes y la utilización de los corticoesteroides. Pero también hay factores específicos, como: la regeneración celular, integridad del esqueleto tisular (si tengo una quemadura muy grande, de seguro va a ser grave, va a tardar la cicatrización). Con una lesión se inicia una mitosis de estrato

germinativo, las nuevas células migran al borde, de esa manera se produce un puente epitelial, esto sucede si con la sutura se aproximan los bordes y no queda mucha distancia, en este caso se cicatriza mucho más rápido y luego se va a producir una intensificación de la mitosis y si es en la piel se produce la queratinización de células superficiales. En la cicatrización hay una fase celular en la que aparecen los fibroblastos, sintetizan fibra y colágeno, también se inicia la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y la fibrinólisis. La fase de fibroplastia (maduración y proliferación del colágeno y formación de cicatriz). Fase de retracción de la herida, esto es típico en las ulceras de pie diabético, se produce una retracción y con el tiempo queda una cicatriz deforme. Existen tres formas de cicatrización: por primera, segunda y tercera intención.

Por primera intención: es la que hacemos cuando suturamos una herida, a los 1 o 2 días obtenemos continuidad epitelial, de 3 a 5 días se forma el puente fibroelástico, a los 7 días hay una colagenización (aquí ya se pueden sacar los puntos), a los 15 días una granulación progresiva y al mes la devascularización. En la cicatriz se puede producir una devascularización para que no exista más infección y también se produce una neovascularización porque cuando se termina la vascularización queda una cicatriz dura, que luego se ablanda.

Por segunda intención: cuando en una herida hay una infección sobreañadida y el paciente no recibió atención médica adecuada, entonces recibimos al paciente con tejido necrosado e infectado; el paciente es atendido profesionalmente y toda la herida queda limpia, tenemos dos caminos: 1. que se cure solo y que se vaya cerrando de abajo hacia arriba, le va a quedar una cicatriz deforme; pues, se rellena desde el fondo hasta la superficie con tejido de granulación, y después se va a producir la retracción de la herida y luego la devascularización; 2. podemos tratar esa herida quirúrgicamente, y es de la siguiente manera:

Por tercera intención: después de dejar todo limpio se retira el tejido de granulación quirúrgicamente y se procede a suturar la herida, este procedimiento se llama por tercera intensión. Este procedimiento no sirve en paciente con diabetes.

Edema

La inflamación es una respuesta en la cual se produce edema, o sea que sale el líquido al espacio intersticial. Por ejemplo: vamos a suponer que a un paciente le pica una abeja, todo esto para que sea fácil de entender, puede ser que produzca una gran reacción a esa agresión y se hincha el sitio, ese es el edema que se produce como respuesta al proceso inflamatorio y a lo mejor dura 2 o 3 días en curarse, pero también tenemos la picada de un mosquito que es una agresión mucho más pequeña, aparece una roncha o pápula pequeña pero no hay edema macroscópico y alrededor de 2 o 3 horas ese proceso desaparece; pero imagínense las agresiones más complejas como las quemaduras que siguen siendo localizado el problema. Pero qué pasa cuando hay una septicemia como el dengue que es viral, cuando es hemorrágico, genera una respuesta grave complicada que va a producir edema, pero en todo el cuerpo, entonces el paciente con el dengue no se muere por el virus que autolimita su acción, lo que sucede es que la respuesta a la agresión es sostenida y el paciente se descompensa. Esto sucede con más frecuencia cuando el paciente tiene desnutrición u otras enfermedades; entonces hay el riesgo de que el paciente muera no por el virus si no porque se produjo un edema generalizado y no fue atendido adecuadamente. Se puede producir el edema con líquido en la cavidad abdominal que se llama ascitis, si no hay un diagnóstico precoz se genera una descompensación grave, peor aún si utiliza desinflamatorios tipo AINES, esto desaparece la fiebre, anula la interleuquina 1 y toda la respuesta a la agresión, en muchas ocasiones esta es la causa de la muerte de los pacientes, la OMS dice que debe producirse menos de 1% de mortalidad en el dengue grave. El edema tisular es el más común, y la presentación más frecuente es cuando se presenta en las extremidades, cara, pared abdominal; cuando hay un edema intracelular esto puede ser una etapa final y ser irreversible; también puede haber un edema pulmonar.

Tenemos dos tipos de respiración a través de los capilares: la respiración celular que se hace atreves de la respiración sistémica de la circulación mayor, la Aorto-Cava y también tenemos la hematosis que se realiza en la circulación menor, la pulmonar-pulmonar. Imagine que la pared alveolocapilar pulmonar que normalmente tiene poca distancia (0.5 μ), con esta distancia se produce una difusión rápida entre el O_2 y CO_2. Cuando hay un trastorno en las presiones de la circulación pulmonar se altera la difusión, sale mucho líquido al intersticio alveolocapilar, hay edema y se interrumpe la hematosis y el paciente dice que se ahoga y si no llega una atención médica urgente y heroica va a morir ahogado; pero también tenemos el edema tisular con variaciones: edema en las cavidades (pericardio, pleura y peritoneo); en el caso del derrame pericárdico el corazón no se puede expandir y el paciente sin atención médica adecuada muere con un taponamiento cardiaco, con insuficiencia cardiaca; en el caso de un derrame pleural, el espacio virtual entre las pleuras parietal y visceral tiene presión negativa, pero si hay líquido no puede haber un desplazamiento normal en la respiración, el diagnóstico es fácil, el derrame pleural es notorio porque hay dificultad respiratoria; pero en el derrame peritoneal o ascitis entran de 2 a 4 litros de líquido y no nos damos cuenta si no sabemos fisiopatología. Hay dos tipos de edemas tisular: inflamatorio producido porque hay un agente etiológico biológico y se produce exudado, que puede complicándose con un empiema; pero hay también un edema no inflamatorio este en cambio no depende de noxas biológicas sino del mal funcionamiento renal, cardiaco o pulmonar.

Con la alteración de las presiones vasculares sale H_2O del capilar al intersticio, ese edema va a tener pocas proteínas, es básicamente agua, es un trasudado, no es de origen inflamatorio, no hay proteínas ni células como en el exudado. La densidad del trasudado, que es líquido no inflamatorio, tiene una densidad de menos de 1.020, pues solo tiene

electrolitos. Por otro lado, el exudado es de origen inflamatorio, con una densidad mayor de 1.020 y contiene proteínas y células. Cuando el exudado se agrava se hace pus, la pus no es otra que los glóbulos blancos, particularmente, neutrófilos que han englobados microorganismos por medio de la fagocitosis; luego se genera la degranulación; pero como los microorganismo son de colores (amarillos, verdes, blancos, azules, café claro, café oscuro, negros, grises) entonces la pus va a tener el color de acuerdo con los microorganismos que los neutrófilos han englobado. En estos procesos hay fuerzas definidas por la ley de Frank-Starling que son las que gobiernan la distribución de los líquidos de los componentes del compartimiento extracelular, estos componentes son la presión hidrostática de líquido intersticial, presión hidrostática dentro del vaso sanguíneo, presión oncótica del líquido intersticial y la presión oncótica dentro del vaso sanguíneo; si un paciente esta desnutrido, está bajo en proteínas, se va a producir disminución de la presión oncótica.

La presión oncótica es igual tanto en las arteriolas como en las vénulas (21 mm/Hg), la diferencia entre las vénulas y las arteriolas está en la presión hidrostática, en las vénulas es de 15 mm/Hg y en las arterias de 35 mm/Hg esta diferencia hace que en los capilares arteriales pueda salir fácilmente agua hacia el intersticio y adicionalmente sale oxígeno, glucosa y los nutrientes, en el capilar venoso por la menor presión hidrostática regresar el agua que salió y adicionalmente regresan desechos, como: CO_2, creatinina, urea, ácido úrico; cuando retorna menos agua se genera edema. Cuando hay grandes desechos y exceso de líquido son eliminados por los vasos linfáticos. Cuando el edema corresponde a un proceso inflamatorio o no inflamatorio y sale más agua al intersticio de la que retorna al sistema circulatorio porque hay un aumento de la presión hidrostática sin cambios en la presión oncótica. Este edema, también se puede producir por la reducción de la presión oncótica sin cambio en la presión hidrostática; por

ejemplo: en la desnutrición, en este caso comienza a disminuir las proteínas plasmáticas y se produce una hipoproteinemia, baja la presión oncótica sin cambios en la presión hidrostática, entonces hay más fuerza en la hidrostática, sale mucho líquido y ya no puede regresar la misma porque esta baja la presión oncótica. El edema también se puede presentar por las alteraciones de la permeabilidad capilar provocada por los procesos infecciosos; esos son los tres mecanismos que pueden producir un edema.

Todo lo que está fuera de la célula es el espacio extracelular, que está dividido en dos partes: intersticial y vascular, en el espacio extracelular hay un intercambio por simple difusión de electrolitos entre el intersticial y vascular, se intercambian las moléculas de sodio y potasio que son los electrolitos más importantes, el sodio va estar en promedio de 140 mmol/l y el potasio 4 mmol/l, esta difusión es conocida como transporte pasivo; las proteínas plasmáticas no pueden pasar por los capilares, se cruzan solo con difusión facilitada o porque se rompen estos capilares. La membrana celular no permite el intercambio de sodio por potasio, ya que con el sodio sale o entra agua por medio de las bombas de sodio y potasio, en este caso por cada dos moléculas de potasio que entran tienen que salir tres de sodio; las membranas celulares se activan por deshidratación o sobrehidratación, todo esto provoca que las células empiecen tener cargas distintas, se unen unas con otras y se destruyen. En el edema aumenta la osmolaridad del líquido extracelular, necesita que se normalice o se destruye todo. Cuando hay elevación de la osmolaridad, se ha perdido agua y se genera hemoconcentración, hay poca agua en la sangre, la célula ordena que salga agua y se activa la bomba de sodio. Otra posibilidad es que esté baja la osmolaridad de la sangre, esto puede suceder por infecciones, desnutrición, sobrehidratación iatrogénica. En cualquiera de los casos anteriores el corazón hace más esfuerzo para bombear, además hay menor cantidad de glóbulos rojos, lo que ocasiona una menor oferta de oxígeno para el

cerebro, entonces el cerebro ordena que las células se llenen con agua, por lo cual estas células se hinchan.

Ley de Starling

Agrupa las fuerzas que tienden a desplazar líquido fuera de los vasos capilares, frente a las que tienden a retenerlo, puede provocarse edema por alteración primaria de uno o más de los factores de la ecuación, lo que aumentará la filtración o disminuirá la reabsorción nivel capilar.

Como se altera la ley de Starling

Disminución de la reabsorción debido al aumento de la presión venosa, esto se puede dar por hipertensión en el extremo venoso del capilar, obstrucción, tumoraciones, trastornos en la dinámica capilar, por aumento en la filtración a causa de disminución en la presión oncótica plasmática, hipoalbuminemia, dificultad de síntesis en las hepatopatías crónicas, cirrosis, hipercatabolismo intenso, perdidas entéricas excesivas o renales (síndrome nefrótico y desnutrición grave), alteraciones en la permeabilidad del endotelio capilar, presencia de proteínas que pasan al especio intersticial, inflamación, perturbación en el drenaje linfático.

Factores que producen un edema

Hay factores enzimáticos, morfológicos y bioquímicos. Los enzimáticos: alteraciones en la renina, angiotensina I y II. Los morfológicos: son todos los trastornos estructurales, malformaciones congénitas, trastornos (suprarrenales, pulmonares, renales, aparato urogenital, cavidades pleurales). Los bioquímicos: hipoalbuminemia, desnutrición, hipertensión portal, cirrosis, hipertensión linfática, hipoproteinemia, hiperlipemia.

Clasificación del Edema:

Hay dos grandes grupos: pasivo y activo. El activo corresponde a los procesos infeccioso, inflamatorios, suele ser localizado en uno o varios segmentos corporales. El pasivo se refiere a procesos sistémicos,

termodinámicos, por alteraciones a la ley de Starling; pueden ser bilaterales y simétricos, se sospecha cuando hay fiebre, con problemas renales se hinchan los ojos, también puede ser cardíaco, hipoalbuminemia, desnutrición, por el uso de esteroides, problemas hepático; en el caso de unilaterales o localizados, se dan por procesos alérgicos, obstrucción por varices, proceso inflamatorios por infecciones; pueden ser bilaterales y localizados como consecuencia de un tumor en los pulmones presiona la vena cava superior y se produce un edema en esclavina, el embarazo que comprime las iliacas por lo cual no hay un retorno venoso y en el transcurso del día se le hinchan las piernas ya en la noche que se acuesta baja la hinchazón. El edema puede ser local o generalizado: en el local las leyes de Starling se perturban en un solo sitio; en cambio en el generalizado el proceso es sistémico.

Mecanismos de seguridad que impiden el edema

Hay mecanismos de defensa para evitar el edema, que no en todos funciona igual, si nos referimos a un adulto mayor esta protección está disminuida, en los diabéticos son deficiente. Con relación a los requerimientos para vencer la presión atmosférica sobre el líquido intersticial es de -3 mm/Hg, o sea que la presión hidrostática dentro del capilar requiere 3 mm Hg para romper la distensibilidad. Adicionalmente, la capacidad reabsorción del flujo linfático puede aumentar de 10-50 veces. Los capilares sistémicos en el lado arterial tienen una presión de 35 mm/Hg, y en el lado venoso cae hasta 15 mm/Hg. Recuerden que los capilares ya no tienen músculos, en los capilares sólo están las células endoteliales, nada más, porque es en los capilares que se producen los intercambios de líquido, gases y solutos, si la presión aumenta se desarmarían, porque solo son células endoteliales, nada más, los capilares ya no tienen fibras musculares. Uno los principales mecanismos de protección son las metaarteriolas, ellas mantienen estable la presión capilar,

son como *bypass*, pues conectan, directamente, las arteriolas con las vénulas, sin pasar por los capilares; si la presión aumenta mucho y puede subir en los capilar, se dilatan un poco, es como un desfogue para que la presión pase por esta vía secundaria, es como una válvula, y cuando está disminuyendo la presión, esta se contrae, así controla la presión capilar. En la enfermedad ateromatosa también se endurecen las metaarteriolas y dejan de cumplir su función. Una de las causas en que a los adultos mayores se les empiezan a hinchar las piernas es porque los capilares se afectan, pues las metaarteriolas ya no son eficientes. Hay medicamentos para la hipertensión arterial que en ocasiones provocan edema, porque actúan sobre el sistema autónomo y las metaarteriolas pierden la habilidad para dilatarse y contraerse, produciéndose edema maleolar. El aumento de la presión capilar que se da por varias razones, entre estas: no funcionan bien los mecanismos por arteriosclerosis, medicamentos, por el sistema simpático, retención renal excesiva de agua y sal que puede producir una insuficiencia renal aguda, un exceso de mineralocorticoides que produce un flujo sanguíneo reprimido, presión venosa alta, si las venas se obstruyen por cualquier motivo, pues ya no podrá pasar bien la sangre, esto puede suceder por insuficiencia cardiaca, el corazón ya no bombea la sangre con la misma fuerza, entonces se va quedando un remanente en el lado venoso, se aumenta la resistencia venosa que puede ser por insuficiencia cardiaca, por una obstrucción venosa, un tumor que presione la vena cava superior o la vena cava inferior, por fallas de las bombas venosas, por parálisis de músculos, enfermedades degenerativas, inmovilización de partes del cuerpo (pacientes con paraplejias), insuficiencia de válvulas venosas (los pacientes con varices no solamente tienen problemas cosméticos, si no que van a tener otros problemas, se hinchan las extremidades en los pacientes que tienen varices complicadas y si no se operan el único tratamiento es utilizar medias antitrombóticas para que una fuerza externa ayude a mantener esta

tensión que requiere para que la sangre continúe. También se puede producir reducción de la resistencia arteriolar, calor corporal excesivo, insuficiencia del sistema nervioso simpático, las metaarteriolas no trabajar bien, fármacos vasodilatadores, hay fármacos que son para la hipertensión arterial sistémica que pueden alterar el funcionamiento de las metaarteriolas, pero también habíamos dicho que podía haber edema por una reducción de proteínas plasmáticas, es decir, bajan las proteínas en la sangre por procesos inflamatorios, por procesos metabólicos, eso baja las proteínas plasmáticas lo cual puede darse en un síndrome nefrótico, después los estudiaremos mejor, esta es una enfermedad del riñón no inflamatorio degenerativa que permite que salgan proteínas del riñón, los capilares se empiezan a destruir, se hacen huecos en los capilares, se produce proteinuria.

Las zonzas desprovista de piel permiten pérdidas de proteínas; por ejemplo: cuando alguien se raspa la rodilla, al perder la piel y no estamos hablando de heridas profundas, si no superficiales, entonces comienza a salir un líquido amarillo, eso es albumina, proteínas, en los pacientes que tienen zonas quemadas, ya no tienen la piel entonces sale ese líquido amarillo en grandes cantidades y al disminuir las proteínas va a disminuir la presión oncótica y la presión hidrostática queda libre, entonces va a salir mucha agua al espacio intersticial desde los capilares y se produce edema. Todo este problema también se puede iniciar por un síndrome nefrótico como consecuencia de una preclamsia que se generó en una mujer embarazada y si no es atendida adecuadamente, puede complicarse, así es la fisiopatología; o a lo mejor solo se ha hinchado los pies porque la señora estuvo mucho tiempo de pie y el producto en el útero aplasto las iliacas y ahí no pasa nada, se acuesta y se mejora; pero también puede ser que tenga un síndrome nefrótico.

Los pacientes con quemaduras graves se mueren despiertos, al perder proteínas la presión hidrostática queda libre y puede salir más fácil el agua a las grandes cavidades, como la peritoneal, porque hay no hay nada que se oponga. Igual pasa con la cirrosis hepática, se sintetizan insuficientemente las proteínas, también pasa lo mismo con la malnutrición anoréxica, el aumento de la permeabilidad capilar también se puede dar por reacciones inmunitarias en las alergias, por toxinas (tétano o cólera), infecciones bacterianas, insuficiencia vitamínica, isquemia provocada, en un proceso compresivo en la pierna, en un bloqueo linfático por un cáncer en la extremidad; además, el sistema linfático también drena muchas sustancias y por cuestiones congénitas, todo esto lo vamos a ver en cada patología, aquí estamos tratando lo que pasa con el edema. Los mecanismos de seguridad son los que impiden el edema, la baja distensibilidad del intersticio cuando la presión es negativa, la capacidad del flujo linfático de aumentar de 10 a 50 veces, pero no en todos funciona igual, en unos y sin estar enfermos pueden presentar edema y no ser importante, solo constitucional. La presión atmosférica genera en el líquido intersticial una presión de -3mm/Hg o sea con distensibilidad baja, requiere más de 3 mm/Hg para romper la distensibilidad, no es tan simple que se produzca edema. Pero si la presión arterial media se sube mucho, aunque no haya otra patología el paciente se va a edematizar el intersticio en ese lugar, si la persona tiene músculos fuertes la distensibilidad va a ser más difícil de romper que alguien con menos fibras musculares. Esto explica la importancia del gel intersticial para evitar la acumulación del líquido en el en el espacio extracelular, si una persona esta desnutrida no hay muchas proteínas en el intersticio y el agua saldrá con facilidad del lecho capilar vascular. El flujo de la linfa es indispensable que se mantenga, con un drenaje inadecuado se produce edema. Su función es devolver a la circulación el líquido y las proteínas filtradas; el sistema linfático recoge

los excesos, los regresa por el conducto torácico, y otras venas linfáticas directamente a las cavas, esto significa que el aumento del flujo de la linfa es otro mecanismos de control en la formación del edema, por otro lado, la reducción de proteínas en el líquido intersticial producida por fallas nutricionales o enfermedades metabólicas. De las proteínas depende la presión coloidosmótica, esta es la que contrarresta a la presión hidrostática vascular, su disminución permite el incremento de la fuerza de filtración a través de los capilares. Sabemos que hay edema cuando al presionar la piel queda fóvea, es decir, queda hundido. Sólo hay un edema que no deja fóvea, el edema tiroideo.

Edema por aumento de la presión hidrostática

El riñón controla la reabsorción de agua y de sodio, esta es su principal función. La urea es el metabolito que determina la osmolaridad en los túbulos renales y está allí para que se aumente la osmolaridad de orina, lo cual permite que el sodio (Na) regrese a la circulación sanguínea. La salida de la urea por el riñón, que es un material de desecho, y aunque tenemos que eliminarla, el organismo la utiliza para que se reabsorban varias sustancias como el Na y el H_2O para que se mantenga la osmolaridad. Sin embargo, cuando alguien esta desnutrido va a tener problemas porque al tener deficiencia proteica, o sea poca albúmina, lo cual disminuye la osmolaridad de la sangre y se produce retención de sodio y de agua; y en casos graves se desarrollan trastornos eritrocitarios.

Las causas del edema por aumento de la presión hidrostática generan retención de sodio y de agua por vía de la aldosterona, hay el sistema renina-angiotensina-aldosterona que se activa con el descenso del flujo sanguíneo renal, por insuficiencia renal, aumento de la producción de aldosterona (Síndrome de Cushing), medicamentos como los corticosteroides que van a producir un pseudocushing, incapacidad de metabolizar aldosterona (la cirrosis, la insuficiencia hepática); todas estas

causas van a producir edema por *cambio de la presión hidrostática* a causa de la retención de agua y sodio. Esto incrementa la cantidad de urea en la sangre y se inician los procesos patológicos. También se puede producir por aumento de la presión capilar en la elevación de la presión venosa por tumores, volumen total aumentado con rendimiento cardíaco disminuido o insuficiencia cardíaca que puede generar várices y hasta tromboflebitis.

Edema por disminución de la presión oncótica

Aumento de la presión oncótica intersticial como: respuesta inflamatoria sistémica (inflamación, infección), reacciones alérgicas, traumatismos o quemaduras; y descenso de la presión oncótica capilar por: pérdida de proteínas en quemaduras, enfermedad renal, malnutrición y por producción ineficiente de proteínas (insuficiencia hepática).

Hay otro edema de graves consecuencias, requiere diagnóstico precoz y es de difícil manejo, nos referimos al *edema agudo de pulmón*. No tenemos mucho tiempo para el diagnóstico y tratamiento. Este edema lo tenemos en el espacio alveolocapilar, donde se produce la hematosis, es igual como se produce el edema tisular periférico o sistémico (aorto-cava), sin embargo, cuando esto pasa en el pulmón, en la circulación menor, se dificulta el intercambio gaseoso pulmonar (O_2-CO_2) y el paciente se puede morir en poco tiempo con una acidosis respiratoria.

El edema pulmonar es la acumulación de líquido en el intersticio pulmonar, en los alveolos, bronquios y bronquiolos. Resulta de la excesiva circulación desde el sistema vascular pulmonar hacia el extravascular y los espacios respiratorios. Primero se filtra a este espacio el líquido y una vez que llega al alveolo en poco tiempo se puede inundar los bronquiolos y el paciente muere ahogado.

La primera causa es por insuficiencia cardiaca del lado izquierdo, (el corazón no es capaz de bombear eficientemente la sangre se va quedando en las venas pulmonares y por aumento de la presión pasa al intersticio

pulmonar), por lesión directa del pulmón, por un ataque cardiaco o sea un infarto agudo de miocardio, por defecto en las válvulas cardiacas y por una miocardiopatía. El edema pulmonar puede ser intersticial o alveolar; y hay diferencias entre la eliminación del CO_2 y O_2. El CO_2 se difunde 20 veces más rápido que el oxígeno, fisiológicamente esto es importante, pues el CO_2 es de desecho, es tóxico.

El edema agudo de pulmón puede ser cardiogénico: por una insuficiencia ventricular izquierda, enfermedad mitral; o no cardiogénico: por pulmón de shock, aumento de la permeabilidad capilar. Esto lo vamos a estudiar con detalles en capítulos posteriores. El cardiogénico es el más común, pues las insuficiencias cardiacas pueden venir por un paciente hipertenso (lo vamos a estudiar con detalle cuando veamos hipertensión arterial). la hipertensión arterial es una de las patologías que mata más gente en el mundo, más que el SIDA, más que cualquier otra enfermedad, más que todo. Además, hay muchas complicaciones que nacen desde la hipertensión arterial sistémica; sin embargo, no vemos propaganda válida sobre este tema de gran interés de la salud pública. El edema pulmonar cardiogénico es más frecuente que él no cardiogénico, el no cardiogénico se da en condiciones especiales. Disfunción cardiaca con elevación de las presiones ventricular izquierda, ya dijimos, al final de la diástole, (no vamos a hablar mucho de esto porque lo vamos a ver con detalles más adelante), aumento de la presión auricular izquierda, venosa pulmonar y de capilar pulmonar, o sea, en otras palabras, el problema es del lado izquierdo. Aumento de la presión hidrostática por la sobrecarga de líquidos, o sea hay una incremento de la oferta en cantidad. Cuando hay una sobrecarga termina en un edema del pulmón. El líquido comienza a abandonar el espacio vascular cuando la presión hidrostática capilar sobrepasa la presión coloidosmótica. Las causas más frecuentes son: administración excesiva de líquidos, arritmias, contracciones anómalas o

sea que tienden a producirse contracciones que no sirven y no van a evacuar toda la sangre del ventrículo, miocarditis (procesos inflamatorios del músculo cardiaco), embolismo pulmonar, infarto del miocardio (pierde la funcionalidad), insuficiencia ventricular izquierda.

El no cardiogénico se da por varios factores, aumento de la permeabilidad capilar (enfermedades degenerativas), insuficiencia linfática, disminución de la presión intrapleural (hay líquido o aire dentro de las pleuras), disminución de la presión oncótica (paciente con cirrosis, enfermedad nutricional, aumento de la permeabilidad capilar, insuficiencia linfática).

A más de la fisiopatología vamos a mencionar algunos síntomas que se presentan en los pacientes con edema pulmonar: respiración dificultosa, insuficiencia respiratoria, sibilancias (son los silbidos mientras se respira), sonidos roncos, tos, ansiedad, inquietud, sudoración excesiva, aleteo nasal (se abren y se cierran las fosas nasales esto se da en el organismo por los problemas en el tronco encefálico o alguna necesidad del hipotálamo, pues el paciente se está muriendo y hay que atenderlo urgentemente), expectoración sanguinolenta, incapacidad de hablar, disminución en el nivel de conciencia, aumento de la frecuencia cardiaca, sonidos anormales en pulmones y corazón, cianosis. El tratamiento sería la administración de oxígeno, diuréticos e identificar la causa; sin embargo, la administración de oxígeno puede no funcionar.

En lo referente al edema renal, este es el acúmulo de líquido en el espacio intersticial como resultado de una sobrecarga acuosa o del desplazamiento del líquido del espacio intravascular al intersticial, este es de origen renal, es difuso, afecta inicialmente, a los tejidos más laxos (párpados y escroto), los pacientes con enfermedad renal amanecen con los ojos hinchados, aunque todavía no se hinchan las extremidades inferiores. Además, cuando el edema es de origen renal (insuficiencia renal,

glomerulonefritis, síndrome nefrótico) se caracteriza por edema pálido, frío y blando. Se produce por aumento de la permeabilidad capilar, aumento de la presión hidrostática de los capilares por retener sodio y agua, descenso de la presión oncótica por pérdida de proteínas plasmáticas, trastornos del propio espacio intersticial.

Hay otro edema que es importante, vamos a mencionarlo superficialmente, porque luego lo vamos a ver en las patologías del sistema nerviosos central, es el edema cerebral, tiene mucha importancia porque con una mínima salida de líquido al espacio intersticial puede llegar a ser mortal. Tenemos una bóveda craneal que es muy dura, pues es una protección para nuestro cerebro, pero al mismo tiempo es un espacio estrecho donde el cerebro en el desarrollo embriológico se enrolló sobre sí mismo y se formaron las circunvoluciones y surcos, por tal razón no hay posibilidades de permitir incrementos de volumen como es el caso del edema. Cualquier agresión a la sustancia gris puede provocar trastorno de la conciencia, coma y después la muerte si no logramos controlarlo. El contenido se divide en varios compartimientos: el parénquima cerebral formado por las neuronas y neuroglias, el vascular (arterias, capilares y venas; en la venas también están los senos venosos), el espacio intersticial y tenemos un espacio adicional que no hay en el resto del cuerpo que es el espacio del líquido cefalorraquídeo (éste nos ayuda a controlar el edema, pero muy poco). Tenemos dos circulaciones, una anterior que es la circulación carotidea y otra posterior que es la circulación vertebro bacilar, estas dos circulaciones se unen en el polígono de Willis. En este caso las causas del edema serían por dilatación arterial u obstrucción venosa:

- Por dilatación arterial: hipertensión maligna, isquemia global (por lesiones).
- Por obstrucción venosa: meningitis bacteriana, obstrucción por un tumor, deshidratación severa, trauma.

El edema cerebral puede ser mortal y es la acumulación de líquido por compresión de vasos sanguíneos provocando el aumento de la presión capilar o lesión de la pared lo cual se traduce en una conmoción cerebral. Por ejemplo, si alguien se golpea la cabeza en un accidente de tránsito, comienza con una conmoción cerebral que puede terminar en un coma y la muerte si no es atendido adecuadamente.

Aquí hay algo que es importante y que se puede dar, inclusive, en un trauma pulmonar, en un paciente con un proceso infeccioso o una enfermedad sistémica que es la causa por la cual un paciente con alguna septicemia puede entrar al coma y hasta morir; esto es el edema de origen vasogénico; o sea que por la enfermedad sistémica se producen trastornos que ocasionan un aumento de la permeabilidad capilar; en un paciente con septicemia o enfermedad infecciosa generalizada, se da una respuesta inflamatoria, también, generalizada; entonces se va a producir un aumento de la permeabilidad capilar que va a determinar que haya un incremento de la presión arterial lo cual va a aumentar la filtración capilar ocasionada por el aumento de la presión media y se produce lo que se conoce como compartimentación extracelular, o sea hay un crecimiento intersticial, de tal manera que va a permitir que ingrese líquido a la célula y se produzca un edema celular, lo cual traería la muerte del paciente en poco tiempo.

En el edema citotóxico una vez que hay un aumento del líquido intracelular se produce un edema sostenido intersticial, secundariamente hay una lesión hipóxica isquémica que va a generar una alteración de las bombas de sodio y de potasio, produciendo una acumulación excesiva de líquidos dentro de la célula y se va a producir en este caso la lesión celular y la muerte del paciente. El edema, también puede ser osmótico, compresivo e hidrocefálico:

El osmótico, al haber un trastorno de la presión osmótica que estando bien la barrera hematoencefálica se filtra más líquido y se produce lo que se

llama una hidrocefalia abierta, no obstructiva, se produce un exceso líquido y el balance entre el ingreso y la salida se malogra; y aunque no haya ningún proceso obstructivo se produce una hidrocefalia que es fácil de controlar, pues no hay ningún proceso obstructivo.

En el edema de origen compresivo se produce un trastorno hidrocefálico en el que no hay un incremento de la producción de líquido cefalorraquídeo si no que en alguna parte hay una obstrucción que puede ser por un parásito, tumor o cualquier razón obstructiva, entonces no circula el líquido cefalorraquídeo, y no se va a equilibrar por medio de la eliminación en el seno longitudinal superior y solamente hay la producción en los plexos coroideos.

Los síntomas y signos más importantes en el edema son: cefalea, náuseas, vómitos, diplopía (visión doble) y edema de papila. Un paciente puede llegar con náuseas y vómitos, y no tiene ningún problema digestivo, si no un problema cerebral (ya van a ver lo difícil que es el diagnóstico de las enfermedades digestivas); y resulta que tiene un edema cerebral, que si no se hace un diagnóstico precoz el paciente puede morir. Ahí es donde la fisiopatología ayuda, cuando hay un proceso de edema de papila significa que el paciente tiene un edema cerebral y además puede tener vómito. El edema en una quemadura es justamente producido por el inicio del proceso inflamatorio que ya lo hemos estudiado.

El edema de origen indeterminado es más común en mujeres, aparece en zonas declives, hay una sensación de distención abdominal, alteraciones del peso en el día y desaparición de este con el reposo nocturno y hay una retención del sodio y agua. En muchas ocasiones no se conoce la causa; se hinchan las piernas, luego con el reposo se sacan los zapatos, se acuestan, elevan los pies y todo mejora, pero no hay una explicación. Otro edema es el cíclico o idiopático relacionado con el ciclo menstrual y se complica más en las épocas de calor, afecta a las mujeres

con rasgos neuropáticos y conflictos psicosociales. En la acromegalia la ganancia ponderal está relacionada con el incremento desproporcionado de la masa tisular del organismo. El Síndrome de Cushing tiene obesidad centrípeta, va desde el centro hacia fuera y es una enfermedad ocasionada por un trastorno endocrino.

La presión en los capilares sistémicos oscila desde 35 mm/Hg cerca de los extremos arteriolares hasta tan solo 15 mm/Hg cerca de los extremos venosos, pero la presión media "funcional" en la mayoría de los lechos vasculares es de 17 mm/Hg, aproximadamente, una presión, suficientemente, baja que permite pequeñas fugas de plasma a través de los poros diminutos de las paredes capilares, aunque los nutrientes pueden difundir fácilmente a través de los mismos poros hacia las células de los tejidos externos. (Elsevier, 2019)

En el sistema de filtración renal, y en particular en los túbulos, la urea que es un producto nitrogenado de desecho que participa en la osmolaridad del filtrado permitiendo la reabsorción del sodio y agua; sin embargo, cuando se presentan problemas de insuficiencia renal y se incrementa la cantidad de urea generando un aumento de la presión capilar, se causa edema por modificación de la presión oncótica intersticial; todo esto se puede producir en respuesta a enfermedades sistemáticas como: procesos inflamatorios sistémicos, dengue, traumatismo, quemaduras y descenso de la presión oncótica capilar por mala nutrición o problemas hepáticos.

En relación con el edema pulmonar los tiempos para el diagnóstico y tratamiento son menores, y se incrementa la mortalidad; en este caso se impide la hematosis, lo cual puede generar un edema agudo pulmonar que puede ser intersticial y alveolar, aquí todo se complica; sin embargo, hay diferencia en la difusión entre el CO_2 y O_2, donde el CO_2 se difunde 20 veces que el O_2, pues como el CO_2 es toxico se difunde más rápido, así es

la biología. En una insuficiencia cardiaca del lado izquierdo que produce el pulmón cardiogénico, donde la etiología más frecuente es la hipertensión arterial sistémica, siendo esta una de las patología que más gente mata en el mundo; desgraciadamente, no hay una guía desde el cuidado de la salud con la propuesta de modificar el *"modo de vida"* que es social, sino que cuando ya se presenta la patología aparece la propuesta de la prevención de las complicaciones de las enfermedades con la modificación del *"estilo de vida"* que es individual.

> *"Modos de vida*: Según Marx es una categoría económica y socio histórica que incluye la vida espiritual y es utilizada para designar el conjunto de actividad vital, socializada y sistemática que realizan los hombres para satisfacer sus necesidades en sus distintos niveles de interacción social y grupal condicionados por la formación sociohistórica imperante. *Estilos de vida:* Es el contexto social más específico donde se desarrollan las relaciones humanas que definen la vida cotidiana, es donde se manifiesta claramente la forma como nos comportamos. Las relaciones que establecemos con los demás y la comunicación que logramos desarrollar, es decir cómo satisfacemos nuestras necesidades y cómo articulamos nuestra relación con el grupo familiar" (García-Escovar, 2020)

También hay una forma especial de presentación del edema y nos referimos a la acumulación de líquido en las cavidades como: ascitis, derrame pleural y pericarditis. En lo referente al derrame pleural se produce una ruptura de la presión negativa interpleural, a continuación, hacemos un recordatorio fisiológico: en la pared de la pleura parietal la presión hidrostática empuja 30 cm/H_2O y la presión oncótica es de 34 cm/H_2O, esto pasa en los vasos sanguíneo del sistema vascular sistémico. En la pleura visceral la presión oncótica de los capilares pulmonares está en 24 cm/H_2O, los vasos sanguíneos que pasan por esta pleura tienen una presión hidrostática de 30 cm/H_2O que es igual en todas partes del cuerpo, que empuja y trata de manda agua por los capilares y hay una presión oncótica, que en el espacio intersticial (en este caso la cavidad virtual pleural) hala el agua, que si restamos estos dos queda -4 cm/H_2O, o sea que el sistema vascular sistémico deja una presión negativa de -4 y con la diferencia de una presión oncótica de 8 da un resultado de 3. Cuando hay alteraciones

como en la desnutrición y se baja la presión oncótica, estas fuerzas opositoras disminuyen, ya no se reabsorbe, y se genera acumulación de líquido pleural; también se puede presentar una hemorragia u obstrucción.

Hay 6 mecanismos fisiopatológicos:

- Incremento de la presión hidrostática capilar (insuficiencia cardiaca congestiva).
- Disminución en la presión oncótica capilar (hipoalbuminemia severa).
- Aumento de la permeabilidad capilar (procesos inflamatorios o neoplásicos).
- Disminución del drenaje linfático (obstrucción por fibrosis o neoplasias).
- Disminución de la presión del espacio pleural (colapso o atelectasia).
- Paso del líquido peritoneal a través de los linfáticos diafragmáticos o defectos anatómicos del diafragma (enfermedad hepática).

Es importante saber si produce exudado o trasudado. La tuberculosis es causante de 42% de los derrames por exudado es rico en proteínas, resulta de la inflamación de la pleura, se produce por alteraciones de la permeabilidad capilar o de la obstrucción del drenaje linfático. En el caso de los trasudados estos resultan del aumento de la presión hidrostática, disminución de la presión oncótica o de la alteración de la permeabilidad capilar. Con los criterios de Light podemos definir con rapidez si es exudado o trasudado y eliminar de inmediatos algunas patología. Es un exudado si existe uno de los tres criterios que se mencionan a continuación:

- Proteínas entre el líquido pleural y proteínas séricas >0.5
- LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6

- LDH del líquido pleural mayor de dos tercios del límite superior normal para el suero.

El LDH en liquido pleural y proteínas se pueden comprobar con tirillas es decir con solo la obtención de unos de estos datos podemos descartar muchas otras enfermedades. En ocasiones el exudado se complica transformándose en empiema en el espacio intrapleural: como consecuencia de una perforación del esófago, metástasis séptica, por una fistula broncopleural (siendo la más común en la tuberculosis). También se puede presentarse un empiema saliendo al tejido subcutáneo, conocido como Empiema Necessitans, este tipo de empiema se drena al tejido subcutáneo de la zona lumbar, en pared anterior de tórax o abdomen. Las etiologías más frecuentes son: Streptococcus pneumoniae y Staphylococcus aureus.

Envejecimiento

El envejecimiento no es una patología, es parte del desarrollo del individuo en la cual hay pérdida de la reserva funcional y muchas veces un trastorno funcional por el envejecimiento de los órganos, sistema y aparatos. En algún momento pudiera ser un poco difícil definir hasta donde es envejecimiento y desde donde es patología por eso vamos a ir recordando muchas condiciones de lo que sucede con un adulto mayor, hay muertes que pudieron evitarse en adultos mayores porque hay infecciones, fiebre, infarto sin dolor, alteraciones en el sistema respiratorio (disminución de movilidad de la cavidad torácica, lordosis, escoliosis, dificultad respiratoria, endurecimiento de los cartílagos de la caja torácica) que va a generar alteraciones en el intercambio de aire, hipertrofia de las glándulas mucosas, alteración de los cilios de la mucosa bronquial, se hacen más lentos y más cortos movilizando con dificultad los cuerpos extraños y como compensación se va a incrementar la frecuencia respiratoria, hay disminución de la capacidad vital forzada que va a estar entre 0.15 y 0.3 litros por cada década de la vida, nos estamos refiriendo a varones no fumadores porque en las mujeres es un poco mayor y en los fumadores es mayor todavía, el volumen respiratorio forzado en el primer segundo disminuye entre de 0.2 a 0.3 litros por cada década de la vida, la capacidad pulmonar total no cambia significativamente con la edad, el volumen residual aumenta, el aire que hay en el espacio muerto es mayor, la gasometría nos permite conocer que el pH y el CO_2 se mantienen iguales, la presión de oxígeno disminuye de 7.5 a 10 mm/Hg por cada década a partir de los 50 años.

> El envejecimiento marca fragilidad en la vida de los seres humanos más aún con la aparición de la COVID-19 y ha generado contradicciones de convivencia familiar; pero los adultos mayores son más sensibles a sufrir cambios en su estabilidad emocional y cognitiva. En el trabajo de investigación realizado en la ULEAM: “Prevalencia de la Depresión y Deterioro Cognitivo en Adultos Mayores en la Pandemia por el COVID-19, 2021”. La muestra estuvo

> conformada por 647 Adultos Mayores, 61.4% mujeres y 38.6% hombres. Predominaron con 77.3% de Mestizos y 16.2% Montubio. El nivel de estudios fue: 6.2% de "Analfabetos", 10.4% de "Alfabetizados", 43.1% con "Estudios primarios", 27.8% con "Estudios secundarios" y el 12.5% con "Estudios superiores". El 20.2% viven en Manta, 49.8% en el resto de Manabí y 30.0% en el resto del Ecuador. La presencia de enfermedades crónicas múltiples (ECM) se relacionó la Depresión y deterioro cognitivo. El 65.7% tenían "Depresión leve" y el 24.3% "Depresión establecida". El 15.6% con "Posible deterioro cognitivo", 34.2% con "Deterioro cognitivo de leve a moderado" y el 1.9% con "Deterioro cognitivo de moderado a severo". El 61,4% de las mujeres y el 38,6% de los hombres tienen ECM. El 62,7% de las mujeres tenían Depresión leve y el 27,2% Depresión establecida. El 70,4% de los hombres con Depresión leve y el 19,6% con Depresión establecida. El 15,6% de las mujeres tenían Posible deterioro cognitivo, el 36,5% con Deterioro cognitivo de leve a moderado y el 1,0% con Deterioro cognitivo de moderado a severo. El 15,6% de los hombres con Posible deterioro cognitivo, el 30,4% con Deterioro cognitivo de leve a moderado y el 3,2% con Deterioro cognitivo de moderado a severo. La relación entre ECM, el Nivel de estudios, el deterioro cognitivo y la depresión quedó evidenciada en los resultados. ($r=0.000$, $p<0.01$). El COVID-19 evidenció la fragilidad y la falta de políticas en favor de los Adultos Mayores. Adicionalmente, las enfermedades crónicas múltiples (ECM) se relacionan con la frecuencia de depresión y deterioro cognitivo. Los gobiernos nacional y locales deben implementar un sistema de protección a los Adultos Mayores, vinculando a las Universidades con el MSP para generar un plan de contingencias para aplicarse en esta pandemia y el post COVID-19. (García-Escovar & García-Endara, 2021)

Con respecto al riñón vamos a encontrar una disminución progresiva del número de los capilares de los glomérulos, recuerde que hemos dicho que en la parte morfofisiológica que ustedes conocen bien, los capilares no son más que endotelio son frágiles, cualquier endurecimiento, cualquier problema de deshidratación de la célula normal en el envejecimiento va hacer que la células tengan trastornos, *en este caso en el endotelio*, van a destruirse muchas no solamente de los otros órganos también del riñón, estos trastornos van a generar problemas desde los 50 años en adelante; todo esto corresponde a la porción superior es que se utiliza cotidianamente, lo demás es reserva funcional.

Los tejidos se ponen laxos por eso, inclusive, se produce problemas vesicales en las mujeres, porque al estar el útero más laxo en esta zona, este cae un poco y presiona la vejiga y a veces hay retenciones, sequedad de la vagina. En los varones puede haber un crecimiento de la próstata, pues hay

mucha facilidad para que se produzcan procesos infecciosos por retenciones provocadas por el crecimiento de la próstata, por envejecimiento de los músculos de la vejiga. También hay variaciones en el deseo sexual; pero en las actitudes hacia al sexo no hay muchas variaciones. En el hombre hay mayor dificultad para la erección, reducción del volumen espermático, eyaculación retrograda, disminución del placer; en cambio en las mujeres con las alteraciones de los estrógenos puede traer disminución de la lubricación vaginal.

En la parte digestiva, con respecto a la boca hay un problema que se llama xerostomía que está relacionado con los procesos de deshidratación, el anciano normalmente tiene un hipohidratación, no muy importante, que le reseca la boca lo que va a producir pérdida del apetito, perdida de la producción de saliva que provoca dificultades en la deglución generando infecciones con mayor frecuencia en la boca, pues la saliva nos ayuda a masticar, tragar, saborear y hablar. En el esófago y estomago hay atrofia en el plexo entérico y disminución del ácido clorhídrico por eso las personas mayores tienen dificultad para la deglución, hay pacientes que no comen mucho. En el adulto mayor siempre tenemos que andar buscando si hay problemas esofágicos porque los esfínteres ya no funcionan bien; con respecto al intestino grueso también hay un problema de la neurona del sistema nervioso entérico y va a producir una mayor absorción de líquidos en el colon, generando endurecimiento de las heces fecales y también estreñimiento.

Disminuye el tamaño del encéfalo, hay procesos atróficos, cuando hacemos una tomografía sabemos que hay atrofia en la parte cerebral, disminución, inclusive, de la sustancia blanca; sin embargo, muchas personas ya adultas mayores tienen estas atrofias pero no hay trastornos cognitivos, ni de memoria; por lo tanto, el nivel de atrofia cerebral no está en relación con la presentación del Alzhéimer, hay disminución de

dendritas y sinapsis, en fin, aumentan las alteraciones piramidales, una opción es controlar la actividad de la corteza cerebral y el aumento de los trastornos de la memoria, hay una disminución de los neurotransmisores, se incrementan producción de radicales libres, ciertas sustancias comienzan a fijar oxígeno, a oxidarse y empiezan a presentarse los problemas, recordemos que las neuronas no tienen capacidad metabólica; entonces los radicales libres que se forman difieren, vamos a encontrar atrofia cerebral, dilatación tisular cerebral, pero no tienen relación con los trastornos cognitivos, estamos hablando de las condiciones fisiológicas en el adulto mayor o de la fisiopatología del envejecimiento o más bien de la fisiopatología de las enfermedades en el envejecimiento; todo esto va a dificultar el diagnóstico de una neumonía en el adulto mayor. Tampoco debemos maltratar y hacer sufrir a alguien cuando ya no se va a sobrevivir, pues existen procedimientos quirúrgicos que no van a lograr ningún resultado positivo.

Hay disminución de la fluidez verbal, se pierde la concentración, por ende con más edad disminuye el rendimiento académico porque se distraen; sin embargo, no todos los ancianos son iguales, también hay problemas del sueño. Recuerde que en esto del sueño funciona el hipotálamo y la glándula Pineal que ya perdió función. Un adulto mayor no se impresiona con nada, no sufre, no se vergüenza por situaciones intrascendentes, hay gran estabilidad emocional, las cosas las ve con mayor ponderación porque ya tienen experiencia. Se equilibran los valores; sin embargo, hay perdida de percepción, descenso de capacidades de la comunicación y su estado de ánimo es muchas veces incierto, los reflejos disminuyen, el umbral del dolor aumenta o sea que hay menos dolor, un paciente que ha tenido un traumatismo se puede ver menos grave, va a ver perdidas de la visión, disminuye el pestañeo porque hay menos sensibilidad cornial, pues mueren muchas neuronas, hay cambios en el iris con

movimiento más lento, también hay problemas de audición, en los ancianos hay que estar siempre pendiente del conducto auditivo y para hacer lavados frecuentes, el sistema endocrino se altera, pueden presentar hacer diabetes mellitus por envejecimiento, se puede presentar hiperglucemia y resistencia de la insulina, problemas de la tiroides y puede aparecer insuficiencia renal crónica que requiera diálisis.

Los cambios psicológicos en el adulto mayor se manifiestan por modificaciones de personalidad, si antes no le importaban sus bienes ahora no los quieren vender, pues no se parecen a los hijos que son capaces de vender la casa de los bisabuelos, los ancianos guardan una cajita que les recuerda a todo, un joven vende las joyas de la familia para comprarse un carro y él adulto mayor quiere guardarlas porque es parte de sus ancestros, recuerda mucho el pasado porque no tiene mucho que hacer en el presente, sus relaciones sociales tienen muy poco interés, hay inseguridad y mayor dificultad en aceptar los cambios tecnológicos; entonces, el tratamiento tiene que ir a resaltar su autoestima y lo hace recordando lo que hizo en su vida, en fin la edad avanzada es como la segunda niñez. En la enfermedad de los adultos mayores no es obligatorio reconocer el agente etiológico, el diagnóstico puede ser muy difícil, los síntomas son inespecíficos hay neumonías sin tos, ni fiebre; se superpone patologías crónicas y agudas; hay pérdida de apoyo social, nadie le hace caso.

Hay muchos jubilados que no tienen donde ir, si se quedan en la casa se mueren, en nuestro país no hay actividades para el jubilado. Aunque tienen la alternativa que en la cuenta bancaria le depositen el pago mensual de su jubilación, ellos prefieren ir a cobrar personalmente y no les importa hacer fila, ahí se encuentran con sus amigos, ahí se enterarse hasta de quien se murió; sin embargo, la falta de trabajo formal impide que todos los adultos mayores tengamos la suerte de ser jubilados. En otros países el Estado hace algo por los ancianos, no puede ser que en esta sociedad no

hagan nada. En el envejecimiento se acelera la asocian de los radicales libres a la activación de los procesos de la apoptosis. Lo más importante es recomendar al adulto mayor hacer ejercicio, esto activa los receptores y mejora la captación de los neurotransmisores.

Fisiopatología general de los tumores

Oncogenes

Cualquier célula puede activar el Factor de Crecimiento porque eso está en los genes. El factor de crecimiento estimula el inicio y la mantención del ciclo celular, es decir, de la mitosis celular; el factor de crecimiento, generalmente, se encuentra en las plaquetas y es liberado en los procesos inflamatorios como respuesta a una agresión, sencillamente, se activan las células madre para generar nuevos tejidos celulares y la neovascularización; todo esto se limita o se suspende cuando la inflamación triunfa sobre el agresor.

El guardián del genoma limita estos procesos, activando los genes supresores de los tumores, en caso contrario la neoplasia normal del proceso de recuperación se convierte en un proceso neoplásico. Estos Factores de Crecimiento están relacionados con la activación de ciertos protooncogenes que producen o se transforman en *factores de transcripción*, esto corresponde a una modificación genética que no permite la suspensión de la apoptosis, se mantienen los procesos proliferativos, estas son las proteínas de bajo peso molecular por lo tanto no son de fácil metabolización van a producir una señal intracelular que es lo que mantiene activo el proceso del ciclo celular. Cualquier proteína estructural o enzimática puede transformarse en un factor de crecimiento y que pudiera tener un efecto oncogénico. Algo muy importante es la fuente de cambios patológicos, siempre pueden generarse estos cambios en la producción de proteínas estructurales o enzimáticas por medio del consumo de sustancias carcinógenas como colorantes, saborizantes entre otras.

Estamos abocados permanentemente a estos procesos. El vinagre que no es otra cosa que ácido acético se lo puede producir de las frutas; pero hay otro vinagre que es a base de petróleo se vende a 50 centavos la botella, como los que producen aromas y sabores sintéticos, en cantidades

anormales favorecen el proceso descontrolado del ciclo celular, aunque en este momento no tengamos evidencia de una transformación, no sabemos si con tantos años de utilización de estos productos sintéticos produzcan más obesidad. Antes eran raros los niños obesos, ahora es muy común ver que la mayoría de los niños en las escuelas tienen, al menos, sobrepeso; cada día es más grave, cuanto más se desarrolla un país hay más obesidad. “El sobrepeso y obesidad en menores de 5 años es del 8,5% y en edades de 5 a 11 años es 31,25%. En adolescentes el sobrepeso y/u obesidad es el 27,77% y en adultos 63.97 %” (García-Escovar, 2020).

Aquí en nuestro país se usan sustancias sin ningún estudio; hubo un tiempo que salía en la televisión la propaganda de una crema, que ofrecía desaparecer cicatrices, efectivamente era cierto, pero no sabían que también podía desaparecer manchas, definitivamente esto actúa en el ciclo celular, no hay otra forma. Pero no hay ningún estudio sobre las afecciones que se puedan presentar sobre los productos y las sustancias que se venden y consumimos.

Los oncogenes son muy pocos frecuentes en las células de los seres humanos, se da mayormente en los animales, sin embargo, hay un oncogén que es frecuente y que lo vamos a ver siempre en los estudios con las cuestiones tumorales, este es el oncogén RAS; además, aparece también en otras enfermedades. También hay gran cantidad de retrovirus que están relacionados con enfermedades malignas, donde se activa un oncogén celular. Son dominantes no importa que solo tenga una mutación en un alelo, sigue siendo dominante, pues estas mutaciones son somáticas y no se heredan. Los retrovirus provocan cáncer en los animales, y casi nunca en los seres humanos; pero si están relacionados en enfermedades inmunodeficientes como el SIDA. Hay enfermedades que pueden ser corroborados sus diagnósticos por medio de marcadores tumorales que son oncogenes o genes supresores de los tumores.

Los marcadores tumorales sirven para pronósticos, para confirmar diagnósticos, o para seguimiento en el acierto de tratamientos, el más importante de los marcadores tumorales es el guardián del genoma este se llama así, porque esta para eso, es un tipo de gen supresor de tumores, está pendiente de la aparición de células en espacio proliferativo que no debería estar, este indica y ordena que se produzca la apoptosis. Pero puede ser que haya un trastorno genético, que el guardián del genoma, el p53 no esté funcionando y no se dé cuenta de lo que pasa y no se produce la alarma.

Se expresa en casi todas las células normales, tienen una relación en los procesos tumorales; muchos síndromes de tumores humanos están relacionados con estos genes supresores de tumores, en su mala función, son recesivos a nivel celular a diferencia de los oncogenes, necesitan tener los dos alelos alterados, la ventaja es que es rara la presencia oncogén, pero los genes supresores de tumores son más frecuentes. Estos también están asociados a la utilidad de marcadores tumorales, tanto para pronóstico, como para confirmar diagnóstico, están relacionados con los síndromes de cáncer familiar, a la utilización de estos, como marcadores tumorales y hay estrategias de tratamiento en relación de los genes supresores de tumores como el p53. Hay cáncer de orden familiar como el tumor anaplásicos de tiroides, se presentan en los varones y cuando se hace el diagnostico ya hay metástasis. Va a ser trasmitido fácilmente a los hijos varones, ahí se hacen los estudios y los marcadores tumorales para tomar medidas, en este caso hay que extirpar la tiroides al hijo, lo cual lo va a llevar a un hipotiroidismo que se controla con medicación de por vida; pero no se le va a presentar el cáncer. Son más frecuentes las mutaciones por perdida de función que son recesivos.

Capítulo Cardiorrespiratorio

Respiratorio

La caja torácica está formada por costilla, músculos intercostales, esternón, la clavícula, diafragma, las vértebras también participan en el proceso respiratorio porque ahí se fijan las costillas, los músculos abdominales entran también en este proceso, los cartílagos costales también tienen importancia.

Tenemos los pulmones del lado derecho e izquierdo, el lado derecho tiene tres lóbulos: superior, medio e inferior; en el lado izquierdo hay dos lóbulos el superior y el inferior y la língula del superior representa el lóbulo medio que está en el lado derecho; también hay segmentos que nos sirven para procedimientos de orden quirúrgico, nosotros podemos retirar un segmento que involucra a un bronquiolo, la arteria y las dos venas que tienen correspondencia funcional y anatómicamente.

En la tráquea se forman los dos bronquios principales, hay bronquiolos de hasta tercer nivel y luego aparecen los alveolos, que son la parte terminal respiratoria, en los bronquiolos tenemos la parte cartilaginosa que es la pared más externa y tenemos el epitelio que tapiza este conducto. Existen la circulación alveolar que es dependiente de la arteria pulmonar y la bronquial de la aorta. La circulación pulmonar es donde se produce la hematosis por eso va a los alveolos, ahí hay capilares que permiten la captación de oxígeno y el desecho de CO_2, y la otra respiración que se llama celular, que está entre el sistema cardiovascular y los tejidos, donde se va a producir la respiración celular en los capilares sistémicos donde se produce el intercambio de oxígeno y CO_2.

Cuando la sangre pasa por los capilares sistémicos se transforma en venosa para llegar por las cavas a la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la arteria pulmonar. Toda la patología trascendente respiratoria va a estar en torno a las presiones parciales de los gases arteriales y venosos, o sea los gases sanguíneos. Para lograr el diagnóstico de una patología

respiratoria son tres los exámenes que debemos hacer después de una historia clínica completa y adecuada: Radiografía de tórax PA y lateral, gasometría arterial y espirometría. En la sangre hay dos gases el oxígeno y el CO_2 entonces son presiones parciales las que se miden en cada uno; en la sangre venosa después de haber dejado el oxígeno y retirado el CO_2, la presión parcial de oxígeno es de 40 mm/Hg la presión de CO_2 es de 46 mm/Hg significa que en la sangre venosa hay una mayor presión parcial de CO_2, pues esa sangre es pobre en oxígeno. En la arteria pulmonar sigue igual porque en el corazón no hay ningún cambio lo único que hace es bombear la sangre, llega a la aurícula, pasa al ventrículo derecho y la expulsa a través de las válvulas semilunares para que llegue a la arteria pulmonar, la arteria pulmonar lleva esta sangre contaminada con CO_2, llega a los pulmones y por medio de la hematosis se oxigena y se libera del exceso de CO_2. Los gases como ya habíamos visto se intercambian por difusión simple, son liposolubles pueden atravesar sin esfuerzos cualquier membrana; cuando hay una difusión simple es como tener un vaso comunicante, los gases se intercambian hasta que las presiones se equiparen y queden iguales, entonces una vez que pasa la sangre arterial por los capilares pulmonares queda con una presión parcial de oxígeno de 100 mm/Hg y que con una presión parcial de CO_2 de 40; o sea que el CO_2 ha perdido 4 mm/Hg de presión; el CO_2 es un elemento tóxico, es lo que se produce como consecuencia de la combustión celular de la glucosa; otras sustancias tóxicas que se producen en nuestro organismos son los productos nitrogenados por la metabolización de las proteínas, esos se eliminan por el riñón.

Nosotros tenemos sensores que hacen que funcionen más o menos rápido, ya sea por la presión de O_2 o por la presión y concentración de CO_2. Si el CO_2 se sube mucho los sensores lo captan y provocan una respiración más rápida, si el O_2 se baja mucho los sensores captan y empezamos a

respirar más rápido, si el O_2 se sube mucho baja la frecuencia respiratoria para que todo se equilibre, así funcionan los sensores y provocan órdenes a los músculos respiratorios para que haya mayor o menor rapidez en la respiración y se produzca una adecuada hematosis. Pero aquí se va a producir algo raro y esto es fisiología, apenas sale la sangre de los capilares tenemos una presión parcial de O_2 de 100 mm/Hg y una presión parcial de CO_2 de 40 mm/Hg; sin haber pasado nada la se baja la presión parcial de O_2 a 96 mm/Hg antes de llegar a la aurícula izquierda.

Con una presión parcial de oxígeno de 100 mm/Hg los sensores captan muy alta la presión de oxígeno lo cual puede producir un paro respiratorio compensatorio. Para controlar esta situación se formaron shunt arteriovenosos, así como hay metaarteriolas que permiten controlar las presiones para que la presión arterial capilar no suba de 40 mm/Hg, estas metaarteriolas pasan directamente la sangre a las venas sin pasar por los capilares sistémicos, acá también hay unas arteriolas que no pasan por los capilares, sino que directamente pasa de la arteria pulmonar a la vena pulmonar, entonces esta sangre viene con bajo O_2 y al mezclarse se diluye un poco el O_2 y baja al 96 mm/Hg, inclusive hasta 92 mm/Hg y esto depende de la cantidad de shunt. Todo está bien si se mantiene en 96 mm/Hg de O_2 y 40 mm/Hg de CO_2 que es lo normal en los gases arteriales, aquí decimos que hay suficiencia respiratoria, esto se mide en la sangre arterial. En un paciente le puedo hacer una oximetría y me sale la saturación de O_2 normal, pero cuando yo necesito saber cómo está las presiones parciales de gases debemos sacar sangre arterial para medir O_2 y CO_2, y no me sirve la muestra venosa sino arterial.

Cuando hay insuficiencia respiratoria lo primero que aparece es la pérdida de la conciencia; luego en la gasometría arterial la $PO_2 < 60$ mm/Hg y/o con la $PCO_2 > 50$ mm/Hg, tenemos un espacio importante entre 96 y 60; y entre 46 y 50.

Son tres sectores que pueden alterar estos gases arteriales y llevar a un paciente a insuficiencia respiratoria:

- Uno es la ventilación, que significa esto, puede ser porque hay taponamientos mucosos, porque el ambiente no tiene calidad de O_2, porque no puede respirar bien, porque las pleuras están ocupadas con líquido, todo lo que pase del alveolo hasta la boca es ventilación.
- Otro sector que es la difusión, en la hematosis el viaje del O_2 y CO_2 entre el alveolo y el capilar; el ejemplo más típico es edema pulmonar, este espacio se hace más grande.
- Por último, en la perfusión la típica alteración es una trombosis o una embolia, ya no puede perfundir en ese segmento.

El control central forma parte de la ventilación, en un paciente con un trastorno en el tronco encefálico ya no se va a generar la orden de la respiración. Las vías motoras son las que llevan la orden a los músculos y si esto no funciona se puede producir patologías como la miastenia grave. La caja torácica puede alterar la respiración cuando al menos se rompan tres costillas de mismo un lado. En el sistema pleural, tenemos una presión negativa entre las dos pleuras, o sea que cuando las costillas se elevan hala la pleura parietal y ésta la pleura visceral con el pulmón. La distensibilidad pulmonar, tiene que estar en buen estado, que no haya fibrosis, entonces la distensibilidad pulmonar está dada por el tejido que se puede distender con el desplazamiento de las pleuras, se puede alterar en paciente con tuberculosis, silicosis, fibrosis pulmonar.

La difusión de un gas es el resultado de su solubilidad dividido para la densidad, la solubilidad es la capacidad de disolverse y la densidad es la cantidad que existe; la densidad del O_2 es menor que la de CO_2 y el O_2 difunde 1.17 veces más, pero la solubilidad del CO_2 es mayor que al de O_2 y difunde 24 veces más y la difusión del CO_2 termina siendo 20 veces más rápida.

Mas fácil sale el CO_2 del capilar que lo que entra el O_2, vuelve la biología a ser maravillosa, el CO_2 es tóxico hay que deshacerse de él lo más rápido posible. No importa, aunque a veces haya un poco de edema pulmonar igual el CO_2 se va a salir aunque no entre fácilmente el O_2; porque por último sobrevivimos con poco O_2 se disminuye las funciones metabólicas, pero si se queda el CO_2 nos morimos intoxicados, entonces es maravilloso que difunda el CO_2 24 veces más que el O_2, a la final es 20 veces más rápida la difusión cuando dividimos la solubilidad y la densidad de aquellos elementos.

Las variables de la perfusión, ya dijimos que es el atravesar normalmente por medio del capilar la sangre, pero se altera, principalmente, cuando hay una obstrucción. Si se produce una insuficiencia del ventrículo derecho, se va a enlentecer el retorno venoso en las aurículas derechas e izquierda. Cuando hablamos de la resistencia arteriolar, nos referimos a la hipertensión pulmonar. La integridad capilar, se protege con una adecuada circulación linfática y un grado controlado de shunt arteriovenosos.

Hay patologías que tienen alteraciones respiratorias mixtas, donde se altera combinadamente la ventilación, entre la difusión y perfusión. Puede haber una buena ventilación y una mala perfusión (embolia pulmonar), se altera la hematosis. Se puede presentar una mala ventilación con buena perfusión, no llega el oxígeno con normalidad, se altera la hematosis.

Cardiovascular

Potencial de acción en el musculo cardiaco.

El nódulo sinusal es el marcapaso, el que ordena la transmisión del impulso y controla la excitabilidad este inicia un potencial de acción de membrana, este proceso de despolarización se inicia de -40 mV y van subiendo al mismo tiempo que coinciden con un retraso de 1/6 de segundo con la despolarización ventricular, luego está la meseta y la repolarización que son la respuestas rápida de fibras contráctiles que tienen relación con el musculo ventricular.

Desde el punto de vista eléctrico hay tres etapas:

Despolarización rápida: todas las fibras musculares tienen canales y bombas de sodio y de potasio las cardiacas tienen adicionalmente bombas de calcio que hacen una gran diferencia y es importante entender con claridad los mecanismos fisiológicos para entender que pasa en la insuficiencia cardiaca o en el funcionamiento anómalo del corazón. En la despolarización rápida se activan los canales de sodio se abren e ingresan los iones de sodio y se produce la despolarización, el sodio entra por los canales y transforman la membrana de negativa a positiva, y se produce entonces un proceso de despolarización.

Al mismo tiempo el gradiente de potasio (gK^+) disminuye, y de las fibras musculares comunes empieza a salir el potasio y el sodio reingresa por los canales correspondientes, pues dentro de la célula el sodio es limitado y este sale fácilmente para que la célula esté lista para la contracción siguiente y se inicie el proceso de repolarización, o sea que el sodio salga y la membrana celular vuelva a ser negativa. Pero Sucede que en el momento que empieza a salir lentamente el sodio sale también lentamente calcio cuando ya ha salido completamente el sodio ya no sale más debería salir el potasio para que reingrese el sodio y se vuelva preparar, pero pasa algo especial en el musculo cardiaco el potasio se pone

lento en su salida y el calcio le gana y mantiene por lo tanto el potencial de acción positivo por fuera y se produce una meseta o sea se produjo la contracción pero sigue siendo 0.3 milisegundos todavía contraído y luego de eso es que el potasio ya sale completamente. Si se produce un trastorno en este proceso, la meseta es más corta o no se presenta es cuando hay problemas de calcio. Se produce una insuficiencia cardiaca la fuerza del corazón va a disminuir no va a poder tener la fuerza completa para eyectar la sangre que se requiere, va a disminuir el gasto cardiaco entonces se produce una insuficiencia cardiaca y el corazón se va a desesperar por querer trabajar y se va a hipertrofiar. Es importante saber si el problema es eléctrico o le dio un infarto si se murió una parte del corazón, se necrosó y por eso le dio la insuficiencia cardiaca o si el problema es porque no trabaja bien el sistema de fibras especiales y se produce un bloqueo, se altera la transmisión de la orden o sencillamente hay menos volumen y por eso es la insuficiencia. Las razones de la insuficiencia cardiaca son variadas por eso es importante saber fisiología. Dura 15 veces más la despolarización en el musculo cardiaco que la del esquelético, esto significa que por una contracción del musculo cardiaco, el musculo esquelético hace 15 contracciones. A continuación, vamos a entender cuál es la causa por la que no tenemos una hipertrofia del corazón. El corazón no trabaja mucho tiene algunos eventos por los cuales solo parece que trabajara mucho, en cambio cuando hay trastornos trabaja en exceso y se produce una cardiomegalia.

Aquí se produce la ley del todo o nada que se estudió en la excitabilidad de la neurona porque aquí también hay una transmisión de un impulso muy parecido a la de la neurona. En el periodo refractario no se puede iniciar una nueva despolarización cuando el musculo esta despolarizado no importa que este allí una sinapsis neuromuscular si esta despolarizado no se puede iniciar otra porque se ha gastado el sodio, la única forma en que se reinicie un proceso de despolarización es que haya

sodio dentro de la bomba de sodio y que este puede ingresar nuevamente, pero hay una condición diferente y especial en el musculo cardiaco.

Periodo refractario absoluto

Intervalo durante el cual un impulso cardiaco no es capaz de excitar una parte ya excitada del musculo cardiaco no se puede despolarizar lo que ya está despolarizado. En las fibras auriculares ~ 0,15 segundos y en las fibras ventriculares ~0,25-0,30 segundos. Es la causa de las extrasístoles ventriculares y la muerte súbita de un paciente a lo mejor hay un periodo refractario adicional o relativo, si los periodos refractarios son poco frecuentes no hay problema; pero si es importante se muere el paciente. Durante el intervalo no es posible excitar el musculo cardiaco; pero al final de la repolarización, a los 0.05 segundos, es posible excitar al musculo cardiaco, aunque no termina el proceso de la repolarización y se inicia un nuevo proceso de despolarización, esas son las extrasístoles, y son ventriculares es grave, y son varias se muere el paciente.

Entonces hay que entender esto para reconocer si es grave o no ese proceso del periodo refractario adicional o relativo que se ha presentado, o sea analizar si es extrasístole es grave, esto va a depender de las condiciones en que este el corazón, cuanto duro la meseta, si hay un bloqueo adicional, para que esa extrasístole sea o no grave, todo depende de cuanto se moviliza el sodio de sus canales; esto no pasa en el musculo estriado, porque el sodio tiene que ingresar completamente para que se movilice el potasio, entonces empieza la despolarización, en cambio en el musculo cardiaco se moviliza el sodio, sale el calcio y en presencia del magnesio se mantiene la meseta y no se inicia la repolarización; hasta que se agote el calcio y entonces ingresa el potasio; la repolarización comienza cuando el sodio reingresa a la célula; y al final cuando casi a retornado todo el sodio es en este momento que se puede reiniciar la despolarización, a esto se le llama extrasístole, si no es frecuente esta condición no es tan

importante; pero si se produce porque alguien nació con una deficiencia o tubo un infarto puede ser mortal, las causas deben ser establecidas para iniciar el tratamiento adecuado. En la extrasístole el musculo cardiaco no tiene mucha fuerza y hay un llenado eficiente del ventrículo lo cual afecta el gasto cardiaco que esta dado por la duración del ciclo cardiaco y la frecuencia cardiaca.

El ciclo cardiaco son todos los eventos que suceden desde el inicio de una contracción ventricular de una sístole hasta el inicio de la siguiente, es normal en promedio 70 latidos por minuto en reposo; pero si corremos se incrementa el número de latidos por minuto, si pasan de 100 es taquicardia, nuestro límite para evitar que se genere insuficiencia cardiaca son 180 latidos por minuto. Esta frecuencia cardiaca limite varía de acuerdo con la edad, por tal razón los cardiólogos en las pruebas de esfuerzo tienen un margen con protección. A 72 latidos/min asumiendo eso como valor normal el 40% del ciclo se dedica a la sístole. Sin embargo, a 180 latidos/min el 65% es sístole. Es decir, el corazón no permanece relajado lo suficiente y puede comprometerse el llenado y disminuir el gasto cardiaco. En el corazón tenemos un sistema electrogénico que es el nódulo sinoauricular que gobierna el nodo auriculoventricular y todo el sistema, genera rítmicamente impulsos que provocan la contracción del corazón, este nodo permite que todo sea perfecto y también conduce con rapidez todo el impulso a todo corazón. En el corazón el sincitio auricular se contrae 1/6 de segundo antes que el ventricular. El nódulo sinusal es el marcapaso del corazón, son muy excitantes estas fibras especiales porque tienen una gran permeabilidad del sodio, en otras palabras tienen una bomba de sodio gigantesca.

El inicio del proceso de potencial de acción se genera en el nódulo sinusal, si el paciente está sano aquí está en 0 segundos y llega con un 0.21 o 0.22, la parte final del corazón que no es la punta sino la base. Esto sirve

para darle consistencia a la contracción y al final ayudan al proceso de la eyección. Resulta que a veces la onda U se puede confundir con la onda P en un electrocardiograma, creyendo que hay un bloqueo. La onda U está un poco después de la onda T y corresponde al final de la repolarización ventricular.

Las tres características fisiológicas que tiene el musculo cardiaco son:

Inotropismo, es la capacidad de contraerse con más o menos intensidad, si pierde intensidad por cualquier razón que sea, al tener automatismo se excita a si mismo funcionando de forma automática, pero si no funciona el nódulo sinusal tenemos un bloqueo y peor si no funciona el nódulo auriculoventricular; a ese paciente hay que ponerme un marcapaso urgente sino se muere.

Dromotropismo, es la capacidad de conducir el estímulo desde su punto de partida en la aurícula al resto del corazón en forma ordenada y controlada. Supónganos que generen irregularidades en nódulo sinusal o en el nódulo auriculoventricular y hasta pueden aparecer focos ectópicos ventriculares.

Cronotropismo, es la capacidad de generar estímulo a una frecuencia determinada, una arritmia sería una alteración de esta característica fisiológica.

El ciclo cardiaco es el conjunto de acontecimientos eléctricos, hemodinámicas, mecánicos, acústicos y volumétricos que ocurren en las aurículas, ventrículos y grandes vasos, desde el comienzo de un latido hasta el comienzo del siguiente. Cuando hablamos de hemodinamia, hablamos, de tensión, flujo y volumen; y cualquier alteración en el ciclo cardiaco, ya sea trastornos eléctricos, hemodinámicos, acústicos o volumétricos está sucediendo un desastre en el corazón y todo se complica.

Las alteraciones eléctricas significan que hay un problema en la trasmisión del impulso que provoca la despolarización, los problemas mecánicos significan que el musculo no se contrae bien y los problemas volumétricos que hay menos cantidad de sangre como sucede en una anemia aguda. En la explicación del ciclo cardiaco es importante reconocer que puede alterarse por las diferentes enfermedades cardiovasculares.

Lo primero que se contrae es la aurícula, cuando esta se relaja están cerrada la válvulas auriculoventriculares y está produciendo el llenando atrial, mientras se llena el ventrículo tiene una cantidad de sangre inalterable y están cerradas las válvulas semilunares y auriculoventriculares, lo cual significa que aquí dentro ni sale, ni entra sangre. Entonces mientras hay diástole ventricular esta fase se llama de relajación ventricular isovolumétrica, aquí hay, aproximadamente, 50 ml de sangre, pero no pasa nada, la presión está en cero, llega un momento en la diástole ventricular que está coincidiendo con la diástole auricular.

En el momento que se llenó la cavidad auricular y supera la presión del ventrículo que estaba en 0 mm/Hg y había 50 ml de sangre, se abren las válvulas auriculoventriculares por diferencia de presiones, sube la presión y se produce el llenado ventricular pasivo, la precarga, luego se genera la sístole auricular y siguen cerradas las válvulas semilunares y el ventrículo aún sigue en diástole; luego, se produce una contracción ventricular isovolumétrica empieza a contraerse el ventrículo, pero todavía no tiene la presión suficiente para abrir las válvulas semilunares, todavía la presión aortica está en ~ 70 mm/Hg, cuando sube la presión ventricular por encima de la de los grandes vasos (aorta y pulmonar) se abren y sale la sangre entonces se produce una contracción ventricular isovolumétrica, y luego hay la eyección, que corresponde a una presión de ~ 120 mm/Hg que eyecta 70 ml y se quedan 50 ml de reserva en cada ventrículo. En la diástole ventricular hay tres momentos: el periodo de relajación

isovolumétrica en la diástole auricular, el periodo de llenado ventricular pasivo (contracción isovolumétrica) y el llenado activo que corresponde a la sístole auricular.

En el electrocardiograma la onda P corresponde a la despolarización auricular, la repolarización auricular se pierde en el complejo QRS que es la despolarización ventricular, la onda T corresponde a la repolarización ventricular. Explicaremos la equivalencia de lo que ocurre en la sístole y diástole con relación a las presiones arteriales, ventriculares y auriculares; además, la relación con los ruidos cardiacos. El primer evento del ciclo cardiaco va a producir cambios de presión y de volumen, aquí hablamos del proceso auricular que corresponde a la diástole auricular, pero también se involucra el inicio de los procesos de la sístole auricular; la onda P corresponde a la sístole auricular en este momento tanto las presiones auriculares como las ventriculares se mantienen; luego el volumen ventricular empieza a subir y entonces tendremos contracción ventricular isovolumétrica. Inmediatamente después de las despolarización ventricular (QRS), los ventrículos inician su contracción, se eleva la presión intraventricular, haciendo que se cierren las válvulas AV. En este momento los ventrículos no se están llenando de sangre (porque las válvulas AV están cerradas) ni están expulsándola (porque aún no se ha conseguido una presión suficiente para abrir las válvulas semilunares). La eyección es cuando la presión del ventrículo izquierdo se hace mayor que la de la aorta, se produce la apertura de las válvulas semilunares, permitiendo la salida de sangre con una presión ~ 120 mm/Hg y el volumen ventricular disminuye porque está saliendo sangre. Luego del cierre de las válvulas semilunares se produce la relajación isovolumétrica, en este periodo las válvulas semilunares y AV están cerradas. Esta fase durará hasta que la presión en los ventrículos descienda por debajo de la existente en las aurículas. Cuando las aurículas se abren y vuelve a caer la sangre. El llenado rápido

de los ventrículos se produce cuando la presión ventricular es menor que la auricular, se abren las válvulas AV permitiendo el paso rápido de sangre desde las aurículas a los ventrículos. Es el periodo de llenado rápido por succión. El llenado activo coincide con la contracción auricular que aporta un ~ 25% de sangre extra al ventrículo. Está precedida por la onda P en el ECG, que corresponde a la despolarización auricular.

Cuando la presión en el ventrículo izquierdo cae por debajo de la presión aórtica ~ 80 o 70 mm/Hg, la presión de retroceso empuja las válvulas semilunares y las cierra, se produce la poscarga y asegura que quede 50 ml dentro de cada ventrículo.

Todas las presiones de la circulación, tanto en la aorta como en cualquiera de sus ramas es de ~ 120 mm/Hg de sistólica y 70 mm/Hg de diastólica. En el caso de las coronarias el llenado se produce con el cierre de la válvula aortica.

Estos datos son importantes:

- Volumen diastólico final o telediastólico: total de sangre que se alberga en los ventrículos (120-130 mL).
- Volumen sistólico o de eyección: volumen total de sangre expulsado en la sístole ventricular en cada latido o cada contracción cardiaca (70 mL).
- Volumen sistólico residual o telesistólico: volumen de sangre que queda en el corazón sin expulsar (45-50 mL).
- Fracción de eyección: porcentaje de sangre que expulsa el ventrículo durante la sístole. Es la relación entre el volumen sistólico y el volumen diastólico final, que en condiciones normales es de un 60-70%.

Fracción de eyección= (V sistólico/ V diastólico final)

Los dos principales tonos cardiacos son producidos por el cierre de las válvulas:

- Primer tono: Cierre de válvulas AV. Coincide con el inicio de la sístole ventricular.
- Segundo tono: Cierre de válvulas semilunares. Coincide con la relajación (diástole) ventricular.

En condiciones normales escuchamos los dos ruidos a veces se puede escuchar un tercer ruido y si se escucha un cuarto esto ya es patológico.

Cuando hay una regurgitación o una insuficiencia mitral o aortica el ruido es en toda la sístole en la mitral y durante toda la diástole en el foco aórtico. En la estenosis mitral se va a producir el soplo casi en toda la diástole, cuando hay una enfermedad que se llama persistencia del conducto arterioso se va a producir un soplo durante todo el proceso.

Trabajo de latido = cantidad de energía que el corazón convierte en trabajo en cada latido (al bombear la sangre a las arterias).

Trabajo por minuto = cantidad de energía transformada por minuto = trabajo de latido x frecuencia cardíaca.

Trabajo externo (TE) = trabajo de volumen-presión = trabajo empleado para mover la sangre desde las venas (baja presión) a las arterias (alta presión). Supone la mayor parte del trabajo cardíaco en condiciones normales.

Trabajo para energía cinética = trabajo empleado para acelerar (propulsar) la sangre hasta la velocidad de expulsión a través de las válvulas sigmoideas, de modo que sea capaz de fluir por el torrente sanguíneo.

Volumen minuto o gasto cardíaco: volumen de sangre que el corazón expulsa en un minuto.

Gasto cardíaco = V sistólico x Frecuencia cardiaca

En un minuto el corazón bombea casi toda la sangre que tenemos 5 a 6 litros. El gasto cardiaco se forma de la siguiente manera:

1. Precarga

2. Poscarga

3. Contractilidad

La precarga es la salida de sangre de la aurícula al ventrículo sin contracción, la poscarga está dada con la contracción auricular y la contractibilidad es la fuerza que tiene el musculo del corazón. Hay factores que controlan el volumen del gasto cardiaco depende de las patologías que lo pueden alterar:

- Respiración: durante la inspiración llega más sangre al corazón.
- Ley de Frank-Starling: más longitud de la fibra, más fuerza de contracción.
- Precarga: volumen telediastólico (retorno venoso)
- Poscarga: resistencia que se opone a la contracción ventricular.
- Contractilidad cardíaca: capacidad del miocardio para contraerse con mayor o menor intensidad.

El periodo refractario que se define como el momento en el que la célula excitable no responde ante un estímulo y por lo tanto no genera un nuevo Potencial de Acción. Se divide en dos: Periodo Refractario Absoluto (o Efectivo) y Periodo Refractario Relativo.

El Periodo Refractario Absoluto es aquel en el que los Canales de Na^+ sensibles a voltaje se encuentran inactivos, por lo que se inhibe el transporte de iones sodio.

En cambio, el Periodo Refractario Relativo se da en la Fase de Repolarización, en donde los Canales de Na^+ paulatinamente comienzan a abrirse y transportar nuevamente sodio, por lo que al agregar un estímulo excitatorio muy intenso se puede provocar que los canales que se encuentran cerrados en ese momento se abran y generen un nuevo Potencial de Acción. El Periodo Refractario Relativo termina después de la fase de Hiperpolarización (o Postpotencial) en donde todos los Canales de

Na^+ sensibles a Voltaje están cerrados y disponibles para un nuevo estímulo.

También existe un Período Refractario Efectivo, que sólo se observa en las células musculares cardíacas (esto se debe a que las células se encuentran formando un sincitio celular). En este caso, la célula se despolariza normalmente, pero no puede conducir dicho estímulo a las células vecinas a ella. Este período refractario, es un parámetro muy útil en la evaluación de drogas antiarrítmicas.

El tejido muscular es de tres tipos: el esquelético, el visceral y uno especial, el cardiaco, que es estriado e involuntario.

El sincitio funcional del corazón se divide en dos: las aurículas y ventrículos; el tejido especial que lleva el impulso eléctrico empieza en el nodo sinoauricular, luego se encuentra con un tabique entre las aurículas y los ventrículos, por lo cual va a ralentizar el impulso eléctrico. El nódulo sinusal se despolariza espontáneamente, es decir automáticamente, pero la velocidad va a depender del sistema nervioso autónomo, la despolarización como ya hemos dicho va desde el nódulo sinusal por la aurícula y después hacia el ventrículo. El potencial de acción del musculo cardiaco es diferente a la del musculo esquelético, se abren los canales rápidos de sodio y después los de calcio que son más lentos permitiendo la contracción sincronizada, ahí es cuando se forma la meseta, esa es la principal diferencia entre estos dos músculos e incluso el liso.

En realidad, el corazón es una bomba, recuerden la embriología: al principio el corazón es como un tubo alargado que se van enrollando, inicialmente está en el abdomen y a medida que se va enrollando se va colocando en su sitio, ese enrollamiento es importante conocerlo especialmente para los cirujanos cardiológicos. Las fibras musculares del corazón desde que se desarrolla embriológicamente se van superponiendo y girando de una manera especial, por tal razón los cortes quirúrgicos deben

realizarse de acuerdo con técnicas especiales que para evitar daños irreversibles. Aunque ya lo vieron en anatomía haremos una descripción breve, el corazón tiene cuatro cavidades, dos aurículas y dos ventrículos, la arteria pulmonar, la aorta, las venas pulmonares y las venas cavas. El corazón está ubicado en el mediastino medio y su rotación embriológica nos general áreas definidas para su la auscultación, aunque esto es semiología decimos que para escuchar el foco aórtico lo hacemos en el segundo espacio intercostal derecho en la línea paraesternal, mientras que al otro lado se va a oír el foco pulmonar a la misma altura, todo igual, pero en el lado izquierdo; la válvula tricúspide se oirá a la altura de la apófisis xifoides, mientras que la mitral se va a escuchar en el quinto espacio intercostal alrededor de la tetilla. El corazón es una doble bomba, funcionalmente hablando, por un lado, es una bomba de propulsión y por otro es una bomba de succión, esas dos bombas funcionan coordinadamente, las aurículas como bombas de cebado con lo cual estas se contraen un poco antes de la sístole ventricular, mientras que los ventrículos como bombas de propulsión se van a contraer un poco después.

Nuevamente un recordatorio fisiológico, en el corazón, en realidad, hay dos bombas, perfectamente, sincronizada: una derecha que lleva la sangre venosa hacia a los pulmones y otro izquierda que lleva la sangre arterial por todo el sistema circulatorio; pero estas dos bombas también tienen una sincronización entre ambas aurículas y entre ambos ventrículos. En el estudio de miocardio se puede admitir que el corazón está formado por tres tipos de fibras musculares: auricular (la más delgada), ventricular (necesita más fuerza y por eso es más gruesa) y Fibras musculares especializadas (excitadoras y conductoras).

Estimulación rítmica de corazón

El corazón está dotado de un sistema electrogénico, esto significa que tiene su propio sistema tanto de estimulación como de conducción, esta

es otra característica particular del musculo cardiaco, genera rítmicamente sus impulsos en el nódulo sinusal y de aquí se va al nódulo auriculoventricular de ahí al tabique interventricular, o sea por el haz de His continuando hasta el ápex y finalmente retorna hacia la base del corazón. El sincitio auricular se contrae antes que el ventricular para poderle dar tiempo al llenado ventricular, esto corresponde al primer ralentizamiento del impulso eléctrico cardiaco, este es paso del impulso eléctrico del nódulo sinusal (marcapaso del corazón) al nodo auriculoventricular, esto es el verdadero generador del impulsó rítmico del corazón. Luego este impulso eléctrico se va a trasmitir hacia el haz de His y, por último, hasta las fibras de Purkinje que van a conducir el impulso por los ventrículos hasta la base del corazón.

Hipertensión arterial sistémica

Es el aumento de la presión arterial de los vasos provenientes de la aorta. Es una enfermedad genética que se puede manifestar por diferentes factores, es la causante de la mayor morbi-mortalidad en el mundo. Esta enfermedad poligénica es lo que hace que depende de uno de los principales sistemas del organismo como es el de Renina-Angiotensina-Aldosterona y también influye sobre los receptores de la hipertensión, hay que diferenciar la hipertensión arterial sistémica de la hipertensión pulmonar. La mayoría de las veces se hacen diagnósticos tardíos de la hipertensión arterial y las complicaciones pueden ser devastadoras. Se podrían presentar complicaciones cuando la presión sistólica sube de 129 mm/Hg y la diastólica de 89 mm/Hg, primero se destruyen las arteriolas y capilares produciéndose una enfermedad isquémica sistémica de la microcirculación, cuando este daño se produce en el corazón es mucho peor que un coagulo en las coronarias ya que la mayoría de los vasos tanto macro como microscópicos están malogrados y se produce una

insuficiencia cardiaca por una falla isquémica de la microcirculación, siendo el único tratamiento el trasplante.

El aumento en las cifras tensionales origina cambios homeostáticos y daño en órganos de la economía como: enfermedad coronaria de la microcirculación, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad de la arteria periférica (ateroesclerosis). La hipertensión arterial es origen multigénico y se considera que ocasiona daños irreversible y crónicos. Inclusive la hipertensión arterial sistémica junto con la obesidad están entre las enfermedades crónicas que con más frecuencia se relacionan con la aparición de estrés.

> "Los sujetos del estudio con enfermedades crónicas preexistentes que tuvieron algún síntoma en relación con los problemas de estrés o "Burnout por encierro" generados en esta pandemia, quedaron de la siguiente manera: en relación con el Síndrome Metabólico el 8% ($p < 0.001$); Diabetes el 5% ($p = 0.074$); Hipertensión Arterial Sistémica el 13.5% ($p < 0.001$); Dislipidemia el 7.8% ($p < 0.001$); Insuficiencia Renal Crónica el 1.2% ($p < 0.001$); Obesidad el 13,40% ($p < 0.001$) y con la Enfermedad Tiroidea el 4,20% ($p < 0.001$). (García-Escovar & García-Endara, 2021)

Los mecanismos que determinan la hipertensión arterial son el gasto cardiaco y la resistencia periférica, en donde le gasto cardiaco es la cantidad de sangre que bombea el corazón en un minuto y se lo puede determinar multiplicando el volumen sistólico por la frecuencia cardiaca y se puede mantener normal en ~ 5000 ml. La resistencia periférica está dada por las arteriolas que son las que tienen la capacidad de dilatarse si funcionan adecuadamente, no se produce daño en los capilares si se mantiene una presión hasta 40mm/Hg. Otro determinante es el volumen intravascular ya que si este está elevado ocasionara daño en los órganos principalmente en los riñones por la retención de sodio. El sodio es el ion extracelular más importante. Cuando la ingesta de cloruro de sodio excede la excreción renal se produce expansión de volumen y aumenta el gasto cardiaco, este es un problema de los determinantes de los mecanismos fisiopatológicos para generar la presión arterial, esto no solamente causa

aumento de la presión arterial sino que también el volumen extracelular va a tener una incidencia directa en el que el volumen vascular ya que este no puede irse a la célula y puede tener un efecto sobre el riñón para eliminarlo lo que aumentara el gasto cardiaco, la resistencia periférica y por este aumento se incrementa la filtración del riñón y si su función se conserva todo regresa a la normalidad.

Si se produce una disminución de la excreción de sodio por la vía renal este se va a acumular en el espacio intravascular lo que aumentará la presión, esto se ocasionará, principalmente, por daño del riñón, por un aumento de la reabsorción de sodio tubular, por estimulación del sistema nerviosos autónomo y, finalmente, provoca una vasoconstricción de la arteria renal. El principal regulador de la homeostasis cardiovascular está en los receptores localizados en el cayado de la aorta y en la bifurcación de la carótida común que los activan mediante quimiorreceptores localizados en estos puntos, lo que hace que se activen las catecolaminas, una de ellas, la epinefrina, sintetizada en el glándula suprarrenal, y la norepinefrina y la dopamina en las neuronas que estimulan los receptores postsinápticos de los vasos sanguíneos y el corazón. Las catecolaminas actúan sobre receptores que pueden ser α o β y su efecto es muy potente y efectivo principalmente en la ocasión de un paro cardiaco. Estas sustancias salen de las células que las sintetizan para estimular a los vasos sanguíneos cuando se produce una caída de la presión, se las debe secretar en cantidades moderadas ya que estas pueden aumentar demasiado la presión y ocasionar la muerte. Por este motivo tienen mecanismos de autocontrol, mediante los diferentes receptores; si actúan sobre el α^1 ocasionan vasoconstricción después de un tiempo estimulan los receptores α^2 y producen el efecto contrario con la misma sustancia en el mismo momento de la sinapsis, estos son mayormente estimulados por la norepinefrina.

Los receptores β^1 son estimulados positivamente por la secreción de renina, produce vasoconstricción, este es el sistema humoral o neuroendocrino del control de la presión arterial. Las sustancias adrenérgicas actúan dependiendo de los receptores de efecto. Cuando este efecto se distorsiona se produce un aumento del acoplamiento de estas sustancias en los α^1 manteniéndose así el efectos de este y se produce un *Down regulation* lo que produce que se desacoplen los trasmisores en los diferentes receptores. Las alteraciones genéticas pueden hacer que estos mecanismos fallen y así desorganizar por completo el buen funcionamiento del organismo.

Los barorreceptores están atentos de las acciones del sistema nervioso autónomo y si se llegara a necesitar se estimularía al sistema nervioso parasimpático, estos receptores se localizan en el cayado de la aorta y en la bifurcación de las carótidas allí se encuentran unos núcleos llamados "núcleos solitarios" de donde salen fibras nerviosas parasimpáticas del vago, glosofaríngeo y espinal; los que mandan órdenes a los vasos sanguíneos y se cree una respuesta del sistema nervioso autónomo y también se origina una respuesta del nodo sinusal y en ocasiones del sinoauricular.

La activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, que es el principal mecanismo de la presión desde el punto vista hormonal, al producirse la renina esta activa al angiotensinógeno que en si es una enzima convertidora ya que convierte la angiotensina I en angiotensina II que es un vasoconstrictor potente, este a su vez estimular la producción de aldosterona que va a hacer que se reabsorba el sodio para tener más líquido y aumentar la presión. La renina es sintetizada en el asa de Henle por estimulación externa entre los cuales se pueden generar por la disminución del transporte del cloruro de sodio en las ramas ascendentes del asa de Henle, disminución de la arteriola aferente y estimulación simpática vía β^1.

La renina estimula la angiotensina I en presencia del angiotensinógeno para que se convierta en angiotensina II que va a tener una acción para la estimulación de aldosterona.

La angiotensina II actúa sobre los receptores AT^1 y AT^2 y va a lograr que la zona glomerular estimule la producción de aldosterona. Es un potente mitógeno de los músculos lisos arteriolares que lo hiperplasia generando obstrucción de los vasos sanguíneos. Estos estímulos los recibirá a través de los receptores AT^1, se puede bloquear este efecto por medio de la intervención en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II. Los receptores AT^2 están distribuidos en el riñón y producen efectos contrarios que producen los AT^1, por lo tanto, van a producir vasodilatación. Por esta razón se debe de conocer la causa de la hipertensión y lograr administrar el fármaco adecuado para que así se logre controlar el problema del paciente.

La estimulación de los receptores AT^2 va a producir vasodilatación, aumento de la excreción de sodio, inhibición del crecimiento celular, favoreciendo así los efectos de los receptores AT^1 evitando un daño mayor de las arteriolas. La actividad de los IECA en el riñón tiene la ventaja de que aparte de que se puede bloquear a la enzima convertidora, hay una cantidad de angiotensina independiente de la enzima convertidora, este efecto aparte de ser beneficioso para que no se produzca daño renal; sin embargo, puede ocasionar que el paciente se agrave ya que esta se puede acumular en lugares como el cerebro. El uso de los IECA no está muy recomendado especialmente en las personas obesas o con síndrome metabólico ya que este no actuara efectivamente por la presencia de la angiotensina en otros órganos. Si se está administrando alguno de estos medicamentos a un paciente se lo debe mantener en vigilancia ya que algunos de los efectos segundarios pueden ser la ateroesclerosis que a su vez ocasionaría hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia renal. La aldosterona es el producto final del sistema antes mencionado, este es un

mineralocorticoide producido en las suprarrenales, aumenta la reabsorción de sodio a través del canal de sodio epitelial, lo que puede provocar hipocalcemia y alcalosis. Ejerce un papel importante en la hipertrofia ventricular, así como en la falla cardiaca, a nivel renal va a producir un aumento de la filtración glomerular. La aldosterona en exceso producirá un síndrome nefrótico.

La resistencia a la insulina evita que la glucosa logre ingresar a los tejidos ocasionando retención de sodio, aumento del tono simpático, estimulación de la renina, disminución del óxido nítrico, aumento de la actividad de la endotelina, aumento de la actividad de la tensión arterial secundaria, aumento de la activación del inhibidor del plasminógeno.

Para diagnosticar a un paciente con hipertensión arterial debemos controlar la presión arterial durante 24 horas: al despertarse en la mañana debe tenerla ≥ 135/85 mm/Hg, al dormir ≥ 120/75 mm/Hg y asociarla con mediciones hospitalarias ≥ 130/90 mm/Hg.

Como vamos a hacer para tomar la presión:

1. Que el paciente este sentado, en descanso, tranquilo, quieto, que haya pasado por lo menos unos 5 minutos.
2. Estar seguro de que el tensiómetro funciona adecuadamente y hay que realizar dos mediciones, es decir tomar dos veces la presión al menos con uno o dos minutos de diferencia entre la una y la otra.
3. Hay que usar el brazalete de acuerdo con el tamaño y peso de la persona, hay pacientes que necesitan un brazalete muy grande o si es un adolescente o un niño más pequeño.
4. El manguito con el que nosotros inflamos al tomar la presión tiene que estar a la altura del corazón, hay que desinflar lentamente el brazalete a 2 mm/Hg por segundo y los ancianos a veces tienen problemas por la aterosclerosis, que al sentarse se cierran

completamente las iliacas y van a ver variaciones de la presión, por tal razón debemos, también tomarla de pie.

Hemos revisado uno de los grandes síndromes cardiovasculares, la hipertensión arterial sistémica, la cual puede ocasionar hasta la muerte.

Arritmias cardiacas

Las arritmias son desigualdades e irregularidades en las contracciones del corazón. Es decir, son irregulares porque no hay una cadencia adecuada hay una diferencia entre uno y otro latido y son desiguales porque unas son más fuertes que otras, cuando sucede esto en las contracciones del corazón estamos diciendo que hay una arritmia cardiaca, entonces de acuerdo con esto las arritmias son un trastorno debido a la frecuencia de latido cardiaco o de su cadencia.

Existen causas para la producción de las arritmias:

- En el nódulo sinusal se inicia el impulso cardiaco y es automático, cuando hay una alteración en el impulso, este se puede modificar en su frecuencia.
- Otro mecanismo puede ser por una alteración en la conducción de las fibras musculares cardiacas que conectan un nodo auriculoventricular o con el has de His.

Entonces una arritmia es un trastorno en la producción o en la conducción del impulso nervioso, no hay otra forma. La descarga arrítmica comienza con el inicio de cada latido, se origina en el nódulo sinusal, que está en la pared posterior de la aurícula por debajo de la vena cava superior donde hay un repliegue que se llamado sinusal. Este nódulo sinusal regula, automáticamente, la frecuencia cardiaca por orden del sistema nervioso autónomo, el simpático acelera la frecuencia cardiaca y el parasimpático la disminuye. Tenemos algo importante que, si no hay influencia del sistema nervioso autónomo, el corazón sigue funcionando, pero este sistema nervioso tiene transigencia porque es una respuesta inmediata. Si tengo que

salir corriendo por varios metros, el sistema nervioso autónomo actúa en los primeros segundos, luego se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también la tiroides con la producción de tiroxina (T4). Las hormonas que activan el sistema simpático son: adrenalina, noradrenalina y epinefrina, estas aumentan la frecuencia cardiaca. Así también cuando hay hipotiroidismo disminuye y si hay hipertiroidismo se estimula la frecuencia cardiaca. Como la frecuencia cardiaca normal es de 60 a 100 latidos por minuto en reposo, una arritmia también se presenta por una bradicardia (menos de 60 latidos por minutos) o una taquicardia (más de 100 latidos por minutos); sin embargo, fisiológicamente puede darse la taquicardia cuando hay el requerimiento de aumentar el gasto cardiaco. Puede ser también normal que un atleta en reposo tenga hasta 50 latidos por minutos de frecuencia cardiaca.

Recordando

En la anatomía del sistema de conducción: del nodo sinusal o sinoauricular una de las ramas va a la aurícula izquierda y las otras tres van: la anterior, lateral y posterior; que llegan a la aurícula izquierda y al nodo auriculoventricular, de ahí sale otra que atraviesa la membrana fibrosa y luego en el septum se divide en dos ramas una derecha y otra izquierda, la del lado izquierdo se divide en dos (una anterior y otra posterior), la del lado izquierdo se divide en muchas más, pues hay el requerimiento de más fuerza. Las arritmias pueden ser benignas y muy graves hay una gama de factores biológicos que pueden provocar arritmias. Puede ser que un paciente tenga un infarto que le produce una arritmia y esta puede ser irreversible porque se produjo una necrosis; también se puede generar una arritmia por una hipertrofia miocárdica y hasta por enfermedad tiroidea, cuando controlamos la producción de la hormona tiroidea se disminuye el tamaño del corazón y todo el mal funcionamiento cardiaco desaparece. Para diagnosticar una arritmia podemos hacer un electrocardiograma

durante 24 horas y hacer un análisis para tomar la decisión sobre el tratamiento que puede ser la utilización de un marcapaso o solamente con un antiarrítmico o tratar algún problema emocional que esté produciendo la arritmia. El origen de una arritmia puede ser isquémico, hay una arteria que sale directamente de la coronaria de lado derecho y llega al nódulo sinusal para darle la irrigación; si se genera un infarto o isquemia se pueda presentar una taquicardia o bradicardia. Pero también puede ser que haya un problema en la conducción y que el infarto sea por hipertrofia miocárdica o por hipertensión arterial, se genera un agrandamiento en el corazón y se pone lenta la conducción y se produce una arritmia hipoactiva; también puede haber un problema en el nodo auriculoventricular, una parte de la conducción eléctrica continua; pero otra se regresa y vuelve a reentrar, produciéndose una contracción prematura o una contracción adicional al final de la despolarización y se produce una arritmia, esa es una contracción prematura o adicional al final de la despolarización. Esa contracción prematura va a ocasionar alteración del volumen sistólico ocasionando problemas de gasto cardiaco, con respecto al automatismo puede haber taquicardia o bradicardia. La alteración del automatismo también puede producir focos ectópicos únicos. Si está funcionando bien el nódulo sinusal, pero el nodo auriculoventricular trabaja por su cuenta hay cambios en la contracción ventricular y aunque es un solo tipo de arritmia, es más grave. Hay periodos que llegan al final de la repolarización, si aparece uno de vez en cuando a lo mejor solo esta deshidratado; pero si vienen uno tras otro cada contracción eyecta menos sangre y se produce baja del gasto cardiaco con la consecuente insuficiencia cardiaca aguda. También puede haber un proceso complejo, se inicia en el nódulo sinusal, no hay una conducción adecuada, entonces estamos hablando de los bloqueos; pero también puede haber una conducción acelerada, demora menos de un segundo generando contracciones aberrantes, también pueden

presentarse trastornos por una enfermedad congénita donde se inicia una nueva despolarización antes que termine la repolarización anterior, esto impide que se termine de llenar el ventrículo y se contrae anticipadamente, es decir no hay bloqueo, no hay nada; el paciente se va a desmayar, va tener un aumento de la frecuencia porque está yendo a una contracción mucho más rápida, el complejo QRS esta abreviado y casi no hay el segmento PQ, todo es un desastre.

En el electrocardiograma desde el complejo QRS se pueden hacer mediciones, contamos los cuadritos pequeñitos entre una R y la siguiente R, y 1500 lo dividimos para ese resultado; pero si también tenemos un bloqueo sinoauricular, estos son los bloqueos más importantes que hay, pueden ser de primer, segundo y tercer grado. Esto refleja una dificultad para que el impulso eléctrico pase del nódulo sinusal al auriculoventricular; aunque pasa lo hace con dificultad.

En el bloqueo de primer grado el segmento PQ tiene más de 0.12 segundos, se llena el ventrículo, pero a la larga se produce insuficiencia cardiaca. En el de segundo grado unos impulsos pasan, otros no. En este bloqueo hay dos tipos:

- Mobitz 1 (el segmento PQ que esta 0,12 segundos, el siguiente en 0,15 y el siguiente 0,20; la onda P demora cada vez más en aparecer).
- Mobitz 2 (es constante y está un poco prolongado el segmento PQ y cada dos o tres se pierde uno. No se va alargando el tiempo y en el tercero o cuarto ya no hay bloqueo.

En el bloqueo de tercer grado no pasa el impulso de la onda P, se pierde, resultan contracciones anómalas, todo es un desastre. También puede haber lo que se llama latido prematuro, todo está bien, pero se produce uno que no se compadece con lo que tiene que pasar por la onda T, también puede haber lo que es un flutter o aleteo auricular y una de estas

ondas P que responda el complejo QRS, se pueden producir una taquicardia o bradicardia sinusal, es una respuesta automática.

Focos ectópicos persistente y únicos, pueden provocar un paro cardiaco el paciente esta inconsciente, se lo puede tratar con una desfibrilación eléctrica o con una cardioversión química con medicamentos.

Las palpitaciones alteran la frecuencia cardiacas generalmente son taquicardias y va a ver una disminución de la contracción ventricular. Cuando tenemos taquicardia hay un aumento del consumo de oxígeno y una disminución del tiempo diastólico. El aumento del consumo de oxígeno puede producir una isquemia coronaria y esto una disminución del gasto cardiaco y como consecuencia un sincope por insuficiencia cardiaca, aparte de lo que sucede en el aumento de consumo de oxígeno por la disminución del tiempo diastólico, también se complica la disminución del volumen total diastólico, lo cual genera disminución del volumen sistólico que producirá isquemia o caída de la presión diastólica a menos de 70 mm/Hg, se genera una arritmia y caerá el gasto cardiaco.

Capítulo Hematopoyético

Anemias

Para nosotros es indispensable saber si el paciente esta anémico y no solo si esta anémico, sino que tipo de anemia tiene para después estudiar la patogenia. Debemos reconocer qué características clínicas tiene esa anemia para poder ver, microscópicamente, que patología puede ser y empezar hacer el estudio fisiopatológico para diagnosticar la patología y darle un tratamiento adecuado. Porque el tratamiento varía de acuerdo con las característica de cada tipo anemia. Por último, no debemos olvidar que en la mayoría de los casos la anemia es un síndrome y no una entidad patológica.

Tenemos dos modelos para dilucidar el tipo de anemia:

- El cinético ve la velocidad de producción y la función de los glóbulos rojos.
- El morfológico analiza el tamaño de los glóbulos rojos: si es microcítico, normocítico, macrocito o si hay mucha cantidad de reticulocitos.

Con respecto al modelo cinético, la anemia se puede producir por:

- La disminución de la producción de los glóbulos rojos
- El aumento de la destruición de los glóbulos rojos
- Perdida sanguínea (hemorragia)

La disminución de la producción de los glóbulos rojos puede darse por un daño directo de la misma medula roja de los huesos o también si hay una disminución de la eritropoyetina o la tiroxina o si el paciente tiene un hipogonadismo.

La eritropoyetina es importante para la formación de eritrocitos, de acuerdo con esto se produce eritropoyetina cuando los glóbulos rojos están viejos y eso manda una señal al riñón para que libere eritropoyetina y se estimule la producción de eritrocitos nuevos. La anemia ocasionada por la

pérdida de sangre va a tener características diferentes, en una hemorragia aguda hay la disminución de los glóbulos rojos y de hemoglobina, pero de ahí no van a ver aparición de reticulocitos o forma inmaduras. En las anemias nutricionales se están consumiendo menos alimento, en este caso se va a generar problemas en la producción de hemoglobina por la falta de hierro entonces es una anemia ferropenia, si la ausencia solamente es de hierro. Pero si hay otros problemas entonces hay una anemia megaloblástica que va a estar relacionada con anemias de tipo perniciosa, que tienen deficiencia de vitamina B12. Estas anemias son nutricionales, ya sea porque no come bien o no se absorbe el hierro, hay gente que no tiene anemia perniciosa, que no es un daño congénito, pero se produce una atrofia mucosa gástrica y ahí se produce una anemia ferropenia. Otra de las afecciones de la medula ósea se refiere a una baja producción de glóbulos rojos: la anemia aplásicas, las enfermedades malignas o mielodisplásica; y, por último, las patologías supresoras de la medula ósea que duran un tiempo cuando se ha utilizado quimioterapia, radioterapia, o ciertos medicamentos que a veces son permanente, pero la mayor parte de veces después de un tiempo se recuperan. La anemia también puede ser de origen endocrino. En la insuficiencia renal el primer síntoma va a hacer la anemia porque se produce una disminución en la producción de eritropoyetina. En los pacientes con hipotiroidismo hay disminución en la producción de tiroxina y los que tienen hipogonadismo refieren baja producción de testosterona, en todos estos casos hay anemia.

> En el Hipotiroidismo el consumo de oxígeno es bajo. Clínicamente encontramos cansancio, que se produce por problemas metabólicos del músculo, también hay aumento de peso, piel seca y descamativa, caída de pelo, perdida de las cejas en su parte externa, abotargamiento de la cara, color pajizo de la piel, voz opaca y hasta disfonía por infiltración edematosa de las cuerdas vocales, sueño, sensibilidad al frío, bradicardia, anemia, pérdida de memoria. Todo función orgánica esta disminuida. El colesterol esta aumentado por disfunción metabólica. A largo plazo hay un aumento de tamaño del corazón. Aunque la sintomatología es muy contundente, pero lenta en su desarrollo puede pasar desapercibida para el paciente y su familia inclusive para el médico general. En

> la infancia el hipotiroidismo puede manifestarse como retardo de crecimiento y talla baja, retraso puberal y bajo rendimiento intelectual. En el laboratorio encontramos colesterol LDL elevado, anemia microcítica hipocrómica, hiperprolactinemia y algunos casos de hiponatremia de tipo dilucional. (García-Escovar & García-Endara, 2020)

Los eritrocitos viven hasta 120 días; luego de eso se destruyen en el bazo, eso se llama eritrocateresis, también se destruye cuando tienen algún defecto; en el bazo hay reciclaje. Una patología que produce anemia es el hiperesplenismo (exageración en su función), puede ocasionar un aumento de la destrucción de los glóbulos rojos. También hay anemias hemolíticas producidas por la alteraciones, muchas veces, de orden inmunológico, en la que el mismo organismo ataca a los glóbulos rojos y estos se destruyen, generalmente son de origen genético. Las anemia adquiridas son un proceso de destrucción mecánico por aplastamiento, una de las causas de anemia en el síndrome hemolítico son los pacientes con insuficiencia renal crónica. La anemia microangiopática se produce porque el momento que los glóbulos rojos pasan por el riñón y los capilares están disminuidos y endurecidos se van a producir una destrucción de los glóbulos rojos.

La mayor parte de perdida sanguínea por hemorragia no son por sangrados evidentes, por ejemplo: los sangrados de ulceras duodenales, que no son grandes cantidades, pero el sangrado es permanente y a veces lo diagnosticamos como sangre oculta en heces. El sangrado inducido es de tipo hormonal, el más conocido es la menstruación y puede ser un trastorno de metrorragias que va a causar anemia, y por último el sangrado secuestral, a veces hay sangrado capilar y se producen hematomas en ciertos lugares y no se ven las hemorragias.

El modelo morfológico se refiere al tamaño de los glóbulos rojos, si hay un paciente con falta de hierro, la hemoglobina va a estar en poca cantidad y va a ser microcítico, las células van a ser pequeñas. Otras patologías presentan eritrocitos muy grandes y se denominan macrocíticas. En las anemias, de acuerdo con el tamaño de los eritrocitos pueden ser

microcíticas, macrocíticas, normocíticas. El tamaño de los glóbulos rojos esta dado por una medida que se llama femtolitro es una medida de volumen y corresponde a una millonésima de una mil millonésima de litro y se lo conoce como el *volumen corpuscular medio,* el promedio del tamaño de los glóbulos rojos es entre 80 y 100 femtolitro.

La anemia microcítica está acompañada de *hemoglobina* y *hemoglobina corpuscular media* bajas, estas son siempre hipocrómicas, o sea que está acompañada de glóbulos rojos pequeños porque no hay suficiente hierro. Una de las anemias que tienen que ver con la ferropenia que está dentro de las enfermedades genéticas es la talasemia. La anemia aplásica es la disminución en la síntesis del grupo hemo; además, hay anemias por intoxicaciones que son irreversibles, como, por ejemplo: por intoxicación con metales; también puede haber anemia por déficit de cobre. La anemia normocítica como ya dijimos que estaría entre 80 y 100 femtolitros; pero estas se dan en las perdidas sanguíneas por hemorragias, donde la médula de los huesos no alcanza todavía a producir formas inmaduras. Las anemias macrocíticas están vinculadas, generalmente, a la anemia perniciosa que se produce por la dificultad de absorber el ácido fólico y vitamina B12 y como consecuencia se impide el ingreso del hierro. Cuando hay una anemia macrocítica, hasta cierto punto, decimo ojalá que tenga una anemia perniciosa o un problema de absorción de la mucosa gástrica, porque el otro camino de este paciente es una leucemia, podemos decir que solo con el tamaño de los glóbulos rojos podemos tener una lista de posibilidades de patologías que producen anemia. Si la medula de los huesos está funcionando bien, vamos a ver que se están produciendo los reticulocitos; sin embargo, también puede haber elevación de reticulocitos en las leucemias, entonces con el incremento de los reticulocitos podemos sospechar, también con el diagnóstico de una enfermedad maligna. No podemos hacer un diagnóstico de anemia clínicamente, el único camino son

los exámenes de sangre, podemos sospechar que el paciente esta anémico, pero para dar un diagnóstico completo tenemos que revisar los exámenes de laboratorio. El hemograma es el principal examen de sangre que nos permite diagnosticar una anemia y está conformado por el estudio de plaquetas, glóbulos blancos, recuento de hematíes, hemoglobina, hematocrito, valor del volumen corpuscular y los demás volúmenes corpusculares.

Los valores de referencia para la cantidad de lo glóbulos rojos en unidades convencionales que se usaban antes se median en millones por milímetros cúbicos, en hombres era de 4.5 a 5 millones y en la mujeres era de 4 a 4.5 millones. Pero esto ya no se usa y ahora se hablan en estas unidades internacionales que tienen una expresión logarítmica en el hombre es de $5.5 \pm 1x10^{12}$l y en mujeres $4.8 \pm 1x10^{12}$/l; sin embargo, actualmente se ponen ambas medidas. Un paciente puede tener el hematocrito normal y estar anémico, pues la anemia se manifiesta en la cantidad de hemoglobina y se mide en gramos/decilitros y van a variar los valores normales entre los niños recién nacidos, de un año, de 10 a 12 años y en adultos. En las mujeres lo normal es entre 12 a 16 gr/dl y en los hombres entre 14 y 18 gr/dl. En el diagnóstico de anemia lo que nos interesa saber es la concentración de hemoglobina, si esta disminuida el paciente tiene anemia, en cambio para habar de poliglobulia debe estar incrementada la cantidad de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina. El hematocrito es el porcentaje de glóbulos rojos en relación con la sangre, ya separado del plasma.

- Hemoglobina corpuscular media normal es entre 29 ± 2 ug.
- La concentración corpuscular media es 34 ± 2 g/dl.
- La distribución eritrocitaria es $13 \pm 2\%$.
- Si nosotros vemos reticulocitos en la sangre lo normal debe ser entre 0,5 y 2,5%.

Los reticulocitos son glóbulos rojos inmaduros que aún tiene restos celulares, organelas, es decir todavía no se han limpiado completamente, en la anemia buscamos rápidamente reticulocitos; porque las enfermedades malignas, las leucemias al inicio no da ningún síntoma, hay síntomas cuando el paciente esta grave, hoy en día se cura la leucemia, no todas, pero si la mayoría.

Si tengo un paciente que llega con:

- Hematocrito (31%)
- Hemoglobina (10g/dl)
- Hemoglobina corpuscular media (22g/dl)
- Reticulocitos (5%)

El paciente tiene una anemia grave, pero la medula roja de los huesos está produciendo muchos eritrocitos y aquí es como la guerra. Cuando se acaban los soldados profesionales (glóbulos rojos); luego llaman a los conscriptos (reticulocitos). Qué pasaría si este mismo paciente con este mismo problema tiene 0,5% de reticulocitos, esta con una anemia complicada, se agravaría porque si la médula de los huesos estuviera funcionando, deberían estar elevados los reticulocitos, este paciente debe tener, al menos, una hipoplasia medular; en atención primaria podemos diagnosticarlos precozmente y derivarlos, puedes salvarle la vida.

Leucemias

Este es un tema de especialidad vamos a mencionar la clasificación, la fisiopatología es muy complicada, prácticamente se basa en anatomía patológica, cuando el paciente está afectado con esta enfermedad y aparecen los síntomas evidentes ya no hay mucho que hacer, por tal razón el diagnostico debe ser precoz; pues actualmente hay tratamientos biológicos que puede curar al paciente. En este nivel lo más importante es dominar la morfofisiología, vamos a dilucidar ciertos criterios y serán los ABP que faciliten el entendimiento de esta entidad patológica.

La leucemia es un tumor de los tejidos de la sangre que viene desde la medula roja de los huesos, entonces la leucemia es un padecimiento neoplásico que se originan en las células hematopoyéticas de la medula ósea, ese sería el concepto de leucemia. En una definición más clínica y con mayor detalle podemos decir, que es una enfermedad neoplásica de la medula ósea que afecta las células hematopoyéticas, que se caracteriza por una proliferación desordenada de las células de un solo clon de la medula ósea, el desplazamiento de estos elementos medulares normales y la infiltración del resto de los órganos de la economía, la sangre llega a todas partes, entonces tiene la posibilidad, de sembrarse, prácticamente, en todos los órganos, uno de los pocos órganos que no aceptan la metástasis, por su función es el bazo, ya vamos a ver en el siguiente acápite que es muy difícil que hayan metástasis y tumores en el bazo, porque justamente su función es de destruir la células sanguíneas inservibles. La leucemia se clasifica de acuerdo con la evolución o con el origen celular; de acuerdo con la evolución en aguda y crónica, como casi todas las patologías; y de acuerdo con el origen celular en linfocíticas que son ya células mononucleares y las granulocíticas que vienen de la rama de los neutrófilos, entonces van a ver linfocíticas agudas y crónicas; y granulocíticas agudas y crónicas. El diagnóstico siempre es de laboratorio, en la anemia nos ayuda algo la

sintomatología, aquí no hay mucho que decir, porque la mayor parte de los pacientes no sienten nada, cuando ya tienen sintomatología la situación es crítica; y por lo menos en la anemia empiezan a presentarse síntomas generales, aquí no hay nada.

En el diagnostico de laboratorio pueden haber procesos neoplásicos en las células blancas, células rojas y plaquetas, sospechamos cuando encontramos células inmaduras en la sangre, a veces tenemos el problema de que estas células inmaduras no salen a la sangre y tenemos que buscarlas en la medula ósea, ahí es cuando es más difícil el diagnostico, no podemos pedirle a todo paciente un examen de la medula ósea; sin embargo, en la actualidad ya no es tan complicado como antes, y cuando tenemos sintomatología, el problema un poco más complicado. Las leucemias mieloblásticas en el adulto se caracterizan por presentar menor infiltración de órganos, los blastos presentan granulaciones y cuerpos de Auer. Esta leucemia se subdivide en 8 grupos. En atención medica primaria son muy importantes los factores predisponentes, como en muchas patologías crónicas.

> "En los pacientes con enfermedades crónicas, estas representan factores de riesgo para la aparición de otras patología agudas y/o vinculada al estrés como lo demostró el estudio Patrón Epidemiológico y perfil fisiopatológico del COVID 19 realizado en la ULEAM en el 2020 durante la pandemia de la COVID-19. El análisis estadístico reflejó los siguientes resultados significativos en relación con la obesidad, HTA, diabetes y síndrome metabólico. En todos los casos publicados a continuación las pruebas de chi-cuadrado dieron una $p < 0.05$" (García-Escovar & García-Endara, 2020)

Hay leucemias de etiología desconocida y otras, posiblemente, multifactoriales, o sea que van a provenir de varias expresiones oncogénicas; también pueden presentarse por trastornos genéticos o por exposición inadecuada del benceno, a radiación ionizantes (anteriormente no había mucho cuidado, en el siglo XX muchos radiólogos tuvieron leucemia), exposición a agentes alquilantes, los retrovirus son de los más vinculados y también se ve con mayor frecuencia en pacientes que nacen

con alteraciones genéticas como el síndrome de Down y los pacientes con anemia de Fanconi. Un médico inexperto puede reconocerlos como linfocitos, todo esto se complica más, ya que los glóbulos blancos son células que están en el borde de la malignidad, pues es necesario para que ellas pueden ser tan agresivas con los microorganismos, tener tanto movimiento y reproducirse tan rápido. En este caso las células malignas no se diferencias tantos de las normales. Muchas veces un laboratorista ni si quiera saben cuál es la sintomatología del paciente, por eso es por lo que el mismo hematólogo hace los exámenes de su propio paciente, el ya conoce la sintomatología. En esta enfermedad el diagnóstico es muy difícil, en algunos casos el reporte del hematólogo solo dice "*hay signos compatibles con una leucemia…*", porque no se pueden atrever a decir con claridad cual es la lesión, luego otros datos clínicos posteriores y otras cuestiones permiten confirmar un diagnóstico; pero viendo solo un frotis es mucho más complicado. Sin embargo, podemos decir que es altamente sospechoso de leucemia cuando en el laboratorio se muestra: anemia 90% (en nuestro medio hay mucha anemia), leucocitosis 50-60% trombocitopenia 90%. Actualmente, si el diagnóstico es precoz, se puede curar la leucemia, el cromosoma filadelfia nos enseñó mucho para la implementación de tratamientos biológicos. Hay factores pronósticos que nos pueden decir: "*tenemos que trabajar rápido para salvarle la vida*", tienen mejor pronósticos los pacientes entre 18 meses y 10 años, si cuando aparece la enfermedad tiene un estado nutricional bueno, si tiene menos de 30 mil leucocitos al diagnóstico, las leucemias de la estirpe B, la ausencia de translocaciones, ausencia de marcadores mieloides, ausencia de infiltración del sistema nervioso central, ausencia de infecciones al diagnóstico, contenido euploide o hiperdiploide de ADN. Actualmente hay tratamientos inteligentes, son dirigidos de acuerdo con el tipo de lesión, como ustedes vieron en los procesos oncogénicos, había varios oncogenes identificados

entonces los tratamientos se dan de acuerdo con el oncogén que pertenece o el trastorno genético que tenga. Aunque la leucemia sigue teniendo una mortalidad alta; sin embargo, aquí en el Ecuador el 75% de los niños se curan, lo que significa que de cada 4 niños con leucemia 3 se curan, pero obviamente con diagnóstico precoz, antes se morían casi todos, y hasta el 50% de los adultos se curan, uno de cada dos leucémicos adultos se cura, con esta información creo que vale la pena hacer un esfuerzo. Tenemos que hacer diagnóstico temprano y utilizar la tecnología de punta para el tratamiento, aquí hay oportunidades para eso por lo menos en Quito, Guayaquil y SOLCA.

Bazo

Este también es un tema de subespecialidad, pero vamos a mencionarlo, principalmente, vamos a recordar la parte anatómica. El desarrollo del bazo se inicia en la 5° semana de desarrollo embrionario. Hay más o menos entre el 15 y 30% de bazos accesorios por esos algunos pacientes no sufren de ningún problema de adaptación. Es el segundo órgano más grande el sistema reticuloendotelial, el más grande es el hígado, este es un órgano en forma de globo lleno de sangre, cualquier traumatismo puede romperlo, como cuando se revientan un globo, pero imagínense ustedes, tiene un pedículo que es avascular si hay una emergencia quirúrgica por un accidente, el cirujano abre la pared abdominal, mete la mano pone un bloqueo con una pinza sobre el pedículo y lo corta; luego desplaza el bazo y liga los vasos sanguíneos (la arteria esplénica que sale del tronco celiaco). Este órgano es de color rojo oscuro mide 3 x 8 x 14 cm. y pesa entre 100-175 g.

Esto es importante ahora más que antes porque podemos hacer la ecografía, y podemos saber si el tamaño está bien, ahora son 3D y 4D donde nos dice el peso, en una cirrosis, antes no había como diagnosticar, fácilmente, la hipertensión portal, el bazo es uno de los órganos que más sangre recibe en 24 horas, pasan por el 80 veces volumen sanguíneo, o sea que en 24 horas pasan 400 litros, pueden ustedes imaginarse cuando se rompe el bazo, casi no hay como reparar la herida, es muy difícil controlar la hemorragia y el paciente muere si no se realiza una esplenectomía, es casi como la una lesión de la aorta, miren ustedes pasan 80 veces el volumen sanguíneo que corresponde al 5% del gasto cardiaco, pueden imaginarse ustedes, el bazo es una órgano pequeño de 100 g y el 5% de sangre que bombea el corazón va al bazo, claro acuérdense que habíamos dicho que en el bazo los glóbulos rojos se aculan, porque cada vez que pasan por los capilares salen deformes y en el bazo los acomodan para que

duren 120 días; pues, la membrana es más grande que su contenido. Al inicio del desarrollo fetal el bazo produce glóbulos rojos y glóbulos blancos, tiene esa función desde el 5° al 8° mes; luego suspende esta función hematopoyética, pero la conserva toda la vida, y puede reaparecer en la mielodisplasia u otros tumores propios del bazo, su función principal es reservorio y filtro, ahí se quedan plaquetas y otras células; también es un filtro, va limpiando lo que está mal, inclusive los parásitos que ingresan en los glóbulos rojos, si es que no son muchos los filtran el bazo, los eritrocitos normales sufren alteraciones en su superficie cuando pasa por los capilares se estiran un poco y en el bazo recobran su forma normal, elimina patógenos. El bazo trabaja en la parte inmunología; y además, activa los eritrocitos más lentos antes de penetrar en la circulación como células maduras, eliminan restos nucleares de los reticulocitos, la hemoglobina es reciclada y se produce gránulos de hierro para poder ser reutilizados ya sabíamos que los glóbulos rojos viven 120 días y los que están viejos pierden la actividad enzimática, son atrapados y destruidos para ser reciclados, los anormales son destruidas en el bazo, hay enfermedades que inactivan los glóbulos rojos y precipitan y son atacados por globulinas que también son destruidas, en la anemia hemolítica y en todas estas patologías los glóbulos rojos son destruidos por los monocitos que están en el bazo claro puede haber un hiperesplenismo y siguen habiendo problemas cuando se extrae el bazo, participa en respuestas inmunitarias específicas, e inespecíficas, la properdina inicia el complemento para la destrucción bacteriana; por último, cuando se extirpa el bazo, el hígado comienza a ejercer parte de la función del bazo, pero mejor es que sea el mismo bazo, elimina microorganismos, elimina las células tumorales malignas; sin embargo es tan agresivo, que es raro que produzca metástasis en el bazo, casi única se escucha que hubo metástasis al bazo, producen anticuerpos específicos el IGM, fagocita 20 ml de

glóbulos rojos, destruye plaquetas cuando están ligadas a anticuerpos estas viven 10 días, este sitio filtra todo lo que no vale, cuando hay una exageración de la función del bazo puede ocasionar la muerte y el único tratamiento es sacar el bazo, de todas las esplenectomías que se hacen: el 20% para conocer el tipo de enfermedad y dar el tratamiento, el 40% por hiperesplenismo, 30% incidentalmente en otras cirugías, 10% por traumas. Hay enfermedades que producen hiperesplenismo grave donde el tratamiento es la extirpación del bazo. El hiperesplenismo es una de las causas más frecuentes para extirpación del bazo. También puede presentar una hiperplasia compensadora, cuando la medula ósea no está trabajando adecuadamente, en este caso el bazo recupera la actividad mieloide, con lo cual hay que sacar el bazo, hacer quimioterapia, radioterapia, trasplante de medula, pues en este caso el bazo ya no sirve. El hiperesplenismo cursa con esplenomegalia y es disfuncional; hay otra patología que es igual de grave y mortal, el hipoesplenismo, también hay que sacar el bazo para resolver el problema, es un síndrome mortal caracterizado por la disminución de la función del bazo, cuando sacamos en bazo el hígado acoge la función, mientras está presente el bazo el hígado no asume esa función aunque sea necesario, el hipoesplenismo generalmente cursa con un bazo normal o ligeramente aumentado de tamaño lo cual puede retrasar el diagnóstico y aunque no es una patología frecuente debemos tenerla presente porque es mortal.

El Síndrome de Felty es una triada que se presenta con artritis reumatoide grave, leucopenia y esplenomegalia, en estos síndromes hay expresiones de la pulpa roja del bazo, la extracción del bazo es efectiva para evitar las enfermedades infecciosas en los pacientes, siendo una enfermedad incurable, lo mejor es extirpar el bazo. Los procesos de hematopoyesis se producen en el hígado, el bazo y en los ganglios linfáticos, generando una policitemia, que es una variedad de cáncer, la

leucemia mieloide crónica es una de las patologías más conocidas, se relaciona con alteraciones de orden genético, el cromosoma filadelfia está presente en este tipo de pacientes, este cromosoma es uno de los que permitieron que se conozca tanto de la leucemia; esta es una forma rara de leucemia por presentar células alargadas o peludas, se puede presentarse en hombres mayores. La leucemia linfocítica crónica o las leucemias agudas tiene chance a curarse, el Síndrome de Felty puede tener presencia en los ganglios linfáticos tanto torácicos como abdominales en este caso es de mal pronóstico, por allí hay uno que otro paciente que puede curarse, que responden bien al tratamiento.

La enfermedad de Gaucher es de origen genético, es un trastorno metabólico de los lípidos, hay problemas de enzimas cuando se acumulan en varios órganos y la esplenectomía es uno de los tratamientos.

Capítulo Digestivo

Generalidades

El tracto o tubo digestivo es un conducto muscular constituido por la boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y ano. Su función es descomponer la comida en sustancias que puedan ser absorbidas en la corriente sanguínea para su distribución a las células, y eliminar los productos de desecho. Sus funciones son: descomposición de partículas de alimentos, excreción de desechos alimenticios y eliminación de productos liposolubles de desechos. En relación con el proceso de la digestión existen 6 etapas:

- Ingestión: Es el proceso que consiste en llevar alimentos y líquidos a la boca (comer).
- Secreción: Cada día, las células de la pared del tubo digestivo y los órganos auxiliares secretan casi 7 litros de agua, ácidos, amortiguadores y enzimas en la luz del tubo digestivo.
- Mezclado y propulsión: La contracción y relajación alternadas del músculo liso de la pared del tubo digestivo mezcla los alimentos y secreciones, además de impulsarlos en dirección al año.
- Digestión*:* Diversos procesos mecánicos y químicos que convierten los alimentos ingeridos en moléculas más pequeñas. Existe la digestión mecánica y química.
    - En la digestión mecánica: Los dientes cortan y trituran los alimentos antes de deglutirlos.
    - En la digestión química: Las moléculas grandes de hidratos de carbono (carbohidratos), lípidos, proteínas y ácidos nucleicos de los alimentos se dividen en otras más pequeñas, por hidrólisis.
- Absorción: Durante esta fase, los líquidos secretados y las moléculas pequeñas productos de la digestión, entran en las células epiteliales que revisten la luz del tubo digestivo, por

transporte activo o difusión pasiva. Las sustancias absorbidas pasan a la sangre o linfa y circulan a las células de todo el cuerpo.

- Defecación: Los desechos, sustancias no digeribles, bacterias y materiales digeridos que no fueron absorbidos salen del cuerpo por el ano, en el proceso llamado defecación. El material eliminado en ésta se denomina heces o materia fecal.

La anatomía distribuye el tubo digestivo de la siguiente manera:

- Boca (masticación por 32 dientes, saliva que neutraliza el ácido y disuelve almidones, papilas gustativas que reconoce los *sabores*)
- Esófago (25 cm aproximadamente que recibe el bolo alimenticio y lo impulsa al estómago con el peristaltismo)
- Estómago (cardias, fondo, cuerpo y región pilórica; continua la digestión.
- Páncreas
    - Páncreas exocrino (segrega enzimas digestivas que pasan al intestino delgado)
    - Páncreas endocrino (produce hormonas, como la insulina y el glucagón, que pasan a la sangre)
- Hígado (dos lóbulos, producción de bilis)
    - Pigmentos (biliverdina y bilirrubina *(poco soluble en agua, circula unida a la albúmina en el plasma)*
- Intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon; vinculados a la absorción de nutrientes)
- Intestino grueso (colon ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto que tiene 20 cm aproximadamente)

Peristaltismo

Es una serie de contracciones musculares organizadas que ocurren a todo lo largo del tubo digestivo y en los órganos tubulares que conectan los

riñones a la vejiga. Es un proceso automático e importante que moviliza los alimentos a través del aparato digestivo, al igual que lleva la orina desde los riñones a la vejiga. Es una función normal del cuerpo que algunas veces se puede sentir en el abdomen durante el tránsito de los gases.

Signos y Síntomas

- Disfagia: Dificultad para deglutir, asociado a problemas de origen nervioso, muscular u obstructivo.
- Halitosis: Aliento fétido.
- Saburra: Materia indigerida que forma una capa sobre el estómago o sobre la lengua. Es un síntoma de dispepsia.
- Dispepsia: El término dispepsia comprende todo trastorno de la secreción, motilidad o sensibilidad gástricas que perturben la digestión; designa cualquier alteración funcional asociada al aparato digestivo.
- Saburral: Que tiene el aspecto de la saburra. Se aplica especialmente a la lengua, siendo un caso extremo de "lengua sucia". La lengua saburral en sí es falta de aseo (cepillado) de la misma.
- Gingivitis: Inflamación de las encías.
- Náusea: Sensación que frecuentemente conduce al vómito.
- Emesis o Vómito: Expulsión violenta por la boca del contenido gástrico. Materia a medio digerir expulsada.
- Vómito estercoráceo: Vómito de materia fecal que se observa en la obstrucción intestinal.
- Vómito bilioso: Vómito de color verde por contener bilis u otras materias teñidas por la bilis.
- Hematemesis: Vómito de sangre.
- Diarrea: Presencia de heces acuosas, poco compactas y frecuentes.

- Melena: Presencia de sangre a medio digerir o digerida en las heces como consecuencia de una hemorragia intestinal o gástrica. Se caracteriza por ser de muy mal olor, consistencia dura y oscura.
- Hematoquecia: Sangre fresca en las heces fecales, por lo general es a causa de una hemorragia a nivel intestinal.
- Esteatorrea: Presencia excesiva de grasas en las heces.
- Heces: Residuo o excremento del tracto digestivo formado en el intestino y expulsado por el recto.
- Estreñimiento: Retención de la materia fecal debida a varias causas. Constipación.
- Incontinencia fecal: Imposibilidad de controlar la emisión de heces.
- Tenesmo: Es la sensación constante de necesidad de vaciar los intestinos, acompañada de dolor, cólicos y esfuerzos involuntarios.
- Meconio: Es una sustancia viscosa y espesa de color verde oscuro a negro compuesta por células muertas y secreciones del estómago e hígado, que reviste el intestino del RN. Su formación comienza en el periodo fetal. Son las primeras heces.
- Acolia: Heces pálida que podría reflejar una falta de pigmentos biliares en un paciente ictérico y con patología biliar.
- Meteorismo o flatulencia: Es un exceso de gases en el intestino que causa espasmos intestinales y distensión abdominal.
- Hemorragia digestiva alta: Sangrado que se origina en los primeros segmentos del tubo digestivo, desde la boca hasta el ángulo duodeno-yeyunal (ángulo de Treitz).

Enfermedad Ácido-Péptica

Signos (erosión, úlceras) y síntomas (pirosis, dolor) crónicos y recurrentes del tubo digestivo superior, debidos a la acción directa del

ácido clorhídrico y la pepsina; también influye la presencia de factores causales y predisponentes:

- Helicobacter pylori
- AINES
- Fumar
- Alcohol u otros

Secreciones gástricas

Participan en la fisiología de la secreción gástrica: gastrina, acetilcolina, histamina, bomba de H^+ K^+ ATPasa, prostaglandina.

Células	Secreción	Estímulo para su liberación	Función
Mucosas del cuello	Moco	Secreción tónica	Barrera física entre luz y epitelio
	Bicarbonato	Aumenta con irritación mucosa, secretado con moco	Neutraliza ácido gástrico para evitar daño epitelial
Parietales	Ácido clorhídrico	ACh, gastrina, histamina	Activa pepsina, mata bacterias
	Factor intrínseco		Forma complejo con B12 para su absorción en íleon
Enterocromafines	Histamina	ACh, gastrina	Estimula secreción gástrica
Principales	Pepsinógeno	ACh, ácido clorhídrico	Digiere proteínas
"D"	Somatostatina	Ácido en estómago	Inhibe secreción gástrica
"G"	Gastrina	ACh, péptidos y aminoácidos	Estimula secreción gástrica

A continuación, adjuntamos una revisión bibliográfica, sobre una actualización de la fisiología gástrica.

Autores: David Rodríguez Palomo[1]. Andrea Alfaro Benavides[2]

[1]Especialista en Anatomía, Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica, daropa@gmail.com
[2]Médico general, Universidad de Costa Rica

Resumen
La fisiología gástrica constituye una compleja y dinámica interacción entre estructuras anatómicas, sus secreciones, el ambiente circundante y los factores exógenos aportados por el individuo. Este trabajo pretende hacer una breve revisión actualizada sobre la fisiología de la secreción y la motilidad gástricas. Se expondrá la función de las principales células de la mucosa gástrica, sus secreciones y aquellas sustancias, hormonas y neurotransmisores que las estimulan, modulan o inhiben, haciendo especial énfasis en los mecanismos de

producción del ácido gástrico. Además, se tratará específicamente el tema de la motilidad gástrica con idéntica metodología.

Palabras clave: Ghrelina, neurotensina.

Abstract

Gastric physiology constitutes a complex and dynamic interaction between anatomic structures, their secretions, the environment around and the exogenous factors provided by the individual. This work pretends to offer a brief actualized literature review about the physiology of the gastric secretions and gastric motility. We will expose the function of the main gastric mucosa cells, its secretions and the substances, hormones and neurotransmitters that enhance, modify and inhibit them, making special emphasis in the gastric acid secretion. Moreover, the subject of gastric motility, specifically, will be explained with identical methodology.

Key words: Ghrelina, neurotensin.

Introducción

El estómago de los vertebrados realiza una variedad de funciones que incluyen el almacén de alimentos, la exposición de los alimentos al ácido que secreta, proveer una barrera que prevenga el paso de microorganismos al intestino y mantener una mucosa protectora contra agresiones endógenas y exógenas [(1)].

El sistema nervioso entérico (ENS) y diferentes formas de percepción sensorial inician y sostienen el proceso coordinado de motilidad gastrointestinal, circulación, absorción, secreción exocrina y endocrina e inclusive la saciedad, siendo así sus principales blancos las células del músculo liso, las células de la mucosa secretora, aquellas de la microvasculatura y las células inmunomoduladoras e inflamatorias [(2,3,4)].

Secreciones gástricas y su control

Células y productos asociados a la generación de ácido

El estómago es rico en células productoras de péptidos hormonales, a saber, las células similares a las enterocromafines (ELC) que secretan histamina, las células D productoras de somatostatina, las células similares a A que producen ghrelina y obestatina, las células D1/P cuyos productos son desconocidos, las células enterocromafines secretoras de serotonina y las células G encargadas de la producción de gastrina [(5)].

Células similares a las enterocromafines (ELC): se localizan en la mucosa oxíntica en proximidad directa con las células parietales[6,7.] Son capaces de autorreplicarse bajo la influencia de la gastrina [(7)].

Histamina: es el principal estimulador paracrino de la secreción de ácido [(7)]. La histamina es sintetizada en la mucosa gástrica mediante la histidina decarboxilasa (HDC) en las células similares a las enterocromafines (ELC) [(6,7,8,9)] así como los mastocitos[5] y liberada solamente de las células ELC en respuesta a la gastrina, que actúa en los receptores CCK2 de éstas [(5,6,7,8)]. Estimula los receptores H2 de las células parietales para la secreción gástrica [(5,6,7,8,9)].

Ghrelina: es un péptido liberador de la hormona de crecimiento, que ejerce múltiples acciones en la fisiología gastrointestinal, como el aumentar la ingesta de comida y la ganancia de peso, estimular la secreción de ácido y la motilidad gástrica [(9,10,11)]. Se encuentra en las células endocrinas gástricas y el hipotálamo. Su liberación ocurre en períodos de ayuno y se cree que ejerce su acción al inducir la liberación de histamina mediante activación vagal nerviosa, lo que

conduce a un aumento en la secreción de ácido por las células parietales. Su acción puede ser abolida con atropina o vagotomía cervical bilateral [9].

Células D: están presentes en la mucosa antral y oxíntica, secretan somatostatina [5,6,8,12].

Somatostatina: en el tracto digestivo, es producida por células D endocrinas y paracrinas y nervios entéricos. Su efecto es siempre inhibitorio, disminuyendo las secreciones endocrinas y paracrinas, el flujo sanguíneo y la motilidad [6,7,8,12,13]. Su vida media es de menos de 3 minutos [12].

Aun cuando tiene cierto efecto sobre las células parietales, su mayor efecto lo ejerce inhibiendo la liberación de histamina y gastrina. Su secreción es estimulada por el ácido gástrico y la gastrina [6,7,8,13]. La activación colinérgica de la secreción gástrica promovida por la distensión del estómago se debe en parte a la supresión de la liberación de somatostatina. Su secreción también se ve afectada por estimulo neural, suprimida por activación colinérgica e incrementada por PIV [13].

Células G: se hallan en la región antral del estómago y liberan gastrina [6,14].

Gastrina: secretada principalmente por las células G del antro gástrico [6,15], también se produce en el intestino delgado y páncreas. Es el producto de un único gen en el cromosoma 17, siendo su precursor la preprograstrina. Es liberada en respuesta a proteínas, péptidos y aminoácidos de la dieta [15].

Es el mayor regulador hormonal de la secreción ácida; estimula la secreción de ácido al unirse al receptor CCK2 de las células parietales y las células ELC [6,7,9,14,15]. Su liberación es claramente influenciada por el pH gástrico, un pH alto estimula fuertemente su secreción, mientras un pH muy ácido la inhibe. Otras dos hormonas, el péptido liberador de gastrina y la somatostatina, estimulan e inhiben su liberación, respectivamente [6,7,14,15].

También desempeña una función crítica en la proliferación, organización y fisiología de la mucosa gástrica al participar en la maduración y diferenciación terminal de éstas las células parietales y las células ELC, principales responsables de la secreción de ácido. Asimismo, influye en la migración de estas a lo largo del axis de la glándula gástrica [14].

Células parietales: tienen a su cargo la producción de HCL (ácido clorhídrico) y pepsinógeno. Expresan receptores H2, M3, CCK2 Y sst2, los cuales regulan la producción del ácido [5,15,16].

La función de las células parietales no está regulada solamente por hormonas (gastrina, CCK) y mensajeros paracrinos (histamina, somatostatina) sino también por neurotransmisores de las neuronas entéricas, a saber, ACh, catecolaminas y neuropéptidos como el péptido pituitario activador de la adenilato ciclasa (PACAP), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la galanina [5,7]. La principal, la ACh, expresa 5 subtipos de receptores, M1 en las células líder y mucosas de la superficie, M2 y M4 en las células D, M3 en las células parietales y M5 en fibras nerviosas entéricas posganglionares. De todos estos estímulos para la producción de ácido, el principal es la histamina vía las células ELC [5,15].

Prostaglandinas: son factores autocrinos que inhiben la secreción acida estimulada por histamina y la liberación de histamina estimulada por gastrina. Son generadas en el epitelio y lámina propia gástricos, siendo sus principales productores los macrófagos y las células endoteliales capilares [6,7].

TGF-alfa y PYY: el factor de crecimiento transformador alfa es un factor autocrino presente en las células parietales que inhibe la secreción ácida gástrica.

El péptido YY es liberado postprandialmente de células ileales y colónicas e inhibe las fases cefálica y gástrica, además se une a receptores de las células ELC e inhibe la liberación de histamina estimulada por gastrina [6].

Fases y regulación de la secreción de ácido

El ácido facilita la digestión de proteínas y la absorción de calcio, hierro y vitamina B12, y además ejerce una acción protectora contra microorganismos exógenos [16].

Fases: La secreción de ácido ha sido clásicamente dividida en tres fases interrelacionadas, una cefálica, otra gástrica y la intestinal. En la fase cefálica, la simple imaginación o percepción visual de la comida es capaz de aumentar el estímulo vagal e iniciar la actividad gastrointestinal, así como el oler, probar o tragar. La fase gástrica es producto del efecto químico de los alimentos y la distensión gástrica, donde la gastrina parece ser su principal mediador. La última, la intestinal, es responsable solo de una pequeña proporción de la secreción de ácido en respuesta a la comida, y sus mediadores aún están en controversia [3,6,7,16].

Con respecto al papel de los distintos alimentos en la producción de ácido, las proteínas y los aminoácidos estimulan la secreción de ácido, mientras los carbohidratos y las grasas lo inhiben[4,6,7]. El efecto de los carbohidratos requiere de la exposición intestinal a los mismos y su mecanismo de acción es incierto. La grasa estimula la liberación de CCK, un potente inhibidor de la secreción ácida [6]. Los L-aminoácidos y no los D-aminoácidos pueden inclusive modular la secreción gástrica en ausencia de los intermediarios hormonales clásicos como la gastrina e histamina, esto por ser potentes activadores alostéricos del receptor censador de calcio (CaSR) expresado en las células parietales y las células G [17].

La secreción ácida gástrica está regulada mediante la interacción de señales endocrinas, paracrinas y neurócrinas por al menos tres vías mensajeras principales: (a) gastrina-histamina, (b) CCK-somatostatina y (c) neural, mediante la ACh y neuropéptidos. También existen comunicaciones entre los receptores H2 y M3, y CCK2 y sst2 de las células parietales, probablemente a través del traslape de segundos mensajeros como el cAMP y la fosfolipasa C. Esta comunicación es indispensable, como lo demuestra el hecho de que en ausencia del receptor M3 en ratones mutilados, las células parietales no alcanzan su capacidad secretora máxima pese al contacto con estimuladores vagales y la integridad de la vía gastrina-histamina (lo mismo no sucede con los receptores H2 y sst2) [5,6,7,16].

Interacción de las vías: (a) La gastrina es liberada de las células G y actúa en los receptores CCK2 de las células ELC, estimulando la producción de segundos mensajeros como el fosfatidil inositol y el calcio, activando la pkC y aumentando la expresión de ARNm de la histidin carboxilasa (HDC), acelerando la liberación y síntesis de histamina, que actuará en los receptores H2 de las células parietales y estimulará la secreción de ácido. (b) La CCK circulante actúa en los receptores CCK1 de las células D, quienes liberan la somatostatina que inhibirá las células G, las ELC y las parietales, al actuar en el receptor sst2, inhibiendo la vía gastrina- histamina [5,7,15]. En ratones doblemente bloqueados para la producción de gastrina y CCK, se observó que las células parietales seguían siendo capaces de producir ácido en respuesta al estímulo vagal7. (c) La ACh actúa en los receptores M3 de las células parietales estimulando la secreción de ácido y, en M2 y M4 de las células D para inhibirla (5,7,15). Además, la adrenalina y NA actúan en receptores β2 de las células ELC

movilizando histamina, mismo resultado que se logra mediante el PACAP (receptor PAC1) y el VIP (receptor VAPAC2). La galanina inhibe la vía de la gastrina-histamina, también en las células ELC (receptor Gal1) [7].

Cuando la histamina se une a su receptor H2 en la membrana basolateral de las células parietales, la resultante cascada de eventos incluye un aumento del calcio citoplasmático y elevados niveles de AMPc, que disparan el eflujo de iones cloruro e hidrogenión de la superficie apical de la célula mediante un canal de conductancia de cloruro y la H-K-ATPasa recién traslocada [6,16,17]. En su estado de reposo, las células parietales están llenas de vesículas secretoras que coalescen ante la estimulación para fusionarse con los canalículos que drenan hacia el lumen apical resultando en la secreción de HCl. El cese de la secreción de ácido está asociado a la reinternalización de la bomba de protones, mediado por la cola citoplasmática de la unidad beta de la bomba[6,7,16].

La formación de ácido incluye los siguientes pasos: (a) el ion cloruro es activamente transportado del citosol hacia el lumen del canalículo y lo opuesto sucede con los iones de sodio que son transportados activamente fuera de los canalículos hacia el citoplasma, creando un potencial negativo que conduce a la difusión de iones potasio positivamente cargados y un número menor de iones sodio del citoplasma al canalículo. En resumen, KCl principalmente y NaCl entran al canalículo. (b) El agua se disocia en iones hidrógeno e hidroxil en el citoplasma parietal, los iones hidrogeno son activamente secretados hacia el canalículo en intercambio por iones potasio mediante la H-K-ATPasa. Los iones de sodio son activamente reabsorbidos por otra bomba de manera que la mayoría del sodio y potasio difundidos hacia el canalículo son reabsorbidos dentro del citoplasma. El HCl es entonces secretado por el extremo abierto del canalículo hacia el lumen glandular. (c) El agua pasa hacia el canalículo mediante osmosis debido a los iones ya excretados hacia el canalículo. Así la secreción final tiene contiene agua, HCl (150-160mEql), KCl (15mEql) y una pequeña concentración de NaCl. (d) Por último, el dióxido de carbono, ya sea formado durante el metabolismo celular o proveniente de la sangre, se combina bajo la influencia de la anhidrasa carbónica con los iones hidroxil para formar iones bicarbonato, los cuales difundirán hacia el líquido extracelular en intercambio por iones cloruro6,7,8,16. Clásicamente se ha dicho que en los adultos mayores, una reducción en la función de las células parietales condiciona la disminución en la secreción de ácido y la elevación del pH gástrico, sin embargo, otros estudios han demostrado que esto es propio de pacientes con sintomatología gastrointestinal, pues en adultos mayores con morbilidades varias sin síntomas gástricos, hasta un 90% han sido capaces de acidificar el contenido gástrico aún en su estado basal[18].

Secreción de moco

Una constantemente renovada capa de moco cubre el tracto gastrointestinal y constituye una barrera entre el contenido luminal y la mucosa. El moco es secretado por las células epiteliales y sus constituyentes principales son grandes glicoproteínas, mucinas y agua [6,8,12]. En el estómago se han identificado dos tipos distintos de mucinas, la MUC5AC secretada por las células mucosas superficiales y la MUC6, secretada por las células del cuello, así como las siguientes mucinas transmembrana: MUC1, MUC4, MUC16, cuyo rol parece estar ligado a señalización de transducción y fenómenos de adhesión [12].

De igual manera, el moco está dispuesto en dos capas, una externa aguada y otra interna firmemente adherida al epitelio (su remoción lo dañaría). La primera se

encarga de la unión con agentes nocivos y nitritos y de la liberación constante de NO; ésta se mezcla con los alimentos y se desprende. La segunda desempeña un papel más importante para la protección de la mucosa del ácido corrosivo, pues mantiene un pH neutral (el del pH yuxtamucosal), retarda la difusión retrograda de iones hidrógeno y mantiene el bicarbonato secretado por el epitelio. La MUC5AC es el componente principal de ambas capas, sin embargo, el estímulo para el engrosamiento de ambas capas es distinto, ambas responden al estímulo de la PGE2, mientras sólo la capa interna responde a la donación luminal de NO; las razones aún no han sido claramente esclarecidas [12].

Otras secreciones

Pepsinógeno: Es secretada por las células pépticas y mucosas de las glándulas gástricas. Existen distintos tipos de pepsinógenos sin distinción de su actividad (hasta ahora) y todos son inicialmente inactivos, pero al contacto con el ácido clorhídrico se activan formando la pepsina. Esta es una enzima proteolítica muy activa a un pH óptimo ente 1.8 y 3.5, pero completamente inactiva por encima de pH 5[16]. La ACh y péptidos de la familia gastrina-CCK estimulan la secreción de pepsinógeno [6].

La pepsina se encarga de digerir los productos proteicos de la dieta, principalmente aminoácidos, potentes estimuladores de la liberación de gastrina y secreción de ácido [4,6,16].

Factor intrínseco: El factor intrínseco se produce en las células parietales junto con la secreción de HCL y es esencial para la absorción de la vitamina B12[1,16].

La cobalamina es cofactor y coenzima para muchas reacciones bioquímicas, incluyendo la síntesis de ADN, la síntesis de metionina a partir de la homocisteína y la conversión de propionil en succinil CoA del metilmalonato. El factor intrínseco se une a la cobalamina para permitir su absorción en la mucosa ileal mediante el receptor de cubilina de los enterocitos y permitir su transporte con la transcobalamina [1,6,8,16]. La deficiencia del factor intrínseco, debida a gastrectomía total o anemia perniciosa (enfermedad autoinmune caracterizada por destrucción de la mucosa gástrica, especialmente fúndica) junto con secreción deficiente de HCl o gastrina y secreciones biliares y pancreáticas, suman el 75-80% de las causas de deficiencia de cobalamina en adultos mayores [1].

Motilidad y vaciamiento gástricos

Las principales funciones de la motilidad gástrica son la acomodación y almacenamiento de la comida ingerida, la trituración de partículas sólidas junto son su mezcla para una máxima exposición a las enzimas digestivas y la liberación de estos en una forma armónica hacia el duodeno[8,16,19]. Además el esfínter esofágico inferior y el pilórico regulan el tránsito a través de ellos y evitan el reflujo. Más aún, ya se conoce del papel de esta mecánica en la generación de saciedad [8,16].

A lo largo del tracto digestivo, los patrones de actividad motora difieren según correspondan al periodo de llenado o posterior a la ingesta. En el primer periodo, la actividad motora está altamente organizada en secuencias cíclicas contráctiles conocidas como complejo motor migratorio (MMC) [8,19]. El MMC consiste en tres fases distintas consecutivas que migran a lo largo del intestino delgado. La fase I inicia con un período de quiescencia motora, la cual es seguida de una fase de aparentes contracciones erráticas e irregulares (fase II) y culmina con contracciones fásicas ininterrumpidas (fase III). Cada ciclo tarda entre 1 y 2 horas aproximadamente. En el estómago, los patrones del MMC tienden a

comenzar y terminar de forma simultánea en todos los sitios, en vez de ser un proceso de propagación, como sucede en el intestino delgado [8]. Además, los patrones de motilidad del estómago son región específicas; el fondo y el cardias (regiones marcapaso) generan contracciones tónicas, que se mantienen durante minutos u horas, mientras el cuerpo distal y el antro exhiben actividad motora fásica, con ciclos de contracción-relajación que solo duran algunos segundos [19,20].

Las contracciones fásicas se asocian a ciclos espontáneos de despolarización y repolarización conocidos como potenciales de onda lenta debido a su frecuencia[19,20] (3 ondas/min para el antro gástrico, 12 ondas/min en el duodeno, 8 ondas/min en el íleo y 6-10 ondas/min en el colon) [19] respecto a las células marcapaso cardiacas (60-90 ondas/ min) [20]. Cuando un potencial de onda alcanza el umbral, los canales de Ca+ voltaje dependientes se abren y la célula dispara uno o más potenciales de acción generando la contracción del musculo liso. Más potenciales de acción se disparan y mayor es la fuerza y duración de las contracciones cuanto mayor es la duración de la onda lenta. Estas ondas lentas se originan en células de musculo liso modificadas, llamadas células de Cajal [19,20], ubicadas en los bordes mientérico y submucoso de las fibras circulares [8,19].

Estómago proximal

Como se mencionó antes, el estómago proximal sufre contracciones y relajaciones lentas, así durante la deglución, el fondo se relaja unos 15 minutos luego de la ingestión de alimentos para luego retornar a su tono basal (mediada vagalmente)[20], a la que sigue una prolongada acomodación, neuralmente mediada por mecanorreceptores de la pared (el estómago tiene una capacidad de 1-2 litros sin generar distensión [8,20]. Durante la intensa actividad gástrica contráctil, el esfínter esofágico inferior conserva un tono basal aumentado y exhibe contracciones fásicas superimpuestas para prevenir el reflujo, pues ondas de gran amplitud de un ciclo por minuto, son llevadas a cabo. Sin embargo, una verdadera actividad rítmica ocurre sólo en el antro distal en la fase III [8]. El tracto gastrointestinal puede responder a diferentes estímulos sensoriales gracias a su quimio, termo y mecano sensibilidad[21], de ahí que toda la dinámica contráctil varíe según los mismos.

Factores que influyen en el vaciamiento gástrico: además de la edad y el género, el volumen, la osmolaridad y la densidad calórica juegan un papel clave en el vaciamiento gástrico[3,16,20]. En general líquidos inertes se vacían rápido con un promedio entre 8 a 18 min. Un bolo de 300cc de sustancia salina será evacuado el doble de rápido que una carga de 150cc. Si en promedio se liberan aproximadamente 200kcal/h hacia el duodeno, líquidos con alto contenido calórico se vacían más lentamente que unas pocas calorías por unidad de volumen. Un aumento en la osmolaridad disminuye la respuesta a la contractibilidad en el intestino delgado. Las características de los nutrientes por sí mismas también regulan el vaciamiento, así vemos como el aminoácido L-triptófano (precursor de la 5-HT) retrasa el vaciado y el efecto de los triglicéridos en la motilidad es dependiente de la longitud de la cadena de ácidos grasos pues varían en su habilidad para liberar CCK. La acidez gástrica es igualmente importante, una disminución de la acidez retarda el vaciamiento de líquidos y sólidos. Hasta la temperatura es importante pues el frío inhibe el vaciado [16,20]. Con la resección quirúrgica del fondo o una funduplicatura, la presión intragástrica aumenta y el vaciamiento se acelera. Si el atrio es resecado,

la fase inicial de vaciado de líquidos también se acelera, sugiriendo que tanto el estómago proximal como el distal juegan un rol en el vaciamiento de los líquidos, al igual que el duodeno [20].

Agentes neurohumorales relajan el estómago proximal, entre ellos la CCK, secretina, PIV, gastrina, somatostatina, dopamina, glucagón, péptido insulinotrófico dependiente de glucagón (GIP) y bobesina [3,4,20]. La motilina, involucrada en la regulación interdigestiva y postprandial mediante la estimulación del MMC [19,22], y la TRH aumentan la presión en el fondo [3,4,20].

El SNC juega un papel no menos importante, el estrés mental prolonga la periodicidad del MMC, el hambre aumenta la actividad motora fásica, el miedo y la depresión reducen las contracciones gástricas, así como el frío y la isquemia, entre otros[4]. En general, las alteraciones motoras más comunes debido al estrés son el retraso en el vaciamiento gástrico y la aceleración del tránsito colónico [23]. Los mediadores de la interacción cerebral-gástrica han sido evaluados intensamente, entre ellos los péptidos cerebrales de acción central, la TRH (hormona liberadora de Tirotropina) y el CRF (factor liberador de corticotropina) principalmente [4,23]. La infusión intraventricular de TRH induce una rápida y prolongada respuesta contráctil, acelerando el vaciamiento gástrico; su efecto es abolido por vagotomía y la aplicación de atropina, y respecto a su localización podemos decir que gran parte de la TRH medular total se encuentra en el núcleo motor dorsal del vago y sus receptores se hallan en neuronas gástricas vagales preganglionares. La inyección de CRF en el líquido cerebroespinal inhibe la motilidad gastrointestinal, disminuyendo el vaciamiento gástrico; la Atresina, un derivado de la CRF con una actividad intrínseca muy baja y gran afinidad por los receptores CRF2 β (receptores de ubicación periférica), previene estas alteraciones propias del estrés[23]. Otros mediadores como la CCK, opiáceos, bombesina, taquikinas, somatostatina, Factor atrial natriurético, GABA y calcitonina retrasan el tránsito gástrico [4,20].

Estómago distal

Las contracciones rítmicas sincronizadas del estómago distal son controladas por señales eléctricas generadas en un marcapaso en la curvatura mayor y siempre están asociadas con las ondas suaves (aunque éstas persisten en ausencia de la actividad contráctil activa). La motilidad antral de llenado es cíclica y es llevada a cabo mediante el MMC en un promedio de 100min. El esfínter pilórico, durante la fase III del MMC se mantiene abierto y el contenido gástricos pueden ser evacuado hacia el duodeno.

Bajo condiciones de llenado, el píloro exhibe una compleja respuesta motora con prolongados períodos de cierre durante el mezclado y la retropulsión duodenal [20].

Las vías neurohumorales también afectan la actividad distal, las contracciones antrales son estimuladas por la ACh, CCK, bobesina y motilina [4,20,21]; mientras la secretina, somatostatina, glucagón, GIP, TRH, neurotensina y PGE2 la inhiben y el PIV y el NO la disminuyen [4,20]. El NO, PIV, PGE1, galanina y 5-HT son mediadores inhibitorios del esfínter pilórico; la ACh, SP y CCK son mediadores excitatorios. La distensión, estimulación química y osmolaridad del duodeno activan vías excitatorias ascendentes hacia la región antro-pilórica y así enlentecen el vaciamiento gástrico [20].

A modo de resumen, podemos agrupar algunas sustancias neurohumorales según su efecto dominante in vivo sobre la contractibilidad del musculo liso gastrointestinal de la siguiente manera. Con efecto estimulante: ACh, adenosina,

bobesina, CCK, GRP (polipéptido liberador de gastrina), histamina, serotonina motilina, Neuroquinina A, opioides, PGE2, TRH. Inhibidores: CGRP (péptido regulador del gen de calcitonina), GABA, Galanina, glucagón, NYP (neuropéptido Y), Neurotensina, NO, PACAP, PHI (péptido histidina isoleucina), PYY, Secretina, Somatostatina y VIP [20].

Respecto a la 5-Hydroxitriptamina o mejor conocida como 5-HT o Serotonina, sabemos que es liberada de las células enterocromafines [20,24], está presente en neuronas entéricas [20,21] y regula la función gastrointestinal de manera excitatoria e inhibitoria según su localización anatómica y las especies evaluadas en los estudios, además del subtipo de receptor (5-HT1 al 5-HT7) presente [20,24] y el tipo de agonista y/ o antagonista empleado en el estudio [21,24].

Propiamente en el estómago, los receptores 5-HT4 están presentes en el fondo, cuerpo y antro, y sus agonistas, tal como la Cisaprida, Metoclopramida, estimulan la actividad motora evaluada en estado de ayuno [20,21,24]. La Cisaprida además facilita la acomodación gástrica en el periodo postprandial [21]. La Buspirona y el Sumatriptan, agonistas 5-HT1, activan neuronas inhibitorias y suprimen la fase III gástrica, retrasan el vaciamiento, aumentan la relajación antral y fúndica y disminuyen la motilidad antral postprandial [20,21]. El receptor 5-HT3 también tiene cierta actividad en el vaciamiento gástrico [20].

La ghrelina induce el MMC [10,11] y acelera el vaciamiento gástrico [9,10,11] funciones propias de la motilina [22] con quien comparte una gran similitud estructural, aunque muy poca afinidad con los receptores de ésta pese a que la congruencia entre los receptores de uno y otro péptido varía entre un 44% y 87%, dejando amplias dudas respecto a una posible reacción cruzada que no se ha logrado documentar [10,22]. Sus receptores están presentes en neuronas mientéricas, vagales y centrales, por ejemplo, aferentes vagales y en el ganglio nodoso (vías central y periférica), y su efecto in vivo puede ser bloqueado mediante vagotomía [10,11].

Una importante diferencia entre ambos péptidos lo constituye la concentración plasmática necesaria para ejercer un efecto apreciable en los estudios, pues se necesita hasta una relación de 6:1 de ghrelina vs. motilina para inducir el MMC [10]. Al respecto cabe destacar que sus niveles plasmáticos tienen un patrón similar al de la leptina, con un pico nocturno durante el ayuno y mínimas contracciones matutinas tras el desayuno; su efecto se ha documentado solamente en periodos de ayuno [11].

Defensas gástricas

Los principales portales de ingreso de patógenos son la piel, el epitelio gastrointestinal, el respiratorio y el tracto urogenital. El epitelio gástrico no es una barrera estática, existe una comunicación compleja y dinámica entre los patógenos y el mismo. Dentro de los factores nocivos endógenos están el HCl, el pepsinógeno, la pepsina y sales biliares; extrínsecos tenemos medicamentos, alcohol y bacterias [6,25].

El sistema de defensa de la mucosa se puede dividir en tres niveles: preepitelial, epitelial y subepitelial. La primera línea de defensa es una capa de moco y bicarbonato que actúa como barrera fisicoquímica e impide la difusión de iones y moléculas como la pepsina. La superficie epitelial brinda su defensa mediante la producción de moco, los transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular, la producción de bicarbonato y uniones estrechas intracelulares. Si estas células fallan, un proceso de migración regulado por los factores de crecimiento epidermal (EGF), transformador (TGF) y fibroblástico (FGF)

> restituirá la región dañada; cuando se regeneran las células participan el EGF y TGF-a y en la angiogénesis el FGF y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El nivel subepitelial lo constituye un sistema microvascular en la capa submucosa, que suministra bicarbonato, micronutrientes y oxígeno, y además elimina productos tóxicos metabólicos. Las prostaglandinas también tienen un papel crucial como parte del sistema de defensa y reparación [(6)].

El jugo gástrico contiene: agua, ácido clorhídrico, enzimas (pepsina, renina y lipasa gástricas, gelatinasa), moco, electrolitos (Na^+, K^+, Mg^+, H^+, Cl^-, HPO_4, SO_4), factor intrínseco (Vit B12). En célula parietal (oxíntica) hay tres canales iónicos que participan en la formación del ácido clorhídrico:

- H^+/K^+/ATPasa bombea H^+ al lumen (bomba de protones). La anhidrasa carbónica provee H^+ (y HCO_3).
- Canal de Cl^- saca Cl^- al lumen (para formar HCl).
- Na^+/K^+/ATPasa mantiene el gradiente de concentración.

Los síndromes más importantes del tubo digestivo que vamos a estudiar son: dispepsia (indigestión), gastritis (erosión de la mucosa), enfermedad por reflujo gastroesofágico (síntomas y lesiones mucosas que resultan de reflujo anormal del contenido gástrico), ulceras gástrica y duodenal. Todos corresponden a las enfermedades de la hipersecreción de ácido.

También debemos explicar lo referente a la erradicación del *Helicobacter pylori* como patología con un tratamiento eficaz en la curación de las úlceras pépticas que en la mayoría de los casos previene su recurrencia.

En lo referente a las alteraciones del incremento de la Bilirrubina podemos decir que la *bilis* es un complejo líquido amarillo-verdoso que contiene una mezcla de sales biliares, lípidos, colesterol, pigmentos variados, proteínas y otras sales minerales. El color amarillo se lo da la *bilirrubina*, formada principalmente por la descomposición de los glóbulos rojos que han llegado al final de sus cuatro meses de vida. El *aumento de la*

bilirrubina en la sangre en vez de su excreción en la bilis es la causa de la ictericia (pigmentación amarilla de la piel y mucosas, y de la esclerótica de los ojos).

El ser humano produce, aproximadamente, 1,5 litros de bilis al día; esta bilis es recogida en los conductos hepáticos y llega a la vesícula biliar, donde espera a que se presente una comida; se libera gracias a la acción de una hormona llamada colecistoquinina, que a su vez es liberada por el duodeno cuando hay comida en el estómago.

En lo referente al hígado y alcohol, podemos decir que, si por alguna razón llega a ingresar en el hígado alguna sustancia nociva, este de inmediato actúa para convertirla en inofensiva. El alcohol es la más agresiva de estas sustancias, no importando la forma en que se tome, pues el hígado metaboliza el 95%. La forma más benigna del trastorno hepático producido por el alcohol es la aparición de una creciente cantidad de grasa en las células que forman este órgano; por eso el hígado graso parece más grande y amarillento. Afortunadamente, el hígado tiene un notable poder de regeneración, y si cesa el consumo de alcohol, por lo general se recupera y vuelve a gozar de buena salud.

Las patologías más frecuentes del tracto gastrointestinal son: esofagitis por reflujo, gastritis aguda, ulcera péptica, dispepsia funcional, flatulencia, diarrea aguda, constipación o estreñimiento, colon irritable, parasitosis.

Trastornos relacionados con el aparato digestivo

Muchos de los síntomas que se atribuyen a enfermedades del estómago pueden estar originados por trastornos psicosomáticos, enfermedades sistémicas generales o enfermedades de órganos vecinos, como el corazón, hígado o riñones. Además de las úlceras y el cáncer, las alteraciones gástricas incluyen: dispepsia (indigestión gástrica), gastritis y estenosis, fuera de las originadas por las cicatrices de las úlceras curadas.

En el caso de trastornos orgánicos (gastritis, úlceras) se establece un tratamiento, dependiendo del tipo de alteración específica. Así, se combina una dieta absoluta y blanda con algunos fármacos que bloquean la acidez. Se ha demostrado la existencia de una bacteria, llamada Helicobacter pylori, que vive en el estómago de algunas personas que presentan úlcera gástrica. Es resistente a la acidez del jugo gástrico y se piensa que es el agente causante del 70% de estas úlceras, debiendo tratarse con antibióticos. La apendicitis es la inflamación del apéndice y sus principales síntomas son: dolor abdominal, acompañado por vómitos, estreñimiento y/o, rara vez, diarrea. La peritonitis es la inflamación del peritoneo (una membrana que recubre la cavidad abdominal), por acción de bacterias patógenas provenientes de la ruptura cualquier víscera. La úlcera gastroduodenal es una herida que se produce en la mucosa del estómago o el duodeno, a raíz de un aumento de las secreciones gástricas estimuladas por tensiones nerviosas, bebidas alcohólicas, ajetreo de la vida moderna y hábitos alimenticios inadecuados.

Principales signos que caracterizan una alteración digestiva

Vómito (consiste en la expulsión brusca, por la boca, del contenido gástrico y, a veces, también del intestino; los músculos abdominales se contraen con fuerza, elevando la presión abdominal, que empuja el contenido estomacal, lo impulsa hacia el esófago, y luego es expulsado por la boca; el vómito prolongado puede provocar deshidratación grave y otros problemas que requieren de asistencia médica), estreñimiento o estitiquez (retardo de la defecación, la causa de esta demora puede ser patológica, como tumores o inflamaciones de la pared intestinal, aunque dentro de sus orígenes más frecuentes, hoy en día, están el estrés, las dietas incorrectas, la ingestión de medicamentos como antidepresivos y la vida sedentaria), diarrea (defecación frecuente de materias generalmente líquidas; se debe al paso anormalmente rápido de las heces por el intestino grueso, sin tener el

tiempo suficiente para la absorción del agua; las causas pueden ser bacterias patógenas, sustancias químicas, trastornos nerviosos o una irritación provocada en las paredes intestinales por los alimentos no digeridos, una diarrea prolongada puede traer como consecuencia deshidratación), esofagitis por reflujo (inflamación del esófago que ocurre a consecuencia de un reflujo de alimentos con contenido ácido desde el estómago, debido a un cierre inadecuado del cardias; con ardor, acidez y pirosis), regurgitaciones (devoluciones ácidas, amargas o mixtas con o sin alimentos; a veces el dolor puede simular un cuadro anginoso; tos irritativa y molestias al tragar), gastritis aguda (inflamación de la mucosa gástrica debida a algún agente irritante o en respuesta al estrés), úlcera péptica (presencia de una o más ulceraciones o heridas ubicadas en aquellos segmentos del tubo digestivo que están en contacto con el ácido clorhídrico y estómago y/o duodeno; las formas clínicas como se presenta pueden ser: asintomática o sintomática con dolor moderado en la parte alta del abdomen, a veces dolor nocturno, puede aliviarse, transitoriamente, con alimentos; también se acompaña de dispepsia), dispepsia (sensación de molestia en la parte superior del abdomen, recurrente, sin mediar afección orgánica; las formas clínicas como se presenta pueden ser: asintomática o sintomática con dolor, distensión, flatulencia, pudiendo ser de origen ansioso o por transgresión alimentaria), flatulencia (producción abundante de gases de origen gástrico o intestinal que se eliminan por la boca o vía anal; en ocasiones los gases antes de ser eliminados dilatan las paredes del estómago e intestinos generando meteorismo; se debe a procesos de fermentación y putrefacción intestinal, o por la ingesta de alimentos con efecto flatulento; se controla con la ingesta de alimentos, con medicamentos para disminuir la distensión intestinal y los trastornos dispépticos), constipación (dificultad o disminución de la frecuencia de las evacuaciones intestinales por períodos variables; las principales causas

pueden ser: estilo de vida, factores psicológicos, un sólo baño de su casa, escasa ingesta de líquidos y fibra, falta de ejercicio físico, fármacos; hay que tener en cuenta que una dieta en base a fibras sin líquidos abundantes puede producir estitiquez o constipación), colon irritable (enfermedad muy frecuente que no se acompaña de daño orgánico; se caracteriza por dolor abdominal, dispepsia y alteración del tránsito intestinal; su origen se relaciona con estímulos sicológicos que producen problemas en el funcionamiento digestivo). El síndrome del intestino o colon irritable es una enfermedad psicosocial de muy difícil tratamiento y su aparición es consecuencia de problemas evolutivos, esto será analizado más adelante.

Dolor abdominal

El síndrome abdominal es la patología relacionada con la mayor parte de órganos, sistemas y aparatos, está vinculado también con el dolor y siendo el síntoma más importante, también es el más confuso, esto sucede en la pared abdominal ya sea porque se produce dolor en sus músculos o inserciones inferiores y da la apariencia de dolor abdominal, pero no solo eso, sino que el dolor puede iniciarse en los músculos profundos o superficiales (psoas profundo o superficial, oblicuos, rectos); además, estos músculos generan procesos de protección y acompañan al dolor abdominal, entonces podrían ser nuestros aliados. La reacción o contractura muscular abdominal puede ayudarnos si hay un problema grave, aunque puede ser muy dolorosa. Cuando hablamos de apendicitis duele en la fosa iliaca derecha, a veces se acompaña de vómito; pero también puede presentarse dolor en la pierna del mismo lado y el paciente no la mueve para evitar el dolor; pues en ese momento el musculo psoas está impidiendo los movimientos, como para proteger la posibilidad de una perforación, entonces este musculo, el psoas, se contrae y queda contraído a manera de defensa y si el paciente estira la pierna, estira el psoas, y duele; por tal razón, el paciente mantiene las piernas recogida, esto es fisiopatología.

Cuando el problema se complica y se genera un *abdomen agudo* los otros músculos abdominales (rectos y oblicuos), se ponen muy duros porque hay una reacción que se llama peritoneal como consecuencia de la inflamación del peritoneo, como para impedir que algo externo lo penetre; entonces se produce lo que se conoce como un *abdomen en tabla*; esto significa que el paciente está muy grave y requiere atención médica de urgencia, no pierda el tiempo, estos músculos son aliados, incluyendo el musculo pectoral; no importa el órgano que este afectado se produce esta reacción; debemos recordar que el dolor abdominal agudo es la causa más frecuente de consulta en un servicio de urgencias y supone que, no en

pocas ocasiones, es un reto para el médico; por ejemplo: un paciente se queja de dolor en epigastrio, puede tener un infarto agudo de miocardio, ulcera gastroduodenal, condritis, en fin, el dolor abdominal puede ser la indicación de varias patologías que requieren tratamiento precoz para salvarle la vida al paciente, para lograrlo se requiere conocimiento fisiopatológico; sino puede ser que operemos alguien que no necesita cirugía o que retardemos una cirugía y se complique el paciente. Cuando hablamos, arbitrariamente, sin una justificación fisiopatológica el tratamiento adecuado es incierto, puede ser o no quirúrgico; decimos que el dolor abdominal es agudo cuando tiene menos de una semana de evolución, más de ese tiempo decimos, arbitrariamente, que es crónico. Siendo la primera causa de urgencia médica, aparece otro problema complejo, ético, médico y de razón moral; tratar el dolor es la base de la existencia del médico, de la razón de la creación de los centros sanatoriales con hospitalización, los hospitales se crearon para quitar el dolor, luego para procedimientos quirúrgicos, no es concebible que en estos tiempo haya un paciente hospitalizados con dolor y sin tratamiento adecuado. Debemos entender la fisiopatología del dolor porque solo así podemos ayudar a nuestros pacientes. Es difícil y complejo el análisis del dolor en el abdomen; pero si entendemos la fisiopatología nos va a ayudar mucho para hacer un diagnóstico lo más pronto posible. Hay tres categorías del dolor abdominal: visceral, parietal y referido. El Visceral es cuando está doliendo una visera propiamente, por un proceso inflamatorio que ha llegado hasta el peritoneo visceral. El parietal puede ser del peritoneo parietal, muscular, por un tumor subcutáneo, por un absceso en la pared o de origen psicológico. Por último, el dolor referido se origina en un sitio diferente a la zona donde aparece, generalmente es difuso; por ejemplo: en la apendicitis, aunque la lesión está en la fosa iliaca derecha, al inicio el dolor puede ser periumbilical y hasta epigástrico; todo esto se relaciona con el

desarrollo embrionario del tubo digestivo. “… Primero gira de izquierda a derecha en dirección de los punteros del reloj en aproximadamente, 90° respecto del eje sagital. De este modo, el lado primitivamente izquierdo se hace ventral y el derecho, dorsal. Además, este giro del estómago arrastra consigo al mesogastrio dorsal, determinando en parte, la formación de las transcavidad de los epiplones o bolsa omental…” (Roa, Ignacio, & Meruane, Manuel. 2012)

El dolor referido se refiere a que se percibe en una localización distante de donde se está produciendo el mayor estimulo que luego confluye en la medula; por tal razón el patrón de desarrollo embriológico del aparato digestivo nos ayuda con el diagnóstico; por ejemplo, el dolor de colecistitis aguda se irradia al margen costal y de ahí a través del nervio frénico que viene desde arriba genera una molestia en el hombro y en la región escapular derecha.

Estreñimiento

La constipación o estreñimiento, es un problema común con una prevalencia del 2 al 27% de la población mundial incluida Latinoamérica. Es más frecuente en niños, mujeres en edad reproductiva y ancianos, la relación entre hombres y mujeres es 2:1 y se considera que una persona es estreñida si tiene heces duras, deposiciones con una frecuencia de menos de 3 veces por semana, requiere esfuerzo excesivo, queda con sensación de evacuación incompleta, usa mayor tiempo y la defecación no es satisfactoria; decimos que el estreñimiento es severo cuando las deposiciones son cada 15 días o más. (Iade, Beatriz, & Umpierre, Verónica. 2012). (Rey, E. 2006).

Los factores de riesgo son: depresión, poca ingesta de alimentos y agua, ciertos medicamentos, enfermedades terminales, lactantes y niños, mayores de 55 años, movilidad limitada, pobre escolaridad, historia de abuso sexual, embarazo en edades avanzadas, cirugía reciente abdominal o perineal, situaciones psicosomáticas y sociales.

Hay tres tipos de estreñimiento:

1. El funcional es el más frecuente, las heces atraviesan el intestino a una velocidad y la frecuencia de las deposiciones son normales, el paciente se considera estreñido, parece ser una percepción de dificultad para la evacuación o la presencia de heces duras. Síntomas: flatulencias, malestar abdominal, aumento del estrés social, aumento de la distensibilidad rectal y/o disminución de la sensación rectal. Responden al tratamiento con dieta rica en fibra.
2. Estreñimiento real con tránsito intestinal lento, 15% (ocurre más frecuentemente en mujeres jóvenes, tienen movimientos intestinales de una vez a la semana o menos, generalmente empieza en la pubertad). Síntomas: urgencia para defecar, flatulencia, dolor abdominal, pobre respuesta a dieta rica en fibra y

laxantes. histopatológicamente: alteración en el número de neuronas del plexo mientérico, anormalidades en la transmisión inhibitoria del PIV y óxido nítrico, reducción en el número de células de Cajal.

3. Desórdenes en la defecación, 25%. Dolor prolongado, paso de heces duras y abundantes, fisuras anales, otras enfermedades del recto y ano (rectocele, intususcepción rectal, descenso perineal excesivo, sigmoidocele obstructivo).

Los hallazgos en pacientes con desordenes defecatorios se deben analizar desde:

Historia (esfuerzo aumentado, posturas inusuales para facilitar la evacuación, soporte del periné por medio de presión vaginal posterior, constipación posterior a colectomía subtotal, antecedentes familiares de constipación).

Examen rectal (inspección anal, tono esfinteriano, descenso esfinteriano durante simulación, palpación del músculo poborectal, dolor a la palpación, prolapso de la mucosa durante pujo, rectocele). Manometría anorrectal y expulsión del balón (este examen es anormal e indicativo de estreñimiento con tránsito intestinal lento cuando el tono del esfínter anal en reposo es mayor de 60 mm/Hg, la presión del esfínter anal durante la contracción es mayor de 180 mm/Hg y falla la expulsión del balón).

Evaluación clínica del tacto rectal (cicatrices, fístulas, fisuras, hemorroides externas). Evaluación del periné en descanso y pujando (este examen es anormal e indicativo de estreñimiento con tránsito intestinal lento cuando el descenso del periné es menos de un cm o mayor de 3.5 cm); el descenso reducido indica incapacidad de relajar los músculos pélvicos durante la defecación, mientras que el descenso excesivo se refiere a esfuerzo en piso pélvico. Cuando hay lesión de los nervios sacros se produce disminución de la sensibilidad rectal e incontinencia.

Estudios Fisiológicos

Manometría anorrectal más expulsión del balón, defecografía y medición del tiempo del tránsito colónico. La manometría anorrectal es un examen obligatorio en proctología, inclusive en la valoración rectal en Atención Primaria de Salud y mide la presión del esfínter anal interno y la máxima contracción voluntaria del esfínter anal externo en reposo. El manómetro valora cuantitativamente la presencia o ausencia de relajación del esfínter anal interno durante la distensión del balón y la habilidad del esfínter anal para relajarse durante el esfuerzo valora la sensación rectal.

Todo esto puede ser ejecutado con un equipo fabricado por el mismo médico con los siguientes implementos: jeringuilla de Guyon (60 ml), globo de látex (pequeño, con los que se usaban para jugar carnaval) y solución salina o agua (50 ml).

Procedimiento: Insertar un globo de látex dentro del recto el cual es inflado con la jeringuilla de Guyon utilizando los 50 ml de solución salina o agua. Le pedimos al paciente que puje para expulse el balón, si no le es imposible hacerlo durante dos minutos sugiere un desorden defecatorio.

Diarrea

Antes de revisar todo lo referente al síndrome diarreico es indispensable revisar lo referente a la Salmonelosis que con mucha frecuencia es incluida dentro de las enfermedades diarreicas.

Fiebre tifoidea

Introducción: La infección por la Salmonella typhi es un problema frecuente en los países con condiciones socioeconómicas precarias, se presenta generalmente en brotes epidémicos, aunque puede presentarse de manera endémica. La salmonelosis no es una enfermedad diarreica es una septicemia, y la bacteria penetra al cuerpo humano, al ser ingerida por contaminación fecal y se desarrolla en las placas de Peyer del intestino delgado, produciendo una enteritis de ese lugar pasa a los linfáticos locales, luego a todo el cuerpo y se desarrolla la enfermedad. Cuadro clínico: La salmonelosis es una enfermedad febril, el paciente inicia con un cuadro de dolor impreciso en la fosa iliaca derecha, y después de algunos días con fiebre alta, a manera de picos febriles y con un importante ataque al estado general. La salmonelosis sin atención adecuada dura de quince días a tres semanas, generalmente, en el paciente bien nutrido, puede curarse espontáneamente; sin embargo, después de desarrollarse en el intestino se disemina por todo el cuerpo y es capaz de producir múltiples complicaciones y la muerte. Complicaciones: hemorragia digestiva, perforación del intestino delgado o del ciego, hepatitis salmonelósica, pericarditis, neumonitis, colecistitis, roséola, meningitis. Diagnóstico: antecedentes de epidemia, cuadro febril severo sin elevación de la frecuencia del pulso (disociación fiebre-pulso), hemorragia digestiva con sangre fresca y digerida, cuadro de abdomen agudo (perforación intestinal), leucopenia, aislamiento del germen en materia fecal, sangre y/o médula ósea. Por último, las reacciones febriles en los casos de salmonelosis y otras infecciones intestinales no tienen ningún valor diagnóstico.

Diarrea aguda

Podemos definirla como el cambio en el hábito intestinal *normal* de una persona, con aumento en el número de evacuaciones diarias, disminución en la consistencia de las heces o ambos. El peso de las evacuaciones debe ser mayor de 200 gr. al día.

Clasificación o tipos de diarrea desde la fisiopatología

Son cuatro los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan diarrea. (osmótica, secretora, exudativa y por trastornos de la motilidad). (Riverón Corteguera, Raúl L. 1999).

Diarreas osmóticas

Se debe a un aumento de solutos dentro de la luz intestinal, los cuales no se absorben, con frecuencia estos solutos son ingeridos o la mucosa inflamada no absorbe adecuadamente. Entre las diarreas de este tipo, la más común es la que se debe a deficiencia de lactasa (muy frecuente en nuestro medio), también es la que producen muchos laxantes osmóticos. Este tipo de diarrea cede al quitar el alimento o sustancia dañina o con el ayuno.

Diarrea secretora

Se debe a que hay un aumento de la secreción intestinal de líquidos y electrolitos o están inhibidos los mecanismos de absorción. Este tipo de diarreas, no ceden con el ayuno. En ellas esta alterado el equilibrio entre aniones y cationes, es un tipo de diarrea frecuente.

Factores endógenos: hormonas (VIP), serotoninas, interleucinas, sustancias detergentes como ácidos biliares, ácidos grasos.

Factores exógenos: endotoxinas bacterianas como la del cólera, algunos laxantes irritantes.

Diarrea por procesos exudativos

En este tipo de diarreas, la salida por exudación de proteínas, sangre, pus, de áreas inflamadas, ulceradas o infiltradas aumentan el volumen de la materia fecal y producen diarrea. Estas diarreas se producen en enfermedades inflamatorias: colitis ulcerosa crónica inespecífica, enfermedad de Crohn, amibiasis aguda, adenoma velloso, enteritis aguda. Se trata de un proceso inflamatorio de la mucosa intestinal, es muy común y debe manejarlo el médico de *atención primaria de salud* (APS). Se pueden involucrar varios de los mecanismos fisiopatológicos.

Enteritis aguda: alimentos y bebidas, bebidas alcohólicas, alimentos en descomposición, trasgresiones dietéticas, infecciones por bacterias (Vibrio cholerae, Shigella, salmonela, estreptococo, Escherichia coli, Campliobacter jejuni), parásitos (Amiba histolytica, Giardia lamblia, Strongyloides), virus (Rotavirus, Echovirus, Coxakie, Poliovirus y Hepatitis A, VIH), hongos, drogas y agentes químicos.

El cuadro clínico depende de la causa de la enfermedad, va desde unas cuantas evacuaciones sueltas que se autolimitan, hasta la diarrea muy grave, con deshidratación desequilibrio electrolítico, choque, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Entre los síntomas que usualmente acompañan a este cuadro se incluyen: evacuaciones pastosas o liquidas, ardor y tenesmo rectales, náuseas y vómitos, fiebre, dolor de tipo espasmódico.

Diagnóstico: en la enteritis aguda, la clínica es muy importante, se debe investigar la presencia de cuadros similares en el núcleo familiar o laboral, es importante conocer la posibilidad de epidemias y se debe de investigar el antecedente de algún alimento, medicamento o sustancia, potencialmente dañina.

Diarrea crónica

Como su nombre lo indica, se trata de un cuadro de evolución larga, mayor de 30 días, que a veces se prolonga por meses e inclusive por varios años.

Etiología: la diarrea crónica tiene múltiples causas entre las más importantes tenemos (síndrome de absorción intestinal deficiente, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa crónica inespecífica, enfermedad de Crohn, colitis colagenosa, colitis microscópica, infecciones crónicas, síndrome de Intestino Corto, antecedentes de gastrectomía o pancreatectomía, tumores de colon, adenoma velloso, diarrea posvagotomía, síndrome de intestino irritable, toma de medicamentos, hipertiroidismo, diabetes mellitus, tumores productores de hormonas como: VIP, glucagonoma, insulinoma, gastrinoma, insuficiencia suprarrenal, infiltración de la mucosa por amiloidosis, linfomas intestinales, esclerosis sistémica, alergia a alimentos)

En los cuadros de diarrea crónica, el estudio y el manejo de los pacientes corresponde al especialista, ya que su diagnóstico es difícil y el tratamiento aún más. En lo referente al síndrome de absorción intestinal deficiente este se presenta como un defecto de la absorción de los nutrientes, en especial de las grasas, lo que condiciona diarrea y esteatorrea, en este síndrome se encuentra varias causas de las mencionadas.

Pancreatitis

Pancreatitis aguda

En 1992 se llegó a consensos en el Simposio de Atlanta con la definición de que es un proceso inflamatorio agudo del páncreas con compromiso variable de otros tejidos regionales o sistemas orgánicos distantes.

Epidemiología

En general a nivel global la incidencia máxima esta entre los 40 y 60 años, en relación con el predominio por sexo no es muy marcado; sin embargo, en las mujeres es más frecuente por Litiasis biliar y en hombres por alcoholismo.

Etiología

En lo referente a los cálculos biliares (barro biliar y microlitiasis), generalmente, se produce por impactación temporal en la ampolla de Vater, los cálculos con mayor riesgo son los menores de cinco milímetros y además tiene un alto riesgo de recidiva si no se resuelve permanentemente, con la presencia de barro o microlitiasis se recomienda tratamiento quirúrgico. En relación con el consumo de alcohol la aparición de pancreatitis es indiferente con el consumo continuado o una sola ingestión. Se genera un efecto tóxico directo con alteraciones del esfínter de Oddi, aumento de la permeabilidad del conducto biliar; además, también se presentan tumores de la confluencia biliopancreática, adenocarcinoma de cabeza de páncreas, divertículos periampulares, hipertrigliceridemia (500–1000 mg/dL), hipercalcemia, activación tripsinógeno/depósito del calcio, hiperparatiroidismo, metástasis óseas, fármacos, por reacción alérgica o toxicidad directa (indistinguible, buen pronóstico), infecciones y toxinas, virus (parotiditis), bacterias (legionella), hongos (aspergillus), parásitos (toxoplasma), causas controvertidas (páncreas divisum, fracaso de la fusión ventral/dorsal, Hiperpresión por papila menor, disfunción del esfínter de

Oddi, pancreatitis hereditaria), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), traumatismo abdominal.

Anatomía patológica

La pancreatitis aguda edematosa o intersticial se presenta en el 80% de los casos. Es la más frecuente y tiene buen pronóstico. Macroscópicamente el páncreas se ve tumefacto y brillante, microscópicamente hay congestión vascular, edema e infiltración de polimorfonucleares.

La pancreatitis aguda necrohemorrágica se presenta en el 20% de los casos. Tiene mayor gravedad, con una mortalidad entre el 2 y 10%, microscópicamente presenta áreas hemorrágicas y necróticas, presenta placas de necrosis grasa peripancreática.

Patogenia y Fisiopatología

En esta enfermedad fracasan los mecanismos protectores:

1. Síntesis de enzimas en forma de cimógenos inactivos
2. Compartimentalización celular
3. Sistema inhibidor de las proteasas
    - Actividad proteasa
    - Actividad antiproteasa

    Agentes etiológicos
    - Liberación de tripsina activa
    - Activación de proenzimas
    - Mediadores inflamatorios
        - *Elastasa leucocitaria*
        - *Fosfolipasa A*
        - *Radicales libres*

        Amplificación de la respuesta

"…En condiciones normales las enzimas pancreáticas son activadas en la luz duodenal; existen varios mecanismos que protegen de la activación enzimática

en el páncreas evitando su activación dentro del páncreas ocasionando pancreatitis; estos mecanismos son:
Las enzimas se almacenan en forma de gránulos de zimógeno
Las enzimas se secretan en forma inactiva
La enzima que activa los zimógenos se encuentra fuera del páncreas (Enteroquinasa duodenal)
Las células acinares producen inhibidores de tripsina como la serina proteasa inhibidor Kazal tipo 1 (SPINK1)
El gradiente de presión favorece el flujo de jugo pancreático hacia el duodeno
Las bajas concentraciones de calcio ionizado intracelular.
Activación de enzimas pancreáticas
Estudios experimentales han encontrado que el bloqueo de la secreción enzimática y la activación del tripsinógeno y otros cimógenos son eventos que se encuentran en forma temprana hasta 10 minutos de iniciada la pancreatitis, lo cual sugiere fuertemente que este es el evento inicial y no resultado de ésta. Además de la activación de los zimógenos, se requiere que éstos permanezcan dentro de las células acinares después de ser activados para iniciar el daño celular.
Se han planteado varias teorías para la activación intraacinar de cimógenos:
Hipótesis de colocalización: plantea que el evento inicial es el bloqueo de la excreción de los zimógenos. Debido a que la síntesis es continua al bloquearse su excreción hay una acumulación progresiva de zimógenos que finalmente trae como consecuencia la aproximación y la fusión entre los gránulos de cimógeno y las enzimas lisosomales en un proceso denominado colocalización, esto conduce a que las enzimas lisosomales como la catepsina B activen los zimógenos a tripsina (3, 4). Esta enzima inicia el daño acinar pancreático. La retención de los gránulos de zimógeno posiblemente se debe a una alteración en la red de filamentos de actina que facilitan las funciones de secreción. Otra hipótesis plantea que la inhibición de la secreción se debe a una alteración de los procesos de secreción relacionada con proteínas denominadas SNARE localizadas en la membrana celular (3).
Otras hipótesis diferentes a la colocalización de los zimógenos incluyen la activación de éstos por los polimorfonucleares neutrófilos y otra también ha planteado que la elevación del calcio intracelular es el evento inicial en la activación de los zimógenos. En la actualidad existe evidencia de que el aumento del calcio intracelular es necesario, pero no suficiente para activar el tripsinógeno e inducir pancreatitis..." (Lizarazo Rodríguez, Jorge Iván. 2008)

Clínica y diagnóstico

Inspección: aspecto de gravedad, ictericia.

Síntomas y exploración física: náuseas y vómitos, distensión abdominal, fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial, dolor en epigastrio, empastamiento, irritación peritoneal, equimosis en uno o ambos flancos (Signo de Grey-Turner), equimosis periumbilical (Signo de Cullen), tórax (disminución de murmullo vesicular en bases), datos de

laboratorio (leucocitosis, aumento del hematocrito, aumento de la glucosa, aumento de enzimas de colestasis y pancreáticas.

Amilasa: triple del valor normal, no es 100% sensible o específica, se sintetiza en el páncreas, glándulas salivales, intestino, trompas de Falopio, ovarios, pulmón, sirve de apoyo al diagnóstico más que para confirmarlo.

Lipasa: tiene más especificidad, permanece elevada un poco más de tiempo; sin embargo, esta enzima se eleva tres veces del valor normal 48 horas después del diagnóstico clínico.

Técnicas de imagen

- Rayos X simple de abdomen: puede estar normal, aparecer el signo radiológico del asa centinela o amputación del colon.
- Rayos X simple de tórax: puede aparecer derrame pleural o atelectasias laminares.
- Ecografía abdominal: puede aparecer colelitiasis, dilatación de vías biliares, ascitis, aumento del tamaño del páncreas con apariencia hipoecoica en el 25-35%. No es útil para valorar la gravedad.
- Ecoendoscopía: En general no sirve para la pancreatitis aguda, nos permite seleccionar pacientes con coledocolitiasis para CPRE.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: No está indicada, salvo para la extracción de coledocolitiasis en la pancreatitis aguda grave biliar con colangitis.
- Tomografía computarizada (TC): Indicaciones de la TC en la pancreatitis aguda, duda diagnóstica, estadificar la gravedad, determinar si existen complicaciones.
- TC helicoidal: Contraste oral/IV, Necrosis (48-72h.), Contraindicado en Insuficiencia renal con creatinina > 2 mg/dL, antecedentes de reacción alérgica grave, clasificación de la gravedad en 5 grados. (Balthazar et al. 1990)

- Resonancia Magnética (RM): Aporta esencialmente la misma información que la TC, el medio de contraste con Gadolinio es seguro en la insuficiencia renal, es menos accesible y más cara.

Hepatopatía grasa no alcohólica

En la cirrosis el hígado debe estar 70% dañado para mostrar síntomas. Es bueno porque el hígado es un órgano noble, pero malo porque la gente no se da cuenta de lo que padece. Cuando nos imaginamos cirrosis, pensamos que les da a los hombres y que son alcohólicos, porque históricamente, a quienes le daba cirrosis era a los borrachitos de la casa. Pero tenemos algo interesante, y es que se puede producir también cirrosis por hepatopatía grasa no alcohólica. De cada 10 pacientes con cirrosis, 6 son por consumo de alcohol, un 15% de esas son de origen infeccioso por virus, hepatitis C y otros; y un 10 por ciento son cirrosis grasas no alcohólicas.

La metabolización del alcohol está a cargo del hígado, así como todas las toxinas que ingresan al organismo, y si usted bebe un vaso de 150 ml de cerveza o de vino o un trago de whisky, veinte días después se encuentran vestigios del alcohol en la sangre, porque es difícil su metabolización. El paciente alcohólico, acumula lípidos en el hígado los cuales anulan la acción del hepatocito provocando su muerte y luego se fibrosa. Los hepatocitos que están alrededor suplen la función de las células muertas y trabajan el doble, de esta manera el paciente no muestra síntomas, sino que hasta cuando ya está destruido más del 70%, con esta realidad recién aparece clínicamente la insuficiencia hepática o cirrosis. Esto cuando se trata de alcohólicos. Pero hay otra patología que provoca enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA), que cada día es más frecuente; aunque siempre ha existido este tipo de la insuficiencia hepática o cirrosis.

- En 1836, Addison atribuye los cambios grasos en el hígado a la ingesta exagerada de alcohol.
- En 1849, Rokitansky: señala posible evolución del hígado graso a la cirrosis hepática.

- En 1902, Gilbert y Lereboullet: individualizan la esteatosis hepática del etílico.
- En 1919, Gilbert y Surmont: primera monografía que aborda el estudio fisiopatológico de la esteatosis.
- En 1935, Kalk: introducción de la biopsia hepática dirigida y desarrollo de la laparoscopia.
- En 1939, Iversen, Roholm y Krarup: sistematización de la punción-biopsia del hígado.
- En 1962, Thaler: describe la hepatitis del hígado graso.
- En 1979, Adler: hígado graso, hepatitis y cirrosis en pacientes obesos.
- En 1980, Ludwig: describe la esteatohepatitis no alcohólica.
- En 1999, Matteoni: clasificación histológica del hígado graso no alcohólico. Brunt: Gradación histológica y estadio del EHNA.
- En 2000, diversos autores: Enfermedad del hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico.

La esteatosis hepática es acumulación de lípidos, principalmente, triglicéridos, que exceden el 5% del peso del hígado. Cuando recién tiene el 5% es el grado 1, si excede el 20% es grado 2, y si excede el 30% grado 3. Ecográficamente podemos guiarnos, si tienen la misma densidad el hígado y el riñón es normal, si está un poco más denso decimos grado 1, un poco más denso aun grado 2, y mucho más denso grado 3. En ecógrafos sofisticados se hace un cálculo del porcentaje de lípidos y dan datos precisos. Entonces, la esteatosis hepática corresponde a la aparición de grasa visible en la célula hepática ya sea como lesión hepática importante *per se*, producida por el alcohol o por virus, o como expresión de un trastorno general del metabolismo hepático de la grasa o de una movilización excesiva de los lípidos almacenados, pacientes que tienen

dislipidemia. Mientras el hígado graso no pase del grado 2 todavía se puede curar, o sea evitar la cirrosis.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHNA), abarca el espectro que va desde esteatosis simple hasta cirrosis, es decir, abarca todo el proceso y tenemos:

1. Hígado graso. Grado 1, 2 o 3.
2. Esteatohepatitis. Histológicamente, Grado de actividad necroinflamatoria. Estadio: grado de fibrosis
3. Cirrosis hepática, enfermedad terminal.

Desde el 2003 tenemos definiciones precisas, con criterios claros y establecidos.

Hígado graso no alcohólico

Presencia de un incremento de la grasa en el hígado que no está asociada con la excesiva ingestión de alcohol. Incluye el amplio espectro del síndrome del hígado graso y no debe ser equivalente a la simple esteatosis, es decir, el paciente no era alcohólico, pero tenía acumulación de grasa en el hígado.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

Es un diagnóstico no invasivo del hígado graso, usualmente, por imágenes incluido con anormalidades enzimáticas hepáticas y que excluye otras entidades comunes. El diagnóstico está limitado por la ausencia de datos histológicos, pero es el más usado en estudios epidemiológicos. O sea, tenemos un paciente con sospechas, hacemos una ecografía para tener un diagnóstico de grado 1, 2, o 3, y complementamos con enzimas hepáticas que estarán alteradas, con eso hay esteatosis, o sea una enfermedad por hígado Grasso no alcohólico.

Esteatohepatitis no alcohólica

En este caso hemos hecho una biopsia, y no solamente un diagnóstico ecográfico, porque hay que ver la célula para determinar la

esteatohepatitis. Este término está reservado para formas histológicas más severas de hígado graso no alcohólico con daño grado 3 o 4 de la clasificación de Matteoni. Es decir, abalonamiento de hepatocitos y fibrosis. Permanece dudoso el término de los pacientes que tienen grasa e inflamación y no tienen grado 3 ni 4. Encontramos fibrosis por la muerte celular.

Esteatohepatitis metabólica

Estamos hablando de algo más complejo, en este caso el paciente es resistente a la insulina, ya está utilizando la grasa inadecuadamente. Es decir, 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. Con los pacientes debemos evaluar, previamente, los factores de riesgo para pedir los exámenes complementarios de laboratorio, esto es fisiopatología:

1. Resistencia insulínica (el más importante de todo)
   - *Obesidad (central en el abdomen y/o caderas)*
   - *Diabetes (situación irreversible)*
   - *Hipertrigliceridemia (trastorno en el transporte de los lípidos)*
   - *Hipertensión arterial sistémica*
2. Trastornos del metabolismo lipídico (no solo de triglicéridos, sino también de colesterol)
3. Nutrición parenteral total (Pacientes que por algún razón no podían ingerir alimentos por vía enteral y se les administra por la endovenosa)
4. Pérdida grave de peso
5. Fármacos (amiodarona, dilteazem, tamoxifeno, esteroides, tratamiento antirretroviral y otros

6. Higieno-dietéticos (frecuentemente se presenta un problema alimentario grave. Se consume mucha grasa animal e hidratos de carbono exageradamente.
   - *Ingestión abundante de carbohidratos* *96 %*
   - *Ingestión abundante de grasa animal* *93 %*
   - *No práctica de ejercicios físicos* *96%*
7. Actividad laboral
   - *Amas de casa* *46 %*
   - *Técnicos medio* *8%*
   - *Cocineros* *8%*
   - *Trabajadores de gastronomía* *4%*
   - *Oficinistas* *4%*
   - *Dirigentes* *4%*

La hepatopatía grasa no alcohólica (EHNA) es una enfermedad del hígado que se produce por el acúmulo excesivo de grasa dentro de las células del hígado. Esta lesión se diagnostica al observar al microscopio una pequeña muestra del hígado obtenida mediante una biopsia. Los individuos que tienen el hígado lesionado por beber mucho alcohol también tienen grasa en el hígado. Sin embargo, hay personas que tienen hígado graso y no beben alcohol o lo beben en cantidades muy pequeñas que dañan el hígado. Por tal razón para diferenciarlas a esta se le ha añadido "no alcohólica". Aunque la grasa es lo típico de esta enfermedad, en el hígado de algunos enfermos pueden verse también otras alteraciones como son la inflamación y las cicatrices. Por eso, según lo que se vea al microscopio se distinguen tres tipos de enfermos con EHNA. En el tipo 1 la lesión se llama "esteatosis simple", que significa que el enfermo sólo tiene grasa en el hígado. En el tipo 2 la lesión se llama "esteatohepatitis" que significa que además de grasa, se ha encontrado inflamación y a veces

cicatrices o sea fibrosis. En el tipo 3 la lesión se llama *cirrosis* y significa que el enfermo tiene el hígado con fibrosis rodeando a la poca grasa e inflamación que quedan. Conocer en un enfermo cuál de estos tres tipos de lesión tiene es importante, ya que su gravedad es diferente y el tratamiento está condicionado por ello. (Pérez Carreras, M., & Castellano Tortajada, G. 2005)

Sospecha clínica

- Asintomático entre el 20 y 27 %, con fatiga del 50 al 73%, molestias como dolor hepático, edema o prurito de un 25 al 48%.
- Los signos son hepatomegalia un 36%, proceso inflamatorio grave y sobrepeso en el 96%. Se debe investigar obesidad central en edad preescolar, aunque no todos empiezan a esta edad.

Exámenes de laboratorio

Las enzimas hepáticas como transaminasas y fosfatasa alcalina están normales, la bilirrubina y protrombina pueden estar aumentadas y la albumina disminuida.

Imagenología

La resonancia magnética es de mayor sensibilidad y especificidad, pero más costoso. La ecografía y el TAC son menos costosos y con menor sensibilidad y especificidad, pero sirven para informar. Actualmente la ecografía puede realizarse en un consultorio médico. El hígado y el riñón deben tener la misma densidad, si en la imagen está más blanco el hígado corresponde a un hígado graso.

El ultrasonido tiene una sensibilidad del 88%, una especificidad del 87%, los valores predictivos de las pruebas positivas son del 95% y los que dan negativo son del 73% (en pacientes obesos puede observarse falso positivo). La eficiencia diagnóstica final es del 88%.

Hepatopatía grasa no alcohólica de presentación endocrino-metabólica

Mal funcionamiento del páncreas, más de una glándula puede estar afectada (diabetes, hipotiroidismo, problemas ováricos e hiperlipidemia). En el diagnóstico primero se debe excluir alcoholismo, excluir otras causas de enfermedad hepática, hacer prueba para ver si ha tenido hepatitis B o C. La biopsia es el diagnóstico definitivo, se debe hacer una lectura histológica para observar presencia de grasa macrovesicular, necrosis, inflamación, cuerpos de Mallory. Sirve para ver si es benigna o no la enfermedad, si tiene hepatitis que lleve a una cirrosis y obtener un pronóstico.

Hipertensión portal

Hipertensión portal (HTP) en un porcentaje alto debuta con una hemorragia digestiva por varices esofagogástricas. Del 15 al 20 % de los pacientes cirróticos que sufren una hemorragia por varices esofagogástricas fallecen en las 6 semanas siguientes. La HTP se define como el síndrome clínico en el que se mantiene elevado el gradiente de presión existente en condiciones fisiológicas entre la vena porta y la vena cava inferior, cuyo valor normal es ~1-5 mm/Hg. El umbral del gradiente porto-cava (GPP) define clínicamente la significación de la hipertensión portal (HTP) y podemos decir que se forman las varices esofagogástricas con valores mayores de 10 mm/Hg y estas sangran con valores mayores de 12 mm/Hg. Esta información es importante por el objetivo terapéutico hemodinámico.

El hígado, morfofisiológicamente, tiene un doble soporte vascular que es la base para la generación de la HTP, la cual está dada por la relación dinámica entre la circulación hepática y la portosistémica, por tal razón se desarrollan colaterales portosistémicas (salvan el obstáculo del hígado enfermo, dilatación e hipertrofia de canales preexistentes, angiogénesis activa, sistemas anastomóticos; tales como:

- Remanente circulación fetal: vena umbilical (Porta-VCI)
- Pedículo portocava superior: vena coronaria y venas gástricas cortas (Ácigos-VCS)
- Pedículo portocava posterior (Sistema Retzius): venas retroperitoneales, venas renales (VCI)
- Pedículo portocava inferior: vena mesentérica inferior, plexo hemorroidal (VCI)
- Venas portas accesorias: vena de Sappey (Colaterales hepatópetas)

Fisiopatología de la HTP

Ley de Ohm: $\Delta P = Q \cdot R$

1. Aumento de la resistencia vascular
   - Factor iniciador de la HTP
   - Ley de Poiseuille: $R= (8 \cdot \mu \cdot L) / (\pi \cdot r^4)$
   - Resistencia vascular hepática: componente mecánico y componente activo (↓NO)
2. Vasodilatación esplácnica y aumento del flujo
   - Mantenimiento de la HTP
   - Vasodilatación arteriolar multifactorial (↑NO)
3. Circulación hiperdinámica. Hipervolemia
   - Respuesta humoral: SNS y SRAA

Etiología y clasificación de la HTP

Cualquier proceso que interfiera en el flujo sanguíneo del territorio venoso portal.

- Anatómica
  - Prehepática (Trombosis portal)
  - Intrahepática (Cirrosis viral)
  - Posthepática (Pericarditis constr.)
- Hemodinámica
  - Presinusoidal (Fibrosis hepática)
  - Sinusoidal (Cirrosis OH)
  - Postsinusoidal (Sd Budd-Chiari)

Analítica

- Plaquetopenia, disminución de la actividad protrombina, estadio Child-Pugh
- Técnicas complementarias
  - Cateterismo de las venas suprahepáticas
  - Ecografía convencional y Doppler
  - Endoscopia Digestiva Alta
  - Otras: Elastografía

- Cápsula endoscópica
- Índice Plaquetas/Diámetro bazo

- Cateterismo de las venas suprahepáticas
- Estudio hemodinámico hepático
- Procedimiento esencial para evaluar la presencia y gravedad de la HTP
- Ecografía. Estudio doppler. Signos ecográficos de HTP
  - Esplenomegalia mayor de 13 cm
  - Ascitis
  - Diámetro portal mayor o igual de 13 mm
  - Volumen del flujo portal mayor de 10-12 cm/s
- Endoscopia digestiva
  - Varices esofágicas
  - Varices gástricas
  - Hemorragia digestiva alta por varices esofágicas

Relevancia clínica: el 50-60% de los pacientes presentan varices esofágicas (VE) al diagnóstico de la enfermedad hepática descompensada.

- El 85% desarrollarán VE, incidencia esperada de 8%/año
- En los siguientes 2 años, un 25% de los pacientes con VE sufren un episodio de hemorragia.
- Mortalidad de cada episodio de sangrado (6 semanas) ≈ 15-20%.
- La mortalidad inmediata por sangrado incoercible es de 5-8%.
- Riesgo de recidiva del 60-70%, fundamentalmente en los 6 primeros meses.

Las VE se rompen cuando la tensión ejercida sobre su pared es excesiva y sobrepasa un valor umbral.

Ley de Laplace-Frank: Tensión = Presión transmural · radio/grosor

El aspecto endoscópico de las VE, la situación clínica del enfermo y el GPP condicionan el riesgo relativo del sangrado.

1. Tamaño de la VE, el más importante.
2. Signos rojos en su pared.
3. Grado funcional de Child-Pugh.
4. GPP mayor de 12 mm/Hg. Umbral de rotura. Condición necesaria, pero no suficiente.

Factores pronósticos

En la hemorragia digestiva alta (HDA) por VE es de mal pronóstico: persistencia del sangrado, recidiva precoz, mortalidad. También desmejoran el pronóstico: sangrado activo en la HDA, tamaño de las VE, hemorragia digestiva alta por VG, Child-Pugh, carcinoma hepatocelular (CHC), fallo renal, etilismo activo, GPP mayor de 20 mm/Hg, infección bacteriana.

Abordaje inicial de HDA por varices

- Historia clínica compatible
- Endoscopia digestiva alta precoz
  - Sangrado activo de VE
  - Estigmas de sangrado reciente sobre ve
  - Sangre roja sin otra lesión
- Tratamiento racional
  - Tratamiento episodio agudo en HDA por VE. Terapéutica endoscópica
    - *Tratamiento local: obliteración de la varice*
    - *Asociado a fármacos vasoactivos (TER/SMT)*
  - Tratamiento episodio agudo en HDA por VE. Taponamiento esofágico

- *Compresión de las varices con Sengstaken-Blakemore o Linton-Nachlas*
- *Control transitorio del sangrado: Tratamiento de rescate*

Cirrosis hepática

Es una insuficiencia hepatocelular crónica y difusa con cambios celulares parciales, progresivos y de largo tiempo que tiene la característica de tener dos procesos al mismo tiempo: la regeneración celular y la fibrosis del parénquima; además, se puede producir por problemas metabólicos y aparecen nódulo de regeneración y fibrosis por un trastorno en la arquitectura hepática que conllevan a un cáncer o adenocarcinoma.

La cirrosis hepática se define por 3 características:

- Puentes fibrosos septales; comunicaciones entre porta y venas hepáticas.
- Nódulos parenquimatosos de fibrosis y proliferación celular menores de 3 mm (micronódulos) o mayores de 3 mm (macronódulos).
- Alteración morfología del hígado.

La cirrosis hepática, tiene varias causas, entre las más comunes son el consumo de alcohol, hepatitis crónica, enfermedad biliar crónica y la hemocromatosis. Se puede clasificar conforme a su etiología, de acuerdo con sus procesos patológicos primarios; lo cual, conceptualmente, definiría la exactitud de la cirrosis hepática.

Una de las características del hígado en el cuerpo humano es su magnífica capacidad para adaptarse y de la regeneración hapatocitaria activa. Durante la cirrosis la regeneración celular es activa, pero la gran cantidad de colágeno que actualmente se conoce no es producto de los fibroblastos, sino de las células estrelladas, adipocitos hepáticos o células de Ito (células estrelladas hepáticas). Se encuentran en los espacios perisinusoidales de Disse, normalmente almacenan vitamina A y lípidos, pero en la cirrosis se adaptan como miofibroblásticas, entonces capaces de producir colágeno y sustancias proinflamatorias, las cuales juegan un papel

importante para retener esas células regeneradas en nódulos, característico de la fibrosis hepática y darle un aspecto macroscópico deforme al hígado.

La consecuencia puede ser una hipertensión portal por una insuficiencia hepatocelular que lleva a un trastorno metabólico que ocasiona mortalidad o un hepatocarcinoma. Es importante recordar que en las etapas finales la esteatosis desaparece.

La clasificación de la cirrosis hepática la podemos hacer desde su etiología, anatomía Patológica y lo funcional. Etiología: alcohol (30-50 %), virus C (35 %), virus B, D (10 %), cirrosis Biliar Primaria, Colangitis Esclerosante Primaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina (AAT), autoinmune, Budd-Chiari, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática de origen indeterminada o criptogénica (< 10 %). Desde la anatomía Patológica se clasifica en: micronodular, macronodular o mixta. Por último, la clasificación funcional: Child-Pugh y Meld. Las consecuencias de la cirrosis hepática son: hipertensión portal, Insuficiencia hepatocelular y hepatocarcinoma.

La formación de la hipertensión portal basada en la teoría de la vasodilatación es de la siguiente manera: la cirrosis genera HTP, como respuesta de protección se produce Vasodilatación esplácnica lo cual provoca hipovolemia lo cual activa la producción de hormonas del SNS, SRAA y ADH y esto produce vasoconstricción Periférica, retención de Na y H_20, esto provoca resistencia vascular periférica e incremento del gasto cardiaco, ascitis, refractariedad, síndrome hepatorrenal. Por otro lado, la HTP generó: varices EG, hemorragia digestiva, esplenomegalia e hiperesplenismo. Por último, todo se puede complicar con la producción de encefalopatía.

El diagnóstico de la cirrosis hepática se hace con criterios anatómicos: biopsia hepática, laparoscopia, laparotomía, ecografía, TC, RM, gastroscopia. Con criterios clínico-analíticos: signos (piel fina, menos

tejido adiposo, masa muscular, arañas vasculares (spiders), telangiectasias, eritema palmar, ictericia, lesiones por rascado, púrpura, hematomas, leuconiquia; abdomen: semiología de ascitis, estrías, edema de pared, circulación colateral, hernia umbilical, hipertrofia parotídea, contractura Dupuytren, dedos en palillo de tambor, ginecomastia, edemas periféricos, osteoartropatía (colestasis); laboratorio: citopenias, coagulopatía, hipergammaglobulinemia, albúmina, bilirrubina, iones, AST/ALT, GGT/FA y alteraciones específicas según etiología.

Exploración física

- Matidez cambiante y en flancos.
- Timpanismo central.
- signo oleada ascítica.
- elevación diafragma.
- Edema pared.
- "vientre en batracio".
- Grados 1 (< 3 l), 2 (3-6 l), 3 (>10 l).
- Edemas periféricos: grado 1 (debajo rodillas), 2 (hasta rodillas), 3 (hasta raíz de miembros, escroto).
- Estigmas de hepatopatía crónica, desnutrición, hernia umbilical, circulación colateral.
- Descartar hepatocarcinoma (20 %), trombosis portal y atrofia hepática.
- Descartar infección y diagnóstico diferencial (paracentesis diagnóstica).
- Ascitis (Acúmulo de líquido en cavidad peritoneal).

Complicación del cirrótico grave, muy frecuente y precoz

- 75 % de los cirróticos ingresados
- 40 % supervivencia en 2 años

- Precede complicaciones como Ascitis Refractaria, PBE y SHR

Técnicas de imagen

- Ecografía abdominal (contorno nodular, ecoestructura hepática, esplenomegalia y circulación colateral, signos de hipertensión portal, estudio doppler y contraste)
- Despistaje CHC
- Endoscopia digestiva alta (varices esofagogástricas y gastropatía, biopsia hepática con fibroscan
- TAC, RMN
- Estudio vascular y del CHC

Historia natural de la cirrosis hepática

- Supervivencia a los 5 años:
  - Compensada: 90%
  - Descompensada: < 20%
- Probabilidad de descompensación:
  - A 1 año: 10%
  - A 5 años: 40%
  - A 10 años: 60%
- Factor de Riesgo
  - Atrofia hepática
  - Malnutrición
  - Ascitis refractaria
  - Disfunción renal
  - Encefalopatía hepática recurrente
  - Hepatopatía crónica
  - Cirrosis compensada

Complicaciones

- Ictericia, hemorragia varicosa, ascitis, disfunción renal, encefalopatía, infecciones, hepatocarcinoma.

Factores precipitantes

- Ingestión de alcohol, reactivación de una hepatitis crónica (virus), procesos infecciosos, hemorragia digestiva, fármacos, cirugía y anestesia, hepatocarcinoma, otros.

Indicadores de mal pronóstico

- Atrofia hepática, malnutrición, ascitis refractaria, disfunción renal, encefalopatía hepática recurrente.

Tratamiento de la cirrosis hepática

- Medidas generales.
  - Tratamiento etiológico (virus C, Virus B, CBP, CEP, autoinmune); nutrición: dieta, no alcohol, vacunación hepatitis; evitar AINES, sedantes y fármacos hepatotóxicos.
  - Tratamiento correcto de las descompensaciones (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva).
  - Trasplante hepático.

Capítulo genitourinario

Enfermedad renal

En este capítulo vamos a tratar lo relacionado con las afección que provocan que los riñones comprometan su capacidad de eliminar los desechos del metabolismo y de esta manera se mantenga el equilibrio hidroelectrolítico de los fluidos corporales y como consecuencia la proporción justa del estado acido-básico. La enfermedad renal puede clasificarse de acuerdo con la lesión o naturaleza de los factores que la provocan. Por ejemplo, la enfermedad glomerular se clasifica de acuerdo con la presentación clínica en trastornos nefróticos y nefríticos. A continuación, vamos a describir la fisiopatología que las diferencia:

Trastornos nefróticos

Proteinuria intensa sin reacción inflamatoria celular evidente, con depósitos de complejos inmunitarios dentro o bajo las células epiteliales.

Trastornos nefríticos

Grados visibles de proteinuria con eritrocitos y leucocitos en la orina, con depósitos de complejos inmunitarios subendotelial o en la membrana basal glomerular o en el mesangio.

Ciertas regiones del riñón son susceptibles a diferentes tipos de lesiones:

1. La médula renal constituye un ambiente de baja tensión de O_2, lo que la predispone a lesión isquémica.
2. El glomérulo constituye el filtro inicial en el ingreso de la sangre al riñón y también es un sitio relacionado con el depósito del complejo inmunitario y la fijación del complemento.
3. Los factores hemodinámicos reguladores del flujo sanguíneo tienen efectos profundos sobre el riñón debido a que la velocidad de filtración glomerular (VFG) depende del flujo sanguíneo y debido a la susceptibilidad del riñón a la lesión hipóxica.

La manifestación más importante de la enfermedad renal es la insuficiencia renal y esta puede ser aguda o crónica. Podemos decir que se produce cuando los riñones no son capaces de eliminar los productos finales del metabolismo presentes en la sangre y de regular el equilibrio hidroelectrolítico y el estado ácido-base de los líquidos extracelulares. La causa subyacente puede ser una nefropatía, una enfermedad sistémica o trastornos urológicos de origen no renal.

La insuficiencia renal aguda comienza en forma abrupta y a menudo es reversible si se detecta precozmente y se trata de manera apropiada; y la insuficiencia renal crónica es el resultado final de la lesión irreparable de los riñones y se desarrolla con lentitud, por lo general durante varios años.

Insuficiencia renal aguda (IRA)

La insuficiencia renal aguda representa una disminución rápida del funcionamiento del riñón suficiente para aumentar los niveles sanguíneos de desechos nitrogenados y para alterar el equilibrio hidroelectrolítico; y puede ser causada por enfermedades que producen la suspensión aguda de la función renal. Como, por ejemplo: una reducción del flujo sanguíneo renal (insuficiencia prerrenal), trastornos que comprometen las estructuras renales (insuficiencia intrínseca o intrarrenal) o trastornos que interfieren en la eliminación de la orina producida en los riñones (insuficiencia posrrenal). Aunque produce la acumulación de productos que en condiciones normales son eliminados por los riñones, es un proceso reversible si se pueden corregir los factores desencadenantes.

Se genera por un grupo heterogéneo de trastornos, los cuales tienen en común el rápido deterioro de la función renal que provocan la acumulación en la sangre de los desechos nitrogenados que normalmente podrían excretarse por la orina. El paciente presenta incrementos rápidos del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica, a menudo se observa oliguria, pero no siempre. En relación con la etiología tenemos:

Causas prerrenales

- Pacientes que dependen de la vasodilatación mediada por prostaglandinas para conservar la perfusión renal pueden desarrollar insuficiencia renal con la ingestión de antiinflamatorios no esteroideo.
- Pacientes con hipoperfusión renal que dependen de la vasoconstricción de la arteriola renal eferente mediada por angiotensina II para conservar la presión de perfusión renal, pueden desarrollar insuficiencia renal aguda después de ingerir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Verdadera depleción de volumen (pérdidas GI, renales, por sudor o hemorragia): insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, hipotensión arterial sistémica, consumo de antiinflamatorios no esteroideo, estenosis bilateral de la arteria renal (en particular después de la terapéutica con un IECA).

Causas intrarrenales

Se pueden dividir en inflamatorias y necrosis tubular aguda:

- Entre las causas intrarrenales llaman la atención los efectos tóxicos de los antibióticos aminoglucósidos y la rabdomiólisis.
- La sepsis constituye una de las causas más frecuentes de la insuficiencia renal aguda, involucra combinación de factores prerrenales e intrarrenales.
- Enfermedad vascular
  - Agudas
    - *Vasculitis*
    - *Hipertensión maligna*
    - *Esclerodermia*
    - *Enfermedad tromboembólica*

- Crónicas
  - *Nefroesclerosis*
  - *Enfermedad glomerular*
  - *Glomerulonefritis*
  - *Síndrome nefrótico*
- Enfermedad tubular
  - Agudas
    - *Necrosis tubular aguda*
    - *Mieloma múltiple*
    - *Hipercalcemia*
    - *Neuropatía por ácido úrico*
  - Crónicas
    - *Enfermedad del riñón poliquístico*
    - *Riñón medular en esponja*
- Enfermedad intersticial
  - Agudas
    - *Pielonefritis*
    - *Nefritis intersticial (por lo general inducida por fármacos)*
  - Crónicas
    - *Pielonefritis (causada principalmente por reflujo vesicoureteral)*
    - *Abuso de analgésicos*

Causas postrrenales

- Las causas postrrenales corresponden a las que resultan en la obstrucción de las vías urinarias, como los cálculos renales.

Patología y patogénesis

Cualquiera que sea el origen de todas las variantes de la insuficiencia renal aguda, si no se trata causa necrosis tubular aguda iniciada por el

desprendimiento de las células que forman el túbulo renal. La insuficiencia renal aguda puede ser irreversible o reversible según la oportunidad de la intervención entre el inicio de la lesión y la necrosis tubular aguda final, ya sea mediante la prevención de esta o la recuperación una vez que se presenta. Se han propuesto teorías que favorecen una base tubular o vascular del desarrollo de la necrosis tubular aguda:

- Según la teoría tubular, la oclusión de la luz tubular con detritus celulares forma un cilindro que incrementa la presión intratubular lo suficiente para interrumpir la presión de perfusión y disminuir o suprimir la presión neta de filtración.
- La teoría vascular propone que la disminución en la presión de perfusión renal como consecuencia de la combinación de una vasoconstricción arteriolar aferente y una vasodilatación arteriolar eferente, disminuye la presión de perfusión glomerular y, por lo tanto, la filtración glomerular.

Estudios sugieren que una consecuencia de la hipoxia consiste en el desorden de la adhesión entre las células epiteliales del túbulo renal, lo que provoca exfoliación de estas células y su adhesión subsecuente a otras células del túbulo; y todo contribuye a la obstrucción tubular. La lesión renal, sea debida a la oclusión tubular o hipoperfusión vascular, se potencia con el estado hipóxico de la médula renal, lo cual incrementa el riesgo de isquemia.

Estudios implican a citocinas y a péptidos endógenos como las endotelinas, así como a la regulación de la producción de ambos, como posibles explicaciones de que algunos pacientes objeto de la misma agresión tóxica desarrollen insuficiencia renal aguda, en tanto que otros no lo hacen; y de que algunos con insuficiencia renal aguda se recuperen en tanto que otros no lo logran.

Parece que estos productos junto con el complemento activado y los neutrófilos incrementan la vasoconstricción en la médula renal ya de por sí isquémica, y de esta manera pueden exacerbar el grado de lesión hipóxica que acontece en la insuficiencia renal aguda.

Manifestaciones de la función renal modificada

- Corresponden a los efectos sobre la excreción de urea y la conservación de los equilibrios del Na, K, agua y ácido-base.
- La falla en la excreción de urea se manifiesta por un incremento progresivo del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica, se conoce con el nombre de uremia.

La uremia es un síndrome clínico con cefalea, vómito, disnea, insomnio y delirio que evolucionan a convulsiones y coma debido a la acumulación de una o más toxinas desconocidas. Sin mecanismos de depuración renal, excesivo consumo de Na, K, agua o ácidos provocan anormalidades electrolíticas, del volumen y ácido-base letales para el paciente.

Trastornos	Ejemplos
Hipovolemia	Pérdida de volumen por la piel, tracto gastrointestinal o riñón. Hemorragia. Secuestro extracelular de líquido (quemaduras, pancreatitis, peritonitis)
Insuficiencia Cardiovascular	Deterioro del gasto cardiaco (infarto, taponamiento). Secuestro vascular (anafilaxia, sepsis, fármacos)
Obstrucción extrarrenal	Oclusión uretral: neoplasias vesicales, pélvicas, prostáticas o retroperitoneales. Accidente quirúrgico. Medicación. Cálculos. Pus, coágulos sanguíneos
Obstrucción intrarrenal	Cristales (ácido úrico, ácido oxálico, sulfonamidas, metotrexato)
Rotura vesical	Trauma
Enfermedades Vasculares	Vasculitis. Hipertensión maligna. Púrpura trombocitopénica trombótica. Esclerodermia. Oclusión arterial o venosa
Glomerulonefritis	Enfermedad por complejo inmunitario. Enfermedad anti-MBG
Nefritis intersticial	Fármacos. Hipercalcemia. Infecciones. Idiopática
Postisquémico	Todos los padecimientos mencionados antes bajo Hipovolemia e insuficiencia cardiovascular
Inducido por pigmento	Hemólisis (reacción transfusional, paludismo). Rabdomiólisis (trauma, enfermedades musculares, coma, golpe de calor, ejercicio intenso, depleción de potasio o fosfato).
Inducido por tóxicos	Antibióticos. Material de contraste. Anestésicos. Metales pesados. Solventes orgánicos.
Relacionados por embarazo	Aborto séptico. Hemorragia uterina. Eclampsia.

Agentes y eventos que aminoran o exacerban la hipoxia en la medula renal

Efecto aminorante

1. Disminución del transporte tubular
2. Disminución de la velocidad de filtración glomerular
3. Prostaglandina E2
4. Adenosina
5. Bradicinina
6. Óxido nítrico

Efecto exacerbante

1. Antibióticos poliénicos (anfotericina B)
2. Hipertrofia renal
3. Antiinflamatorios no esteroideo
4. Angiotensina II
5. Calcio
6. Mioglobina
7. Medios de contraste radiológico

Manifestaciones clínicas

Síntomas iniciales característicos consisten en:

- Fatiga y malestar
- Disnea
- Ortopnea
- Estertores
- Tercer ruido cardiaco (S^3)
- Edema periférico
- Estado mental alterado

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal aguda dependen de las causas, pero también de la etapa en la historia natural de la enfermedad en la cual el paciente procura atención médica.

Los pacientes con hipoperfusión renal desarrollan primero azoemia prerrenal, una consecuencia fisiológica directa de la menor VFG. Con el tratamiento adecuado es posible mejorar típicamente la perfusión renal, revertir rápidamente la azoemia prerrenal y evitar el desarrollo de la necrosis tubular renal.

Insuficiencia renal crónica (IRC)

Los pacientes con IRC y uremia presentan una variedad de síntomas, signos y alteraciones de laboratorio adicional a la observada en pacientes con IRA, lo que nos indica evolución larga y progresiva del deterioro renal y efectos en otros tejidos.

Etiología

Causas de insuficiencia renal crónica de mayor a menor frecuencia

- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Glomerulonefritis
- Enfermedad renal poliquística
- Obstrucción
- Infección

Patogénesis

Desarrollo de la IRC: la pérdida de las nefronas es irreversible cuando alcanza (50%), lo que significa que una menor cantidad de nefronas cumplen una mayor carga e hiperfiltración funcional, lo que se manifiesta como un aumento en la presión de filtración glomerular compensadora que a su vez predispone a la fibrosis y cicatrización (esclerosis glomerular). El incremento de la velocidad en la pérdida y destrucción de las nefronas acelera la progresión a la *uremia* generando signos y síntomas complejos cuando la función renal residual es inadecuada.

Con VFG aumentado queda el 20% del total de capacidad renal inicial, cierto grado de azoemia con el incremento de la concentración

sanguínea de los productos normalmente excretados por los riñones pudiendo permanecer asintomáticos por largo tiempo debido a que logran un nuevo estado basal en el cual las concentraciones sanguíneas de estos productos no son lo bastante grandes como para producir intoxicación abierta, aun cuando se está evolucionando a IRC en etapa terminal acelerada por hiperfiltración.

Además, debido a la VFG aumentada, hay poca reserva funcional que lleva a la uremia con cualquier estrés adicional (infección, obstrucción, deshidratación o fármacos nefrotóxicos), o con cualquier estado catabólico acompañado por incremento en el intercambio de productos nitrogenados y disminución en la VFG.

La patogénesis de la insuficiencia renal crónica deriva en parte de la combinación de los efectos tóxicos de la retención de los productos normalmente excretados por los riñones, productos normales como las hormonas presentes en mayores cantidades y la pérdida de los productos normales del riñón; adicionalmente, insuficiencia excretora también causa alteraciones de los líquidos con incrementos del sodio y agua intracelulares, y disminución en el potasio intracelular. La uremia tiene varios efectos sobre el metabolismo, que incluyen: disminución en la temperatura basal y disminución en la actividad de la lipoproteínlipasa con aceleración de la aterosclerosis.

Presentación clínica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica y uremia muestran una variedad de síntomas, signos y anormalidades de laboratorio adicional a la observada en la insuficiencia renal aguda. Refleja la naturaleza de la evolución larga y progresiva del deterioro renal y los efectos de este sobre muchos tipos de tejidos. La osteodistrofia, neuropatía, riñones pequeños bilaterales demostrados en la radiografía o el ultrasonido abdominales, y anemia constituyen hallazgos iniciales sugerentes de una evolución crónica

en un paciente recientemente diagnosticado con insuficiencia renal, basado éste en aumento del BUN y creatinina sérica.

Anormalidades clínicas en la uremia. - Líquidos y electrólitos (expansión y contracción de volumen, hipernatremia e hiponatremia, hiperpotasemia e hipopotasemia, hipocalcemia, acidosis metabólica), huesos y minerales (osteodistrofia renal, osteomalacia), metabólicas (intolerancia a carbohidratos, hipotermia, hipertrigliceridemia, desnutrición proteínico-calórica, deterioro del crecimiento y desarrollo, infertilidad y disfunción sexual, amenorrea, artropatía por diálisis "amiloide β2 microglobulina"), neuromusculares (fatiga, trastornos del sueño, deterioro de los procesos mentales, letargo, asterixis, irritabilidad muscular, neuropatía periférica, síndrome de piernas inquietas, parálisis, mioclonos, convulsiones, coma, calambres musculares, síndrome de desequilibrio por diálisis, demencia por diálisis, miopatía), cardiovasculares (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar, pericarditis, miocardiopatía, pulmón urémico, aterosclerosis acelerada, hipotensión y arritmias), piel (palidez de la piel, hiperpigmentación, prurito, equimosis, escarcha urémica), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito, hedor urémico, gastroenteritis, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, hepatitis, ascitis refractaria en hemodiálisis, peritonitis), hematológicas (anemia normocítica normocrómica, anemia microcítica inducida por aluminio, linfocitopenia, diátesis hemorrágica, aumento en la susceptibilidad a la infección, esplenomegalia e hiperesplenismo, leucopenia, hipocomplementemia).

Estado del equilibrio y del volumen del Sodio. - Los pacientes con IRC presentan algún grado de exceso en el sodio y el agua, lo cual refleja la perdida de la vía renal para excretar la sal y el agua, la ingestión excesiva continua de sodio contribuirá a insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, ascitis, edema periférico y aumento de peso. La excesiva

ingestión de agua contribuye a la hiponatremia y los pacientes con deterioro de los mecanismos renales de la conservación de la sal y el agua, son más susceptibles a las pérdidas súbitas extrarrenales de sodio y agua.

Equilibrio del potasio. - La hiperpotasemia constituye un problema grave en los pacientes con IRC, especialmente en aquellos cuya velocidad de filtración glomerular (VFG) ha disminuido por debajo de 5 ml/minuto; por arriba de este nivel, conforme disminuye la VFG, se incrementa, en una modalidad compensadora, el transporte de potasio mediado por aldosterona en el túbulo distal. Los pacientes con diabetes mellitus (DM) pueden tener un síndrome de hiperaldosteronismo hiporreninémico que genera una acidosis tubular renal tipo IV (ATR tipo IV), lo cual consiste en un padecimiento en el que se altera la producción de renina a cargo de los riñones provocando la disminución de la concentración de angiotensina II y de esta manera se deteriora la secreción de aldosterona.

Acidosis metabólica. - Se refiere a la disminución en la capacidad para excretar ácido y generar amortiguadores que tienen lugar en la IRC provoca acidosis metabólica; en la mayor parte de los casos, una vez que la VFG queda por arriba de 20 ml/minuto sólo se desarrolla una acidosis moderada antes del restablecimiento de un nuevo estado basal de producción y consumo del amortiguador.

Mineral y hueso. - En la IRC se han observado varios trastornos del fosfato, calcio y del metabolismo óseo, generando factores cruciales en patogénesis que incluyen: disminución en la absorción del calcio a partir del intestino, sobreproducción de hormona paratiroidea, trastorno en el metabolismo de la vitamina D, acidosis metabólica crónica. Todos estos factores contribuyen a la promoción de la resorción ósea; por otro lado, la hipofosfatemia y la hipermagnesemia se pueden presentar por uso excesivo de fijadores de fosfatos y antiácidos con magnesio, aunque la hiperfosfatemia es más frecuente, contribuye al desarrollo de la

hipocalcemia y, de esta manera, sirve como desencadenante adicional del hiperparatiroidismo secundario, con lo cual incrementa las concentraciones sanguíneas de la PTH y su aumento en sangre depleta, adicionalmente, el calcio óseo contribuyendo con la osteomalacia y osteoporosis en la IRC.

Anormalidades cardiovasculares y pulmonares. - La ICC y el edema pulmonar se deben con mayor frecuencia a las sobrecargas del volumen y de sal; existe un síndrome, mal comprendido, que involucra el aumento en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar, y el cual puede ocasionar edema pulmonar incluso con presiones en cuña normales o ligeramente aumentadas de los capilares pulmonares. La hipertensión arterial sistémica constituye un hallazgo frecuente en la IRC, por lo general sobre la base de sobrecargas de agua y sodio. La hiperreninemia también constituye un síndrome reconocido en el cual la disminución en la perfusión renal desencadena la sobreproducción de renina a cargo del riñón insuficiente, y de esta manera incrementa la presión arterial sistémica. La pericarditis es resultante de la irritación e inflamación del pericardio por las toxinas urémicas; además el aumento de riesgo cardiovascular es una complicación observada en pacientes con IRC y permanece como la causa principal de mortalidad y favorece el infarto del miocardio. En este grupo de pacientes los factores de riesgo cardiovascular incluyen la hipertensión, la hiperlipidemia, la intolerancia a la glucosa, incremento crónico en el gasto cardiaco, calcificaciones valvular y miocárdica como consecuencia de alteración del metabolismo del calcio o fósforo.

Anormalidades hemáticas. - Anemia normocrómica normocítica, con síntomas de indiferencia y fatigabilidad fácil, y hematócrito entre 20 y 25%, en este caso la anemia se debe principalmente a la falta de producción de eritropoyetina y a la pérdida del efecto estimulante de ésta sobre la eritropoyesis; entre otras causas de anemia se pueden incluir los efectos supresores de la médula ósea a cargo de las toxinas urémicas, la fibrosis de

la médula ósea debida al incremento en la PTH sanguínea, los efectos tóxicos del aluminio, hemólisis y pérdida sanguínea gastrointestinal relacionada con la diálisis (anticoagulación con heparina). Los pacientes con IRC muestran anormalidades de la hemostasia que se manifiesta con equimosis sin causa aparente, incremento en la pérdida sanguínea durante la cirugía y una mayor incidencia de hemorragias espontáneas gastrointestinales y cerebrovasculares; las anormalidades de laboratorio incluyen la prolongación del tiempo de sangrado, la disminución del factor III plaquetario, anormalidad en la agregación y adhesividad plaquetarias, y el deterioro en el consumo de protrombina; ninguno de estos es reversible incluso en los pacientes bien dializados. La uremia se acompaña de un aumento en la susceptibilidad a las infecciones, la cual se cree que se debe a la supresión de leucocitos a cargo de las toxinas urémicas; al parecer la supresión es mayor en las células linfoides que en los neutrófilos y también parece afectar la quimiotaxia, la respuesta inflamatoria aguda y la hipersensibilidad retardada, más que otras funciones del leucocito; adicionalmente, se estima que la acidosis, hiperglucemia, desnutrición e hiperosmolaridad contribuyen a la inmunosupresión en la IRC. Además, invasividad de la diálisis y la utilización de inmunosupresores en los pacientes con trasplante renal, también, contribuyen con la mayor incidencia de infecciones.

Anormalidades neuromusculares. - Los signos y síntomas del SNC pueden variar desde trastornos leves del sueño, deterioro de la concentración mental, pérdida de la memoria, errores en el juicio e irritabilidad neuromuscular; hasta asterixis, mioclonos, estupor, convulsiones y coma en la uremia en etapa terminal; en relación con la neuropatía periférica se caracteriza por el síndrome de “piernas inquietas” constituye un hallazgo frecuente en la IRC, y una indicación importante para iniciar diálisis. Los pacientes bajo régimen de hemodiálisis pueden

desarrollar intoxicación por aluminio, caracterizado por dispraxia, mioclonos, demencia y convulsiones; la diálisis aguda intensa puede ocasionar el síndrome de desequilibrio caracterizado por náuseas, vómito, somnolencia, cefalea y convulsiones en un paciente con una concentración elevada del BUN, se presume que esto constituye un efecto de los cambios rápidos en el pH y en la osmolalidad en el líquido extracelular, los cuales causan edema cerebral.

Anormalidades gastrointestinales. – Hasta el 25% de pacientes con uremia presentan úlcera péptica; en lo referente a la gastroenteritis urémica se caracteriza por ulceraciones en la mucosa con pérdida hemática, la halitosis (aliento urémico) que es frecuente en los pacientes con IRC se presenta debido a la degradación de la urea en amoniaco a cargo de las enzimas salivales; adicionalmente, los síntomas gastrointestinales inespecíficos incluyen anorexia, hipo, náuseas, vómitos y diverticulosis, la mayor parte de estos mejoran con la diálisis.

Anormalidades endocrinas y metabólicas. - Las mujeres con uremia presentan concentraciones menores de estrógeno, lo cual, probablemente, explica la gran incidencia de amenorrea y la razón de que rara vez pueden lograr un embarazo a término. En los varones con IRC se presenta concentraciones bajas de testosterona, disfunción eréctil, oligospermia y displasia de las células germinales; por último, la IRC elimina al riñón como sitio para la degradación de insulina, con lo cual se incrementa la vida media de ésta.

Anormalidades dermatológicas. – Los cambios en la piel se originan por varios de los efectos de la IRC ya comentados: palidez debida a la anemia, cambios en el color de la piel debido a la acumulación de los metabolitos pigmentarios o a una coloración gris por la hemocromatosis ocasionada por las transfusiones, equimosis y hematomas como consecuencia de las anormalidades de la coagulación, prurito y

excoriaciones debido a los depósitos de calcio por el hipoparatiroidismo secundario, escarcha urémica, provocada por la evaporación del sudor dejando un residuo de urea.

También son frecuentes la inflamación de vías urinarias Inferiores, como: cistitis infecciosa (E. coli, Proteus, Klebsiella y Enterobacter); cistitis tuberculosa (TBC) como secuela de TBC renal; Cándida y Cryptococcus en pacientes inmunodeprimidos o con terapia antibiótica muy prolongadas; Esquistosomiasis que predispone al cáncer de vejiga, más frecuente en Oriente Medio, Egipto; Adenovirus, Chlamydia, Mycoplasma y radiaciones; Ciclofosfamida y Busulfán (antitumorales) pueden generar Cistitis hemorrágicas; Cistitis polipoide producida por el uso de catéteres vesicales permanentes; se deben diferenciar del carcinoma papilar que presenta los síntomas de polaquiuria, dolor en parte inferior del abdomen y quemazón o dolor durante la micción (disuria). La cistitis intersticial o ulcera de Hunner es una patología crónica propia de las mujeres que presenta dolor y disuria. La Malacoplaquia o Malacoplasia es una variedad de cistitis bacteriana crónica en la que aparecen placas elevadas sobre la mucosa de 3 a 4 centímetros de diámetro, blandas y amarillentas. También se pueden observar lesiones en el colon, pulmones, huesos, riñón, próstata y epidídimo asociándose a veces a estados de inmunosupresión. El microorganismo causal más frecuente es la Escherichia coli. Adicionalmente, también se pueden presentar las Cistitis glandular y quística, son lesiones frecuentes que surgen al crecer nidos de epitelio de transición o *nidos de Brunn* por debajo de la lámina propia; ambas lesiones son hallazgos histológicos casuales en vejigas, relativamente, normales; aunque destacan más en vejigas inflamadas o sometidas a irritación crónica. En lo referente a las lesiones que muestran metaplasia intestinal más extensa están más expuestas a desarrollar adenocarcinomas.

Hidroelectrolítico y Ácido Básico

Urgencias hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base

El manejo adecuado de la parte hidroelectrolítica y ácido-básico puede determinar que salven o muera un paciente solo con diagnósticos equivocados, todo esto está relacionado con enfermedades cardiovasculares o infecciosas; o sea que estos trastornos pueden ser ocasionados por desequilibrios en cualquier patología que alteren el volumen sanguíneo plasmático. Los electrolitos más importantes son el sodio, potasio, cloro, magnesio y el fosforo también tiene gran importancia extracelularmente; el electrolito más importante en el espacio extracelular es el sodio e intracelularmente el potasio. El sodio esta maridado con el agua, eso significa que si algún paciente tiene algún problema con el sodio intracelular las venas se hinchan y se alteran las relaciones entre electrolitos; entonces hablamos de hiponatremia o sea disminución de la cantidad del sodio en el suero, 139-145 miliequivalentes por litros es la cantidad normal de sodio en el plasma; pero cuando esta entre 130 y 120 es hiponatremia leve, generalmente no hay síntomas y se recupera sin mayores problemas; pero cuando esta hiponatremia llega de 120 miliequivalentes por litros o menos estamos hablando de hiponatremia grave ya que el paciente puede morir y fisiopatológicamente existen dos mecanismos para que se produzcan la hiponatremia. Cuando hay una pérdida de sodio en exceso; o sea que se pierde mucho más sodio que agua se va a producir entonces una hipovolemia va a disminuir el volumen plasmático de líquidos y va a haber por supuesto pérdida de peso. Debemos tomar en cuenta que lo más importante en nuestro cuerpo es el agua, por lo tanto, se va a producir pérdida de peso. A nivel renal la urea incrementa la osmolaridad de la orina para que el sodio pueda regresar fácilmente al plasma. La urea es indispensable para la homeostasis, cuando en los pacientes desnutridos, por cualquier motivo, no hay una cantidad

importante de proteínas o hay un problema hepático o cualquier otro trastorno en el riñón se va a incrementar la perdida de sodio y se va a producir una hiponatremia, estas pérdidas también pueden ser por diarrea o vomito. Pero cuando hay una ganancia a la de agua en exceso a la de sodio ya no se va a producir hipovolemia porque se produjo previamente.

Trastornos específicos

Hipo e hipernatremias

Hiponatremia

[Na^+] sérico < 130 mEq/l. Grave (sintomática) < 120 mEq/l

Mecanismo: pérdida de Na^+ "en exceso" a la de agua, se puede generar *hipovolemia y pérdida de Peso.* Ganancia de agua "en exceso" a la de Na^+ se puede generar *normo o hipervolemia y aumento de Peso.* En todos los casos debemos considerar el Na^+ corporal total para concluir si esta: aumentado, normal o disminuido.

Manifestaciones clínicas: formas leves (asintomáticas), hiponatremia grave menos de 120 mEq/l (convulsiones, estupor o letargia, coma). No se deben realizar correcciones rápidas de hiponatremias crónicas porque pueden provocar lesión del SNC (síndrome de desmielinización osmótica).

Pauta diagnóstica: paso 1 (*hay que asegurar que la sangre no se ha extraído de un lugar inadecuado*), paso 2 (h*ay que confirmar que no se trata de una falsa hiponatremia*), paso 3 (e*stablecer el estado del volumen extracelular*). Consideramos que existe una pseudohiponatremia cuando el Gap osmolar es mayor de 10, pues se generó este trastorno en caso de hiperlipemia o hiperproteinemia produciéndose desplazamiento del agua por medio de solutos osmóticamente activos en el espacio vascular (glucosa, manitol, etanol, tóxicos).

Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SSIADH): Esta patología se presenta con hiponatremia (sodio plasmático <130 mEq/l), hiposmolalidad plasmática (<280 mOsm/l), sodio urinario >30 mEq/l, osmolaridad urinaria >200 mOsm/Kg en presencia de hiponatremia, ausencia de hipovolemia, hipotensión arterial, fallo cardíaco, nefrosis, insuficiencia (hepática, renal, adrenal o tiroidea); urea, ácido úrico, creatinina y actividad de renina plasmática normal o baja; cortisol y tiroxina plasmática normales.

Etiología: Se puede originar por trastorno SNC, meningitis, encefalitis, TBC, traumatismo cráneo encefálico, accidente cerebrovascular, tumor intracraneal, psicosis, problemas respiratorios (neumonía, TBC, asma, neumotórax), nausea grave, vómitos, porfiria aguda intermitente, utilización de fármacos (ADH exógena, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos, idiopática), actividad ADH persistente más H_2O.

Hipernatremia

$[Na^+]$ sérico > 150 mEq/l

Mecanismo: Pérdida de agua "en exceso" a la de Na^+, se puede generar *pérdida de Peso y volemia relativamente conservada.* Ganancia de Na^+ "en exceso" a la de agua, se puede generar *normo o hipervolemia*. En todos los casos debemos considerar el Na^+ corporal total para concluir si esta: aumentado, normal o disminuido.

Manifestaciones clínicas: hipovolemia y signos del líquido extracelular (LCE) disminuido, con probable pérdida de peso. Los trastorno del SNC son más frecuente si Na^+ >160 mEq/l (letargia, irritabilidad, confusión mental, hipertonía, debilidad muscular, convulsiones, hipertensión intracraneal), calambres musculares, hipo o hiperreflexia tendinosa (tetania), insuficiencia respiratoria, hiperglucemia.

Los principios generales en el tratamiento de la hipernatremia se basan en evitar la corrección rápida porque puede producir deshidratación hipernatrémica debe plantearse para desarrollarla 36 a 72 horas si la concentración inicial del Na^+ es mayor de 170 mEq/l. El Na^+ debe reducirse lentamente (0,5 mEq/l/h, máximo de 15 mEq/día). El déficit de agua es una estimación del balance final positivo requerido para alcanzar 140 mEq/l, pero no presupone administrar soluciones con muy bajo contenido o exentas de Na.

Hipo e hiperpotasemias

Hipopotasemias

Generalidades. Homeostasis del K^+: principal catión intracelular, la distribución del K^+ entre el LEC y el LIC está influido por el equilibrio ácido-base (la variación de 0,1 unidad del pH sanguíneo provoca una modificación inversa de 0,6 mEq/l del K^+ sérico), influye en (presión osmótica del LEC, hormonas "*insulina y mineralocorticoides*", actividad alfa y betaadrenérgica). El riñón es el principal órgano de eliminación de K^+, el niño tiene un balance positivo de K^+ (concentraciones séricas mayores en el recién nacido y lactante). La excreción normal de K^+ en orina de 24 h, muestra una Excreción Fraccional de potasio (EFK) = 10-30 % y una relación UNa^+/UK^+ = 1,0-3,5.

En ausencia de poliuria o hipovolemia, debe sospecharse pérdida renal de K^+: $UK^+ > 20$ mEq/l en una muestra aislada de orina, EFK ≥ 40 %, $UNa^+/UK^+ < 1$.

Existen alteraciones electrocardiográficas (ECG). - En la hipopotasemia los trastornos van desde la depresión S-T, onda T de baja amplitud y onda U, hasta una mayor depresión S-T y onda U prominente; lo cual produce extrasístoles ventriculares, taquicardia nodal o ventricular. En la hiperpotasemia los trastornos van desde intervalo P-R alargado y onda T picuda; onda P ausente, depresión S-T, onda T picuda; QRS ensanchado, depresión S-T, onda T picuda; QRS más ancho, depresión S-T, onda T picuda; hasta taquicardia o fibrilación ventricular; lo cual produce taquicardia ventricular, ritmo nodal, bloqueo A-V de primer grado, bradicardia sinusal o asistolia.

Etiología: Aporte insuficiente, anorexia nerviosa, pérdidas renales, acidosis tubular renal (ATR), cetoacidosis diabética (CAD), diuréticos, alteraciones de renina y mineralocorticoide, pérdidas extrarrenales

(digestivas), desplazamiento transcelular (alcalosis, insulina, Betaadrenérgicos).

Manifestaciones clínicas: debilidad muscular, parálisis, tetania, íleo paralitico, arritmia cardíaca, poliuria, defecto de concentración urinaria, hipertensión arterial sistémica (hipermineralcorticismo, renovascular).

Los principios generales en el tratamiento de la hipopotasemia se basan en la rapidez del tratamiento que debe ser proporcional a la gravedad de los síntomas y las alteraciones ECG. En caso de alcalosis, por cada disminución de 0,1 unidad del pH, el K^+ sérico aumenta 0,6 mEq/l. Si existe hipovolemia, la expansión con ClNa 0,9% es tan importante como administrar K^+ para evitar la pérdida renal de K^+.

Hiperpotasemia

Etiología: Pseudohiperkaliemia (hemólisis), desplazamiento transcelular (acidosis), ingesta excesiva (Endógena por rabdomiólisis, hemólisis grave. Exógena por intento de suicido, yatrogenia, excreción disminuida (insuficiencia renal, defecto del eje renina-aldosterona, insuficiencia suprarrenal aguda, hipoaldosteronismo, betabloqueantes, IECAs). Defecto de la secreción tubular (Pseudohipoaldosteronismo congénito, uropatía obstructiva, pielonefritis aguda (Pseudohipoaldosteronismo secundario).

Pseudohiperpotasemia: Muestra hemolizada por lugar de extracción próxima a venoclisis; además, suspender fluidos intravenosos con potasio y tratamientos con diurético ahorrador de potasio. Con flujo glomerular disminuido indica retención o aporte excesivo de potasio. Con flujo glomerular normal o con disminución moderada, indica: deficiencia o resistencia a la Aldosterona, reducción del aporte de sodio y agua al túbulo distal. Un síndrome de pérdida salina con hiperkalemia sugiere deficiencia o resistencia a la Aldosterona o tratamiento con IECA o ARA2 (bloqueantes del receptor de angiotensinógeno-II). La actividad de

aldosterona en el túbulo distal se estima con el gradiente transtubular de potasio (GTTK), para este examen la muestra de sangre y orina deben ser próximas:

$$GTTK = \frac{Uk\ (mEq/l) \times Posm\ (mOsm/l)}{Pk\ (mEq/l) \times Uosm\ (mOsm/l)}$$

Valores normales. Niños: 4,1-10,5 (mediana 6,0). Lactantes: 4,9-15,5 (mediana 7,8)

Interpretación: Un valor elevado de GTTK sugiere un exceso de aporte de K; un valor disminuido (< 4,1 en niños y < 4,9 en lactantes) sugiere una deficiencia o resistencia de aldosterona.

Acidosis y alcalosis

Alteraciones primarias del estado ácida básico

	pH	$[H^+]$	Trastorno primario	Respuesta compensación
Acidosis metabólica	↓	↑	↓ $[HCO_3^-]$	↓ PCO_2
Alcalosis metabólica	↑	↓	↑ $[HCO_3^-]$	↑ PCO_2
Acidosis respiratoria	↓	↑	↑ PCO_2	↓ $[HCO_3^-]$
Alcalosis respiratoria	↑	↓	↓ PCO_2	↑ $[HCO_3^-]$

Acidosis metabólica

El diagnóstico se realiza con el GAP aniónico o “brecha aniónica”, el cual, si esta alto puede corresponder a una acidosis que se podría producir por una deshidratación, diarrea, exceso de ejercicio o como consecuencia de una patología renal o diabetes. Lo que corresponde a la diferencia en sangre del sodio y la suma del cloro y bicarbonato; cuyo valor normal esta entre 8 y 12 mEq/l. En la acidosis metabólica con un anión gap normal, las principales razones son por pérdida de bicarbonato, trastornos de la función tubular renal o adición de ácido clorhídrico a los fluidos del organismo. En el caso de la acidosis metabólica con anión gap elevado puede ser por una sobreproducción de ácido endógeno por una insuficiencia renal aguda o crónica.

$$GA = (Na^+ + K^+) – (Cl^- + HCO_3^-)$$

$$GA = 140 – (100 + 25) = 15 \text{ mMol/l}$$

GAP aniónico normal: pérdida G-I: Diarrea aguda, pérdida renal: ATR (tipos 1, 2 y 4), hipoaldosteronismo, Pseudohipoaldosteronismo, hiperalimentación parenteral, intoxicaciones (cloruro amónico).

GAP aniónico aumentado: acidosis láctica: shock, hipoxemia, cetoacidosis diabética, acidosis orgánicas, insuficiencia renal, intoxicaciones (salicilatos, metanol, etilenglicol, formaldehido).

Fundamento del Gap aniónico urinario: La suma de cationes (Na^+ y K^+) debe ser igual a la suma de aniones (Cl^-, ácidos orgánicos), desestimando otros cationes (Ca^{2+}, $Mg2^+$) que se eliminan en cantidades comparativamente pequeñas y que la orina con pH < 6,5 está exenta de HCO_3^-. Como la excreción de aniones no determinados es prácticamente constante, cualquier aumento de la excreción de NH_4^+ (acidosis metabólica) debe acompañarse de un aumento paralelo de la excreción de Cl^-. El GA urinario es una estimación indirecta de la excreción de NH_4^+ cuando existe acidosis metabólica.

Fórmula de cálculo. GA orina = [Na] + [K] – [Cl]

El valor normal en niños con acidosis metabólica aguda tras sobrecarga ácida (ClNH4) presentan un valor de GA urinario de -35 + 23,5 mEq/l. El GA urinario será tanto más negativo cuanto mayor sea la excreción de amonio.

Tratamiento. Principios generales: se recomienda como álcali el HCO_3Na; otros compuestos (acetato, TAM) presentan inconvenientes y ninguna ventaja; dependiendo de la etiología se precisa individualizar el tratamiento; el objetivo general en los casos de acidemia grave es obtener un pH > 7,20; en la CAD debe tratarse sólo en caso de pH < 7,15 o [HCO_3^-] < 10 mEq/l; la corrección de las formas graves requiere reevaluaciones frecuentes (4-6 h) para evitar la sobrecorrección.

Alcalosis metabólica

Diagnóstico: Cl urinario < 20 mEq/l, vómito, aspiración N-G, fibrosis quística, posthipercapnia, realimentación, diurético, Cl urinario > 40 mEq/l, síndrome de Bartter, hipermineralcorticismo, sobrecarga de álcali, hipopotasemia grave, sensible al Cl^-, Salino 0,9 %, resistente al Cl^-.

Etiología: Bartter, Indometacina, tumor suprarrenal, cirugía, hipopotasemia.

Calcio, Magnesio y Fósforo

Estado de excitabilidad neuromuscular generalizada

Hipocalcemias: Ca total < 8,5 mg/dl. Ca iónico < 1,1 mMol/l

Hipomagnesemias: Mg total < 1,6 mg/dl

Normo-Ca^{2+} y Normo-Mg^{2+}: Alcalosis, hipopotasemia, hipernatremia, tóxicos.

Tetania: sintomática. Niño pequeño: convulsión tónica, laringoespasmo. Niño mayor: espasmo carpopedal, laringoespasmo, convulsión tónica, parestesias.

Tetania: latente. Signos clínicos: síndrome de Chevostek, síndrome de Trousseau, hiperreflexia tendinosa. Electrodiagnóstico: electromiografía.

Causas de hipocalcemia. Recién nacido.

Precoz (< 72 h): asfixia, hijo de madre diabética, hiperparatiroidismo materno.

Tardía (> 72 h): aporte excesivo de fosforo.

Hipoparatiroidismo

Lactantes y Niños menores de 3 años.

Hipoparatiroidismo: congénito, adquirido, autoinmune, resistencia a la PTH, raquitismo, deficiencia de vitamina D, defectos del metabolismo de vitamina D, hiperfosfatemia, intoxicaciones, insuficiencia renal, enfermedad grave, shock séptico.

Hipercalcemia:

Asintomática (< 13 mg/dl). Sintomática (> 14 mg/dl). Anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, pancreatitis, letargia, coma, nefrocalcinosis, poliuria, nicturia, arritmia cardiaca.

Hipomagnesemia:

Lactante: Mg^{2+} < 1,6 mg/dl o < 0,7 mmol/l.

Niños y adultos: Mg^{2+} < 1,4 mg/dl o < 0,6 mmol/l.

Hipomagnesemia sintomática: Mg^{2+} plasmático < 1,2 mg/dl o < 0,5 mmol/l.

Causas de Hipomagnesemia: ingesta disminuida, ayuno prolongado, nutrición parenteral total prolongada, malabsorción intestinal, diarrea crónica, enfermedad celiaquía, pérdidas renales hereditarias (tubulopatías), síndrome de Gitelman, síndrome de hipo-Mg^{+} con hipercalciuria, síndrome de Bartter, fármacos (furosemida, anfotericina B, aminoglucósidos, cisplatino), hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, hipermineralcorticismo, sepsis, quemaduras, hipomagnesemia.

Manifestaciones clínicas: Neuromuscular (hiperreflexia, parestesias, tetania, debilidad muscular, ataxia, depresión, psicosis). Digestivo (disfagia). Cardiovascular (arritmia, HTA, sensibilidad a digital). Sistema endocrino (resistencia a PTH, hiperreninemia, hiperaldosteronismo). Hematológico (anemia).

Bioquímica: hipocalcemia, secreción disminuida de PTH, resistencia a la PTH, resistencia a la vitamina D, hipopotasemia, pérdida renal de potasio.

Capítulo Sistema Nervioso Central

Generalidades de movimientos, sensibilidad y conducta

El Sistema Nervioso Central controla todas las funciones del cuerpo humano; por tal razón requiere principal atención y total conocimiento para ejercer la medicina y más aún cualquier especialidad. Los movimientos son la máxima representación de la vida, lo cual hace que su anormalidad ponga en riesgo la estabilidad de la existencia. Los movimientos anormales que vamos a estudiar son: convulsiones, movimientos extrapiramidales (temblor, corea, atetosis, hemibalismo), tics, mioclonías entre otros. Para que el síndrome convulsivo pueda ser considerado como *epilepsia* debe tener las siguientes característica:

- Contracciones de los músculos esqueléticos no voluntarias, abruptas y mal coordinadas.
- Contracción permanente o alternancia de contracción y relajación
- Se altera la conciencia por eliminación funcional de las conexiones talamocorticales.
- Se inician por factores desencadenantes
- Finalizan por agotamiento celular y/o procesos de inhibición

En relación con la etiología los síndromes convulsivos, estos pueden ser: procesos irritativos corticales, anoxia cerebral, trastornos metabólicos, drogas o tóxicos, otros (tétano, traumatismos, etc.) e idiopáticas que corresponden al 5%.

Las convulsiones tienen tres vías fisiopatológicas en su producción:

- Alteraciones metabólicas, aumento en la despolarización neuronal y disminución del umbral de excitabilidad.
- Liberación o excitación del Sistema Reticular Activador Ascendente y excitación neuronal.
- Defecto de fosfato de piridoxina y disminución de la formación de GABA

En lo referente al síndrome extrapiramidal su etiología es por lesiones de los núcleos de la base y/o vías extrapiramidales. Las alteraciones que se evidencian son: asociación y automatismo de movimientos; tono muscular (queda sin inhibición); ajustes posturales; integración motriz.

El síndrome de Parkinson es otra presentación neurológica patológica que vamos a estudiar desde su fisiopatología, en relación con su etiología estas pueden ser: secuela de encefalitis, neoplasias intracerebrales, traumatismos craneoencefálicos, arterioesclerosis cerebral (isquemia), intoxicaciones e idiopática. Por otro lado, las alteraciones de la coordinación y equilibrio se manifiestas como: síndrome cerebeloso o síndrome vestibular respectivamente.

Los Componentes de las vías sensitivas son: receptores, nervios periféricos, raíces sensitivas, médula, tronco encefálico, tálamo, corteza cerebral. En relación con la sensibilidad superficial las alteraciones se refieren a las áreas: táctil, dolorosa y térmica. La sensibilidad profunda se refiere a las áreas: peso, vibraciones, presión barométrica y artrocinesia. Las vías sensitivas tienen tres neuronas: 1° ganglios espinales, 2° médula o bulbo y 3° tálamo; se entrecruzan en diferentes niveles, finalizan en las neuronas corticales, y las lesiones se producen a diferentes niveles originando cuadros clínicos característicos. Las consecuencias de las alteraciones sensitivas son: dolor, anestesia y parestesia.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es la barrera hematoencefálica que protege al Sistema Nervioso Central tanto de traumatismos, como de sustancias tóxicas eliminándolas. Se forma en los plexos coroideos y se reabsorbe en las vellosidades subaracnoideas a una velocidad media de 0,35 ml/minuto, circula por los espacios subaracnoideos con un volumen de 100 a 150 ml, tiene presión menor de 18 mm/Hg. Decimos que hay hipertensión endocraneana cuando aumenta por encima de 20 cm/H_2O. La

alteración fisiopatológica se genera por: mayor producción de LCR, menor reabsorción de LCR, bloqueo de circulación de LCR y procesos expansivos; en todos los casos hay hipertensión endocraneana.

Las presentaciones neurológicas desde la fisiopatología son: síndromes motores; síndromes sensitivos; alteraciones de coordinación y automatismo; hipertensión endocraneana; coma; trastornos circulatorios; neuropatías. Las alteraciones son: en la motricidad, sensibilidad y conducta.

El "Estado de conciencia" depende de la integridad de los hemisferios cerebrales, las vías cerebrales superiores y el Sistema Reticular Activador Ascendente. En la "Conciencia" se pueden diferenciar dos aspectos: "contenido" que abarca la suma de las funciones mentales, y "estimulación" que está ligada al estado de "alerta". El "contenido" se sitúa en la corteza de los hemisferios cerebrales; y la "estimulación" que es responsable del "alerta" o "vigilia" está en el "Sistema Reticular Activador Ascendente", formación polisináptica de límites difusos que está ubicada en las estructuras del tallo encefálico (diencéfalo, mesencéfalo y protuberancia). Las alteraciones son: somnolencia, obnubilación, delirio, estupor y coma.

- Confusión: trastorno de las funciones cerebrales superiores, tales como: memoria, concentración y atención.
- Obnubilación: paciente despierto, con agitación psicomotriz, no alerta.
- Delirio: trastorno de la conciencia acompañado de agitación motora, alucinaciones transitorias, desorientación.
- Estupor: paciente consciente con poca o ninguna actividad motora espontánea
- Coma: un estado en el que no se emiten palabras, no se obedecen órdenes, no se fija la mirada y no se defiende del dolor.

La etiología está dada por lesiones o bloqueo de los hemisferios cerebrales y/o Sistema Reticular Activador Ascendente (hipoxia, tóxicos, traumatismos, infecciones, procesos expansivos, alteraciones metabólicas).

Escala de Glasgow: Respuestas visual, verbal y motora

Apertura ocular		**Respuesta motora**		**Respuesta verbal**	
Espontánea	4	Obedece órdenes	6	Orientada	5
A la voz	3	Localiza el dolor	5	Conversación confusa	4
Al dolor	2	Evita el dolor	4	Palabras inapropiadas	3
Ninguna	1	Decorticación flexión anormal A	3	Sonidos incomprensibles	2
		Descerebración respuesta extensora B	2	Ninguna	1
		Ninguna	1		

15	Consciente
13-14	Estupor ligero
11-12	Estupor moderado
9-10	Estupor profundo
7-8	Coma superficial
5-6	Coma moderado
3-4	Coma profundo

Los accidentes cerebrovasculares pueden ser isquémicos o hemorrágicos. Las isquemias intracraneanas vasculares pueden ser: accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACV) o accidentes isquémicos transitorios (AIT). La etiología corresponde a: estenosis arterial, trombosis arterial, embolia arterial, alteraciones de microcirculación, hipoflujo de origen cardíaco, compresión vascular. Las hemorragia intracraneana vasculares pueden ser: intracerebral (cerebral), subdural (intradural), extradural (entre duramadre y huesos craneanos). Etiológicamente corresponden a: traumatismos, hipertensión arterial, aneurismas, entre otras; y sus consecuencias son: compresión, inflamación, organización y cicatrización (gliosis).

Las neuropatías son alteraciones de los nervios periféricos; tales como: polineuropatías y mononeuropatías. Las polineuropatías pueden ser trastornos inmunológicos y metabólicos; además, la etiología puede ser: diabética, nutricional, urémica o desmielinizante. Por ejemplo, tenemos el síndrome de Guillain-Barré, donde su etiopatogenia es una reacción de autoinmunidad contra la mielina del Sistema Nervioso Periférico. La clínica presenta alteraciones motoras y sensitivas; mientras que su evolución le ofrece una recuperación total en el 80% de los casos. Las mononeuropatías son localizadas y se producen por compresión en múltiples sitios, generalmente, por trastornos vasculares.

La enfermedad de Alzheimer es una patología degenerativa vinculada al envejecimiento; la anatomía patológica revela: placas seniles, axones degenerados, neuroglias agresoras y núcleo amiloide. La prevalencia es del 5% en los mayores de 65 años y el 20% en los mayores de 80 años. Los factores genéticos pueden adelantar su aparición; la clínica está conformada por pérdida de memoria, incapacidad de adquirir nuevos conocimientos, incapacidad de realizar pensamientos abstractos e incapacidad de expresión clara.

Actividad refleja del sistema nervioso

El arco reflejo es el trayecto que realiza la energía y el impulso nervioso de un estímulo en dos o más neuronas. La médula espinal recibe los impulsos sensitivos del organismo y los envía al cerebro (vías aferentes), el cual envía impulsos motores a la médula (vías eferentes) que los envía, a su vez, a los órganos (piel, músculos y vísceras) a través de los nervios espinales. Una vez recibida la orden, el órgano o el receptor de esta instrucción, ejecuta la orden. El arco reflejo está compuesto por varias estructuras que son: receptor, neurona sensitiva, centro elaborador, neurona motora y efector.

Los reflejos superficiales

Este tipo de reflejos se producen por la contracción muscular a consecuencia de la estimulación de la piel o de las mucosas.

- Reflejos abdominales: estos son: superior, medio e inferior, la respuesta proviene de los segmentos T6 a T12, facilitada por la vía piramidal. Por esta razón están abolidos en el síndrome piramidal. Son difíciles de obtener en pacientes “cosquillosos” y están ausentes sin significado neurológico en el abdomen agudo, la obesidad y en la relajación de las paredes abdominales por multiparidad o senilidad.
- Reflejo cremasteriano: la estimulación de la cara interna del muslo produce elevación del testículo homolateral y en la mujer retracción del labio mayor de la vulva. La vía de inervación es L1 y L2.
- Reflejo glúteo: la estimulación cutánea de la nalga produce contracción de los glúteos a través de la inervación segmentaria de L4 a S2.
- Reflejo plantar: la estimulación plantar desde el talón hacia delante provoca normalmente la flexión de los dedos. La vía, a

través del nervio tibial, es L4 a S1, el reflejo aparece desde el año y medio de edad.

- Reflejo anal: la estimulación de la piel perianal produce la contracción del esfínter. La vía es S2.

Los reflejos profundos

Estos reflejos resultan de la estimulación de los receptores propioceptivos de los husos musculares y neurotendinosos. Incorrectamente se denominan "osteotendinosos". El valor semiológico de estos reflejos no está tanto en sus abolición o exaltación global como en la asimetría de las respuestas, y muy especialmente en la pérdida de algunos de ellos, pues conocida la vía de su arco reflejo correspondiente, se tiene así un dato de gran valor localizador.

- Reflejo maseterino: La percusión del índice del examinador aplicado transversalmente sobre la barbilla del paciente con la boca entreabierta produce elevación de la mandíbula. La vía es a través de la rama motora del trigémino. Está abolido en lesiones del nervio y exaltado en el síndrome piramidal por encima del puente, particularmente en el síndrome seudobulbar.
- Reflejo bicipital: La percusión sobre el tendón del bíceps produce contracciones del antebrazo con ligera pronación. Vía C5, C6.
- Reflejo tricipital: La percusión del tendón del tríceps por encima del olécranon produce extensión del antebrazo. Vía C6, C7, C8.
- Reflejo supinador: la percusión de la apófisis estiloides con el brazo en semiflexión produce flexión del antebrazo y supinación con ligera flexión de los dedos. Vía C5, C6. en lesiones de la metámera C5, con lesión medula y radicular se observa solamente flexión de la mano: reflejo radial invertido.

- Reflejo patelar: la percusión sobre la inserción del cuádriceps en la rótula produce la extensión de la pierna sobre e muslo. Vía L2, L3, L4.
- Reflejo aquiliano: la percusión del tendón de Aquiles produce extensión del pie. Vía S1, S2.

Los Clonus reflejan la excitabilidad exagerada de la motoneurona que sigue a la fase de inhibición. Se encuentra comúnmente a nivel patelar y aquiliano, y a veces en la mandíbula y en las muñecas. Más de tres sacudidas es clonus. Para la anotación de la intensidad de los reflejos profundos se usa la siguiente convención: ausencia (0); disminuidos (+); normal (++); vivo (+++): exaltado con clonus (++++).

En relación con la activación de los reflejos, la clásica maniobra de Jendrassik es utilizada para la activación de los reflejos profundos, consiste en producir una contracción sostenida en grupos musculares a distancia de los que se exploran; por ejemplo, apretar las manos mientras se busca el reflejo aquiliano; es muy útil para asegurar la verdadera arreflexia. Se explica por la activación del sistema gamma que obra como facilitador de los reflejos profundos.

Los reflejos viscerales

Estos reflejos están relacionados con las respuestas atávicas o primitivas de la especie, que normalmente en el curso de la maduración, desaparecen, pero vuelven a manifestarse al faltarle a la motoneurona inferior el flujo inhibitorio cerebral. Corrientemente se consideran como parte del síndrome piramidal, aunque en realidad resultan más bien del compromiso de la vía extrapiramidal.

Los reflejos patológicos

Reflejo de automatismo medular: la respuesta mínima es el signo de Babinski, que se considera patológico desde los 18 meses de edad en adelante. La respuesta completa incluye la dorsiflexión del pie, de la pierna

y del muslo sobre la pelvis. Cuando a lo anterior se agrega micción, defecación o eyaculación se denomina respuesta medular en masa.

Reflejo de succión: representa la liberación del primitivo reflejo del recién nacido. Se obtiene por la estimulación táctil de la piel del labio superior.

Reflejo de prensión: también atribuido a liberación del lóbulo frontal, consiste en la reaparición del reflejo palmar, normal en el niño. La dificultad para liberar la mano empuñada se llama reflejo de prensión forzada. Una variante es el reflejo de búsqueda que es el movimiento rítmico de pinzamiento producido al aproximar la mano del examinador a la del paciente.

Signo de Hoffman: consiste en la flexión del pulgar al desplazar con un golpe seco el dedo medio. No es el equivalente del signo de Babinski en el miembro superior, simplemente manifiesta hiperreflexia de miembros superiores, pero puede encontrarse en individuos normales. Cuando es unilateral, su valor semiológico aumenta.

Los reflejos monosinápticos

Los reflejos profundos son reflejos monosinápticos medulares que reciben los nombres de reflejos cortos u neurotendinosos. Resultan abolidos por el arco reflejo espinal y aumentados por lesiones del haz piramidal. Ejemplos: bicipital, rotuliano, aquíleo, nociceptivos.

Los reflejos polisinápticos

Los reflejos superficiales son reflejos polisinápticos cuyas neuronas sensitivas alcanzan la corteza cerebral, estableciendo conexión directa o indirecta con las neuronas motoras de éste. Se denominan también reflejos largos. Resultan abolidos tanto en las lesiones de las fibras sensitivas del arco reflejo espinal como en las de la vía piramidal. Ejemplos: reflejos cutáneos (plantar, cutaneoabdominal, cremastérico y anal); reflejos mucosos (faríngeo y corneal).

Asa del reflejo gamma

Está conformada por la neurona motora gamma, huso neuromuscular, neurona sensitiva y neurona motora alfa, los cuales suplen a las fibras musculares extrafusales. Es un adjunto al control más directo de los músculos por las fibras descendentes del cerebro que controlan la neurona motora alfa. La activación del asa del reflejo gamma puede establecer la longitud de un músculo antes de la iniciación de un movimiento.

Clasificación de los reflejos neurales

1. **La división eferente que controla el efector:**
   a. Las neuronas motoras somáticas controlan músculos esqueléticos.
   b. Las neuronas autónomas controlan el músculo liso y el músculo cardiaco, las glándulas y el tejido adiposo.
2. **La región integradora dentro del sistema nervioso central**
   a. Los reflejos espinales no requieren aferencias del cerebro.
   b. Los reflejos craneales se integran dentro del cerebro.
3. **El tiempo en el cual se desarrolla el reflejo:**
   a. Los reflejos innatos están determinados genéticamente.
   b. Los reflejos aprendidos (condicionados) se adquieren a través de la experiencia.
4. **La cantidad de neuronas en el bucle del reflejo:**
   a. Los reflejos monosinápticos tienen sólo dos neuronas: una aferente (sensitiva) y una eferente (motora). Sólo los reflejos motores somáticos pueden ser monosinápticos.
   b. Los reflejos polisinápticos incluyen una o más interneuronas entre las neuronas aferentes y eferentes. Todos los reflejos autónomos son polisinápticos porque tienen tres neuronas: una aferentes y dos eferentes.

Los reflejos osteotendinosos

Corresponde a la contracción involuntaria, breve e inmediata ocasionada por la percusión de un tendón.

Hiporreflexia: Disminución de los reflejos.

Arreflexia: Ausencia de los reflejos.

Hiperreflexia: Aumento de los reflejos.

Sitios de lesión del arco reflejo

- Lesión musculoespinal: Asta anterior (disminuidos o ausentes. Raíz nerviosa, plexo, nervio periférico: disminuidos o ausentes. Unión neuromuscular (generalmente normales). Músculos disminuidos.
- Lesión extrapiramidal: normales
- Lesión corticoespinal: Reflejos de estiramiento hiperactivos. Reflejos superficiales disminuidos o ausentes.

Sitios de lesión del arco reflejo

- Lesión cerebelosa: Reflejos de estiramiento disminuidos o pendulares.
- Trastorno psicógeno: Reflejos de estiramiento normales o exagerados, pero con superficiales normales y sin características corticoespinales.

Manejo del dolor

El dolor es el principal motivo de consulta en los Servicios de Urgencia (SU) representando hasta el 78% de ellas y un tercio manifestando dolor intenso. A pesar de lo frecuente de este problema, el tratamiento del dolor está lejos de ser óptimo, con altas tasas de oligoanalgesia. Se ha comprobado el uso inadecuado de fármacos como la duplicación de mecanismos de acción, interacciones, fármacos inapropiados y dosis incorrectas al escenario y perfil del paciente, con una alta incidencia de efectos adversos. Este artículo presenta recomendaciones para los escenarios más frecuentes a resolver en los servicios de urgencia. Se debe desarrollar un estándar de atención: desde las estrategias no farmacológicas hasta los regímenes terapéuticos protocolizados con la visión de hacer del SU un lugar de manejo integral y humanizado del dolor. (Abiuso N, Santelices JL., Quezada R, 2017).

El dolor es de alta prevalencia en enfermedad avanzada y pocas cosas en la vida son tan intolerables e incomprensibles como el dolor físico crónico. “En sus garras, todos nos convertimos en irritables, insomnes y anhedónicos”. Enfrenta a los médicos, amenaza la relación médico paciente y desafía a todos los ámbitos de la atención sanitaria. (MacDonald N. CMAJ, November 8, 2011, 183).

Además, es una experiencia física, emocional, espiritual, contextual y social. (Dalal S, Bruera E. Assessment and Management of Pain in the Terminally Ill. Prim Care Clin Office Pract 38 (2011) 195–223.

Hay una urgente necesidad de generar datos epidemiológicos en América Latina; sin embargo, existen estudios que estiman una prevalencia del dolor crónico en un rango del 27 al 42% de la población. (Adaptado de 1st CPLA Advisory Panel meeting 2012 – doctor João Batista Santos Garcia).

En Latinoamérica la magnitud del problema es enorme, considerando que, de los 590 millones de habitantes en la región, 320 millones (54%) carecen de una adecuada cobertura de salud o cualquier tipo de acceso a la misma. La mayoría de los pacientes con cáncer, serán diagnosticados cuando la enfermedad esté en fase avanzada o terminal. Muchos de estos casos sufrirán síntomas devastadores antes de morir e incluso urgencias paliativas, sin la infraestructura ni el personal capacitado para este fin. El tema del manejo paliativo y de soporte cobra especial relevancia en esta realidad. (Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al. Planning Cancer Control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol 2013; 14: 391 – 436).

Los pacientes con dolor sufren innecesariamente por largos plazos y a veces para toda la vida, porque hay poca cultura de prevención. El acceso oportuno a servicios médicos no está al alcance de todos y si busca ayuda tempranamente, se etiqueta al paciente como hipocondriaco, simulador o conflictivo; y sin conocimiento fisiopatológico el medico no sabe cómo tratar el dolor. (Sessle BJ. Pain Res Manage Vol. 16 No 6 November/December 2011).

Los opioides son fármacos que tienen efectos similares a la morfina; producen analgesia al unirse a receptores específicos dentro y fuera del SNC. Los mecanismos propuestos son: inhibir la entrada de calcio en la neurona presináptica y la liberación de sustancia P, incrementar la entrada de potasio en la célula e inhibir al sistema facilitador descendente. (Mod. Fisch M, Burton A. Prevention, and treatment of opioid side effects. En: Cancer Pain Management. McGraw-Hill, US 2007: 39 – 46).

Manejo del dolor en enfermedad avanzada: mantener el concepto de dolor total en mente, la ruta de administración preferida será la menos invasiva, las formulaciones de liberación sostenida son una buena alternativa para requerimientos estables de dosis, en pacientes con falla

renal o hepática se deberán elegir los fármacos con el mejor perfil o hacer los ajustes de dosis correspondientes, dar profilaxis para los efectos secundarios de los fármacos analgésicos. (MacDonald N. CMAJ, November 8, 2011, 183).

Parkinsonismo

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central cuya principal característica es la muerte progresiva de neuronas en una parte del cerebro denominada sustancia negra pars compacta. La consecuencia más importante de esta pérdida neuronal es una marcada disminución en la disponibilidad cerebral de dopamina, principal sustancia sintetizada por estas neuronas, originándose una disfunción en la regulación de las principales estructuras cerebrales implicadas en el control del movimiento. Esta enfermedad representa el segundo trastorno neurodegenerativo por su frecuencia, situándose únicamente por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Está extendida por todo el mundo y afecta tanto al sexo masculino como al femenino, siendo frecuente que aparezca a partir del sexto decenio de vida.

Síntomas

La EP se caracteriza por ser un trastorno motor progresivo cuyos principales síntomas son la torpeza generaliza con lentitud en la realización de movimientos, escasez de motilidad espontánea, temblor de reposo y rigidez. Las manifestaciones típicas son la inexpresividad facial (cara de póker), la escasez de movimientos automáticos como el parpadeo o el braceo al caminar, la inclinación de tronco hacia delante durante la marcha, etc. También se puede producir una alteración de los reflejos de reequilibración dando lugar a caídas. No es infrecuente la asociación de síntomas no motores como cierto grado de depresión o de disfunción autonómica (urgencia e incontinencia miccional) y en algunos casos, tras muchos de años evolución, la aparición de cierto deterioro cognitivo. En cualquier caso, debe hacerse énfasis en la enorme variabilidad en la evolución de la enfermedad. El tratamiento fundamental es la reposición de dopamina cerebral mediante la administración farmacológica de su precursor (levodopa).

La Enfermedad de Parkinson fue descrita por 1ª vez por James Parkinson en 1817. La EP puede definirse a nivel estructural por la presencia de cuerpos de Lewy en asociación de pérdida neuronal y en menor grado el locus cerúleo y otros núcleos. Frederick Lewy en 1912 describió los cuerpos que llevan su nombre en la sustancia innominada y otros núcleos subcorticales. Es el segundo trastorno neurodegenerativo más común; además, la edad de inicio más frecuente es después de los 60 años, en los jóvenes de los 20 a 50 años. En los hombres es más frecuente que las mujeres y el 5% heredados. El 95% probablemente causado por una predisposición genética e influencias ambientales. El 40% de la EP se presenta entre los 50 y 60 años. 1 de cada 7 desarrolla los síntomas antes de los 40 años; el Parkinson de inicio precoz se da entre los 21-40 años y el Parkinson infantil tiene lugar antes de los 21 años. Los estudios epidemiológicos indican que la enfermedad afecta a todas las etnias y se observa en todas las regiones del mundo sin predilección por uno de los sexos, si bien parece que es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 3:2.

Se desconoce la etiología de la PD, las causas que se proponen son: envejecimiento prematuro, genética, infección vírica, neurotoxinas específicas. Las teorías sobre envejecimiento prematuro se basan en los estudios en los cuales ciertos síntomas acontecen en personas muy ancianas que no padecen la enfermedad. Según los defensores de estas teorías la concentración inicial de células dopaminérgicas en cada uno de nosotros determinaría el desencadenar o no la enfermedad, puesto que la destrucción dopaminérgica sería en realidad un proceso de envejecimiento, con lo cual aquellos que parten con unas concentraciones menores de células dopaminérgicas podrían desencadenar la enfermedad. No obstante, esta teoría no explica las elevadas concentraciones de Hierro encontradas en los pacientes con EP, ni la aparición de las inclusiones eosinófilas que son los

cuerpos de Lewy. El diagnóstico es puramente clínico y las pruebas de diagnóstico diferencial (EEG, EMG, PET, RM) contribuyen a diferenciar entre: Parkinson idiopático o primario y Parkinson secundario o Síndromes Parkinsonianos.

El diagnóstico de la enfermedad es una decisión clínica, no existiendo ninguna prueba aislada que, por sí sola, pueda llevarnos a un diagnóstico de EP. Según autores puede existir un error de diagnóstico de aproximadamente un 10% relacionado con otras enfermedades. La mayor precisión (80%) en el diagnóstico se obtiene cuando la forma de presentación es asimétrica, existe temblor en reposo y una respuesta positiva al tratamiento con levodopa.

El temblor:

La base fisiopatológica del temblor parkinsoniano es desconocida. Anormal descarga de los ganglios basales (GB), globo pálido interno (Gpi) globo pálido externo (Gpe) y núcleo subtalámico (NST). Presencia de neuronas que descargan a la frecuencia del temblor en las áreas talámicas que reciben entradas de los GB y que son activadas durante el movimiento pasivo o activo. La primera de estas explicaciones ser realizan en base a que una lesión en el Gpi podía aliviar el temblor en pacientes con EP, o que las lesiones en el NST en monos tratados con la neurotoxina 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) reducía el temblor de manera significativa. La segunda opción consiste en que en pacientes sometidos a una talamotomía estereotáxica se han identificado unas neuronas en las áreas talámicas que reciben proyecciones desde los GB y que descargan a la misma frecuencia que el temblor y que son activadas durante el movimiento pasivo o activo de la parte del cuerpo activada lo que podría explicar de algún modo porqué se interrumpe el temblor de los EP durante el movimiento voluntario. Actualmente el temblor se asocia con descargas neuronales rítmicamente sincrónicas en varios núcleos de los GB (Gpi, Gpe

y NST) y del tálamo. Un incremento tónico de las salidas de los GB hacia el tálamo podría provocar en estos núcleos talámicos una actividad oscilatoria, la cual podría eventualmente provocar actividad rítmica en las células talamocorticales, lo cual induciría oscilaciones en las neuronas de proyección corticoespinal.

La rigidez:

La base fisiopatológica de la rigidez es todavía desconocida si bien podría deberse a: una anormal activación del reflejo de estiramiento y anormalidades en la función de las interneuronas espinales. Podría deberse a una anormal activación de reflejo de estiramiento. Muchas de las salidas de los GB proyectan vía tálamo al área motora suplementaria (AMS), y se ha comprobado que la estimulación eléctrica de esta área provoca la supresión de los potenciales evocados por el estiramiento muscular en la corteza motora de los monos. De este modo sería posible que un defecto en la función de los GB produjera rigidez a través de su acción sobre el AMS y su relación con el reflejo de larga latencia. Otros defienden anormalidades en la función de las interneuronas espinales por la alteración de las entradas provenientes de las vías supraespinal sobre la cual los ganglios basales podrían tener alguna influencia y que provocaría un incremento de la actividad de la motoneurona alfa. (Hoehn y Yahr, 1967)

Los amigos notan cambios en la postura, locomoción y expresión facial. La evolución de la enfermedad de Parkinson no tratada se conoce principalmente gracias al estudio pionero de Hoehn y Yahr en 183 pacientes, con anterioridad a 1967, es decir en la era pre-levodopa. Este estudio fue fundamental para la historia de la enfermedad, aunque los criterios diagnósticos no eran tan estrictos como en la actualidad y la ausencia de medicación dopaminérgica no incluía la aparición de fluctuaciones motoras. Según este estudio el 16% se encontraba en el estadio IV y V antes de los 5 años de evolución, entre 37% y 42% cuando

la evolución era entre 10 y 15 años, respectivamente. El retraso medio en alcanzar los estadios IV y V era de 9 (7,2) y 14 (3,4) años.

Estadio 1: señales y síntomas en un lado del cuerpo; síntomas leves; síntomas inconvenientes, pero no limitantes; generalmente presencia de temblor en un miembro.

Estadio 2: síntomas bilaterales, disfunción mínima, dificultad de la postura y marcha.

Estadio 3: lentitud significativa de los movimientos corporales, disfunción del equilibrio de la marcha o en ortostatismo, disfunción generalizada moderadamente grave.

Estadio 4: síntomas graves, puede andar por una distancia limitada, rigidez y bradicinesia, incapaz de vivir solo, el temblor puede ser menor que en los estadios precoces.

Estadio 5: estado catatónico, invalidez completa, incapaz de aguantarse en pie o andar, requiere constantes cuidados de enfermería.

Parkinsonismo: Temblor de descanso, rigidez, bradicinesia/acinesia, disminución de la expresión facial, postura encorvada, micrografía/hipofonía, la inestabilidad postural.

Síntomas motores: síntomas motores clásicos característicos, lentitud de movimientos (bradicinesia), rigidez muscular (rigidez), resto temblores de baja frecuencia, inestabilidad postural. En micrografía; además, cara de mascara, congelación, etc.

Síntomas no motores: síntomas motores no reconocidos no síntomas dopaminérgicos); neuropsiquiátricos (deterioro cognitivo, demencia, alucinaciones, trastornos del humor), dolor, trastornos del sueño (pesadillas, parasomnias, RLS, sueño diurno), disfunción autonómica (estreñimiento, hipotensión ortostática, problemas urinarios), caídas frecuentes.

Alucinaciones: selegilina, anticolinérgicos, amantadina (medicamentos de baja acción dopaminérgica, clozapina, quetiapina, colinesterasa-I.

Caídas: optimizar la terapia, hipotensión ortostática, terapia física para los dispositivos de formación y de asistencia.

Depresión: inhibidor de la recaptación de serotonina, nortriptilina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina serotoninérgicas, bupropión, también conocido como clorbutilcetoanfetamina o anfebutamona (Wellbutrin).

Demencia: reversible o por otras causas (metabólicas, estructurales, etc.), reducir los medicamentos tanto como sea posible, considere la posibilidad de la colinesterasa-I, memantina.

Problemas del sueño: higiene del sueño, optimizar la terapia, tratar la depresión, considere la posibilidad de estudio del sueño.

Iniciación del sueño: actuar a corto plazo, hipnóticos

El mantenimiento del sueño: eszopiclona, zolpidem, antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, trazodona), mirtazapina, difenhidramina.

No todos los parkinsonianos tienen enfermedad de Parkinson

Desordenes Neurodegenerativos: Parkinson Idiopático, Atrofia de múltiples sistemas, Progressive Supranuclear Palsy/CBGD, Muerte Difusa del cuerpo de Lewy.

Parkinsonismo secundario: vascular, neurolépticos, presión hidrocefálica normal.

Síndrome Parkinsoniano: parkinsonismo secundario, fármacos, tóxicos, trastornos metabólicos, parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo vascular, procesos expansivos intracraneales, traumatismo craneoencefálico, hidrocefalia a presión normal, miscelánea.

Hipertensión Endocraneana

Generalidades:

La prensión intracraneana PIC es el resultado de la relación dinámica entre el cráneo y su contenido. El cráneo funciona como una cavidad cerrada, no expansible, que en su interior contiene un volumen aproximado de 1,500 ml divididos en dos compartimientos.

Parénquima cerebral: El 80% es fijo, conformado por 1,200 gr de tejido. El resto (20 %) es variable y está conformado por el LCR (el volumen aproximado es de 150 ml), sangre (distribuida en el sistema arterial, capilar y el gran sistema venoso, su volumen aproximadamente es de 150 ml), líquido intersticial o H_2O.

Ley de Monroe Kelly: El volumen cerebral sanguíneo, el volumen de LCR y el volumen del parénquima cerebral se encuentra en equilibrio y el aumento de cualquiera de estos va a ser igual a la disminución de los otros o a la elevación de la PIC.

PIC (presión intracraneana): presión hidrostática del LCR determinada por la medición intraventricular o en el espacio subaracnoideo lumbar. En posición de decúbito lateral o supino, su valor es inferior a 18 mm/Hg. (10-15)

HIC (hipertensión intracraneana): Elevación sostenida de la PIC por encima de 18 mm/Hg, secundaria a la pérdida de los mecanismos compensatorios o ruptura del equilibrio existente entre el cráneo y su contenido.

EL componente variable: componente vascular desempeña un papel importante ya que es a través de éste que se regula el flujo sanguíneo cerebral (FSC).

FSC: En el hombre representa entre el 4 a 5% de su peso corporal total. Recibe el 15% del gasto cardíaco. Consume entre el 15 y 20% del oxígeno total, a una velocidad aproximada de 5 mol O_2/100 gramos de

tejido cerebral por minuto; se necesita un flujo sanguíneo promedio de 55 ml/100 g de cerebro minuto. No es uniforme en todo el cerebro. Sustancia gris: 80ml/100g/min. Sustancia blanca 20ml/100g/min. Consumo de glucosa: Es de 10mg/100g de cerebro. Aproximadamente el 80 a 85% se convierte en CO_2 por la vía del ATP, mientras que el 15% se transforma en ácido láctico por glucólisis anaerobia.

Fórmula para calcular la PPC (Presión de perfusión cerebral)

PPC = PAM – PIC = 60 – 70 mm/Hg.

Fuerza que mantiene un flujo sanguíneo constante al tejido cerebral y que es inversamente proporcional a la resistencia vascular cerebral (RVC).

$$FSC = \frac{PPC}{RVC}$$

El cerebro puede mantener un nivel constante del FSC modificando la resistencia vascular cerebral, esto se refiere a la autorregulación. El músculo liso de los vasos cerebrales responde por vasoconstricción y relajación de acuerdo con la concentración local de varios metabolitos tisulares y el control neural directo del tono vascular. La autorregulación está desencadenada por diferentes estímulos: (tiene límites de efectividad entre 60 – 150 mm/Hg).

Miogénico: contracción o relajación de la musculatura lisa que resulta de la presión intramural en distensión por efecto del flujo local intrínseco. Respuesta rápida, se inicia y se completa en segundos.

Metabólico: el aumento de la actividad neuronal determina el incremento de la tasa metabólica con mayor demanda de O_2.

Neurogénico: Inervación autonómica; estimulación simpática, norepinefrina: vasoconstricción. Estimulación parasimpática, acetilcolina: vasodilatación.

Control químico: PCO_2: es sensible a los cambios en un rango de 25 y 60 mm/Hg. El efecto en sus cambios ocurre en minutos, siendo máximo de los 15 a 20 minutos. La adaptación ocurre a las 48 horas, con un retorno del FSC a niveles de la normalidad.

Hipocapnia: Vasoconstricción, con reducción de la FSC.

Hipercapnia: Induce vasodilatación cerebral con incremento de la FSC y aumento de la PIC.

O_2: A concentraciones bajas causa vasodilatación y aumento de la FSC. Estos cambios aparecen con una PaO_2 aproximada de 50 mm/Hg y llegan a su pico con 20 mm/Hg. Por debajo de él predomina la glucólisis anaeróbica, con la consecuente sobreproducción de ácido láctico y adenosina, con aumento de la osmolaridad celular, aumento de FSC, edema secundario y aumento de la PIC.

Medición de la PIC: El sitio más frecuente para medirla son los ventrículos laterales, específicamente su cuerno frontal no dominante, pues traduce con fiabilidad los aumentos de presión y permite además la evacuación de LCR. Se monitoriza a través de la conexión del transductor a un equipo, que es capaz de proyectar las curvas de PIC. El patrón de la curva es el resultado de la transmisión de las ondas de presión arterial y venosa a través del LCR (curvas P1, P2, P3).

Causas: Pueden clasificarse según a que componente del SNC afecten:

Parénquima: contusión, TCE (hematomas, fracturas, edema cerebral); hemorragia; isquemia; neoplasias; encefalitis; meningitis; hiponatremia; postradiación; absceso.

LCR: hidrocefalia, pseudotumor, quiste aracnoideo, neoplasias del plexo coroideo, válvula para derivación ventrículo peritoneal (VDVP) no funcional.

Venoso: trombosis del seno dural, síndrome de vena cava superior, compresión yugular, PEEP alta.

Arterial: aneurisma, envenenamientos por CO, hipertensión maligna, hipoxia.

Manifestaciones clínicas: triada clásica (cefalea, vómitos y edema de papila) y cuatro estadíos progresivos:

Estadío de compensación: compresión de las venas y capilares cerebrales, lo que estimula el desplazamiento del LCR del compartimiento intracraneal al intrarraquídeo, para acomodar la masa; asintomático o bien sólo se manifiesta con cefalea de leve intensidad, somnolencia y distensión de las venas de la retina.

Estadío temprano: la isquemia relativa de la médula, como resultado de la congestión vascular, causa la estimulación de los centros vitales que causa bradicardia, bradipnea e incrementan levemente la presión arterial sistémica; empeora la cefalea, aparece intranquilidad y confusión.

Estadío avanzado: la HIC moderada o severa causa isquemia medular amplia y estimulación máxima de los centros vitales; bradicardia extrema, presión arterial alta con picos hipertensivos, se amplía la presión del pulso, FR irregular con períodos de respiración del tipo Cheyne Stoke y períodos de apnea; pupilas irregulares en forma y tamaño; papiledema y congestión de las venas de la retina.

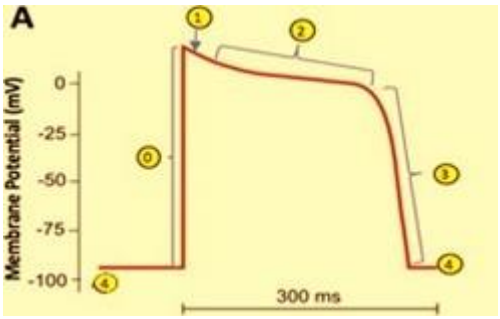
Estadío de la falla medular: causa colapso de los centros medulares sobrestimulados. Estadio terminal e irreversible; coma profundo, pupilas dilatadas sin reacción a la luz; disminución de la presión arterial de forma constante; frecuencia cardiaca y respiratoria se hacen extremadamente irregulares.

Sistema Piramidal

El Sistema Piramidal es la vía motora voluntaria que controla las motoneuronas de los centros motores subcorticales estimulándolas o inhibiéndolas. Es un sistema de desarrollo filogénico posterior al extrapiramidal. Termina en una unión neuromuscular mediante una sinapsis especializada, las motoneuronas recibirán las señales emitidas del cerebro y llegarán a las fibras musculares a través de la medula espinal y otros nervios, generando así la función motora. También se formará sinapsis que involucran axones en la unión motora y la transmisión neuromuscular. Él termino unión neuromuscular o unión mioneural se refiere al axón terminal de una neurona motora junto con la placa motora terminal. Al otro lado de la terminal axónica se encuentra la membrana celular de la fibra muscular. A esta zona se la denomina placa motora. La zona intermedia entre la terminal nerviosa y la placa motora se denomina hendidura sináptica. La finalidad del impulso axónico es la de conseguir llegar a la fibra muscular y producir la contracción de esta. Para ello el potencial de acción axónico se convierte en señal química: la liberación de un neurotransmisor a la hendidura sináptica. Este neurotransmisor es la acetilcolina. La acetilcolina liberada a la hendidura llega hasta la superficie de la placa motora, donde interfiere con unos receptores especiales para este neurotransmisor. La unión acetilcolina-receptor produce una modificación del potencial de acción de membrana hasta conseguir uno que pueda ser transmitido a toda la membrana muscular. Lo que ocurre es una transformación de un impulso químico en un impulso eléctrico. Una vez en la hendidura recorre el espacio de esta hasta las zonas de apertura en la placa motora, que están enfrentadas a las de salida de la acetilcolina en la terminal axónica. La acetilcolina se une entonces a los receptores de la palca motora. Para que esta no se prolongue, en la hendidura existe una enzima encargada de degradar la acetilcolina: la acetilcolinesterasa. Esta enzima fragmenta la

acetilcolina en colina y acetato. Estos metabolitos son captados por la terminal del axón que los reutiliza para sintetizar acetilcolina de nuevo. La unión de la acetilcolina al receptor de la placa motora puede ser en dos lugares, que son diferentes en afinidad y que va a definir también la afinidad de determinados agonistas y antagonistas de la acetilcolina. La apertura del receptor sigue un fenómeno llamado del "todo o nada". Quiere decir que cuando un número de receptores suficiente está abierto simultáneamente, se supera el umbral de despolarización de la placa motora y se desencadena el potencial de acción que se propaga al resto de la membrana muscular.

Una vez que la placa motora se despolariza el potencial de acción recorre todo el sarcolema (membrana celular muscular). El potencial de acción de una fibra muscular se divide en varias fases: la 0 y 1 corresponden con la despolarización por la entrada de sodio; la 2, también llamada meseta, que se debe a la entrada lenta de calcio; la fase 3, que se debe a la repolitización por la salida de potasio y finalmente la fase 4 con la salida de sodio y la entrada de potasio de nuevo al interior de la célula.



Morfología de un potencial de acción en una fibra rápida, por ejemplo, en los cardiomiocitos (A) (UNAM, 2019)

Se aduce al calcio la liberación de calcio adicional acumulado en el retículo sarcoplásmico. Este calcio difunde a las sarcómeras, es decir al conjunto de las proteínas contráctiles. Primero se une a la troponina y produce por ello un cambio en la conformación de la tropomiosina. Esta

modificación genera a su vez que la actina quede expuesta a la interacción de la miosina. Esta unión, en presencia de moléculas de ATP y de magnesio produce unos puentes que cambian de forma y que son capaces de deslizar a la actina sobre la miosina. Con esto se produce un acortamiento de las sarcómeras y por ende la contracción muscular. La relajación o recuperación de la posición inicial se produce por la rotura de estos puentes al girar liberándose ADP. Durante la repolitización del sarcolema el retículo sarcoplásmico recupera el calcio gracias a un sistema de consumo de energía (ATP). Se denomina fatiga de la unión neuromuscular cuando la acetilcolina impide la generación de un potencial de placa terminal en la fibra muscular. En condiciones normales casi nunca se produce fatiga de la unión neuromuscular, porque los nervios nunca estimulan la fibra muscular con tan alta frecuencia ni por un período de tiempo tan prolongado. a Miastenia Graves es un ejemplo, todo el mecanismo de la unión neuromuscular es normal, a excepción de que la mayoría de los receptores de acetilcolina no están disponibles al encontrarse bloqueados o destruidos. La estimulación tenemos que la fibra disminuye los impulsos y la disminución del número de vesículas disponibles dependientes de acetilcolina. La apertura de canales dependientes de voltaje el calcio y potasio dispara el potencial de acción en ambas direcciones para aprovechar así la función principal que es la de contractibilidad. Continuando se va a transmitir hacia el interior mediante túbulos, el resu8ltado obviamente va a ser la salida masiva de calcio. Las señales de motoneuronas causan la liberación de acetilcolina, esto ocurre luego de la salida de calcio al citosol permitiendo así que se pueda volar a excitar. (Uninet, 1999)

La acetilcolina se disocia en el sarcolema, si la acetilcolina continúa, los canales seguirán abiertos y la placa principal motora seguirá funcionando con mayor normalidad. El potencial de acción muscular, aquí

debemos aclarar la duración y la velocidad, la duración va a ser de 1 a 5 milisegundos en el musculo esquelético y la velocidad va a ser de 3 a 5 milisegundos. Las enfermedades neuromusculares se van a caracterizar porque los nervios van a estar alterada la función de transmitir los impulsos voluntarios; produciéndose así espasmos musculares y dolores intensos. Es así como encontramos a las distrofias musculares caracterizada por una alteración en el núcleo de las fibras del musculo estriado, ya sean proteínas o enzimas. Entre estas encontramos a la distrofia muscular de Duchenne. Se caracteriza por que el dorso estará vibrado hacia atrás, producido a la primera o segunda etapa de vida alrededor de los 13 años, teniendo así dificultad para caminar y subir escaleras y a pacientes adolescentes deberán ser asistidos por síndromes respiratorios debido a que esta patología podrá alterar también el centro respiratorio. Otra distrofia que podemos encontrar es la distrofia muscular de Becker, que es similar a la anterior, pero a diferencia de que esta los síntomas vas a ser menos dañinos que los anteriores y tienen la probabilidad de vida más prolongada que los anteriores. Otras distrofias son las distrofias musculares congénitas: es así qué tenemos a la distrofia muscular de Fukuyama: que se presenta en los infantes al ser congénita y es mortal. Y se presenta retardo mental. También encontramos el síndrome de Walker Warburg. Caracterizada por alteraciones oculares y sistema nervioso central y dependiendo de esta alteración en el SNC se va a desarrollar la enfermedad. También encontramos a la distrofia muscular oculofaringea, que afecta, y está caracterizada por una debilidad en los músculos oculares y miopatías distales, extremidades inferiores y superiores. Las miopatías congénitas Son aquellas que presentan alteraciones musculares diagnosticadas después del nacimiento, con signos de que él bebe o neonato presentará un amala postura o no podrá tener una buena actividad motora. Entre estas miopatías tenemos las principales a: Miopatía con Core central, Miopatía nemalínica,

Miopatía centronuclear, Miopatía multicore, Miopatía minicore. La miopatía congénita nemalínica se caracteriza por la presencia de hipotonía generalizada, y localizada especialmente en los pies, el tronco, las manos, y la cara. Y causa una invalidez moderada. La Miopatía con Core central, la alteración no va a ser progresiva y la invalides no va a ser moderada, y va a estar focalizada en hombros y pelvis. Otra afectaciones que presenta es la dificultad para subir escaleras, para correr y presencia de una columna con escoliosis y su inicio será un tanto tardío. La miopatía centronuclear se presenta en el nacimiento con una marcada debilidad, junto con hipotonía, oftalmoplejía externa y fallo respiratorio. Algunos signos de aparición prenatal son: movimientos fetales reducidos, polihidramnios y la observación de costillas delgadas en una radiografía de tórax. Puede darse asfixia en el nacimiento. La miositis por cuerpos de inducción habrá debilidad muscular y distrofia proximal sobre todo en los miembros inferiores, a pesar de ser un proceso autoinmune aun dándose la administración de inmunosupresores no se cada ningún cambio en estos pacientes. Miositis osificante progresiva se manifiesta en la infancia y produce osificación de los músculos poniéndose muy duros como piedra esta osificación afecta a musculo y articulaciones dificultando la movilidad de la persona. En las miopatías metabólicas encontramos las mitocondriales y glucogénesis. En las mitocondriales se presenta debilidad en los músculos de los hombros sin complicación de las extremidades. Y en la glucogenosis musculares pueden aparecerá cualquier edad causando fatiga, cansancio muscular entre otras. Amiotrofias espinales, se pueden dividir en 4 subtipos, del 1 al 4. Caracterizada por perdida o degeneración de las neuronas del asa anterior. Este mal funcionamiento hace que el impulso nervioso no se transmita, inicialmente se ven más afectados los músculos proximales que los distales y la debilidad es mayor en los miembros inferiores que en los superiores. Esta es la clasificación que les mencionaba

de las amiotrofias espinales: la tipo 1 se presenta antes de los 6 meses de edad, se presenta con una debilidad intensa de los músculos proximales al tronco. La tipo 2, se presenta luego de los 6 meses de edad. La infantil tipo 3 presenta una etapa media de vida on debilidad de los músculos proximales y la persona puede llegar a sentarse. Y la de tipo 4 presenta parálisis y atrofia de los músculos del miembro inferior.

Tejido conectivo vascular: también llamado tejido conjuntivo, es un conjunto heterogéneo de tejidos orgánicos que comparten un origen común a partir del mesénquima embrionario originado a partir del mesodermo. Así entendidos, los tejidos conjuntivos concurren en la función primordial de sostén e integración sistémica del organismo. De esta forma, el TC participa de la cohesión o separación de los diferentes elementos tisulares que componen los órganos y sistemas, y también se convierte en un medio logístico a través del cual se distribuyen las estructuras vasculonerviosas. El tejido conectivo está constituido por tres elementos básicos: células, sustancia fundamental y fibras. En conjunto, la sustancia fundamental y las fibras, situadas fuera de la célula, forman la matriz extracelular. Es vascularizado, es decir posee vasos sanguíneos. Se encuentra inervado, por tanto, posee terminaciones nerviosas. La matriz de un tejido conectivo, que puede ser liquida, semilíquida, gelatinosa, fibrosa o calcificada, suele ser una secreción de las células del propio tejido conectivo y de las células adyacentes y es la que determina la calidad de ese tejido. A continuación, hablaremos de las enfermedades de tejido conectivo, las cuales se pueden deber a factores genéticas o ambientales.

Síndrome de Marfan: el síndrome de Marfan es una enfermedad rara del tejido conectivo, que afecta a distintas estructuras, incluyendo esqueleto, pulmones, ojos, corazón y vasos sanguíneos. Se caracteriza por un aumento inusual de la longitud de los miembros. Se cree que afecta a una de cada 5.000 personas y, a diferencia de otros problemas genéticos, no

afecta negativamente a la inteligencia. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante, esto significa que dicha enfermedad tiene la misma probabilidad de aparecer en un sexo que en otro y ser éstos capaces de transmitirlo a la descendencia. Siempre que haya un individuo afectado, significará que ha recibido al menos un alelo dominante de uno de sus padres. Puede ocurrir también que, a pesar de que los padres no sean portadores, el nuevo individuo sí padezca la enfermedad, debido a una nueva mutación o por un fenómeno de penetrancia reducida.

Síndrome de Ehlers Danlos (SED): es un grupo de alteraciones genéticas raras que afectan a los seres humanos provocado por un defecto en la síntesis de colágeno. Dependiendo de la mutación individual, la gravedad del síndrome puede variar desde leve a potencialmente mortal. No se conoce una cura y el tratamiento es de soporte. Los síntomas varían ampliamente según el nivel de mutación que padezca el paciente. No obstante, en cada caso los síntomas se deben en última instancia a la carencia o escasez de colágeno. Por ejemplo, en el tipo más común, el de la hipermovilidad, es frecuente entre los síntomas articulaciones flexibles e inestables con una tendencia a dislocaciones dolorosas y subluxaciones. Esto se debe a que los ligamentos carecen del tipo adecuado de colágeno y son demasiado elásticos. El paciente puede padecer también una baja capacidad pulmonar, mucho cansancio al hacer deporte, alteraciones circulatorias, soplos, infartos etc. Pero si el tipo no es de los graves, se puede llevar una vida normal, siendo prudente.

- El llamado tipo clásico de SED se caracteriza por cicatrices en forma de papel de fumar o "papiráceas" y estrías.
- El SED vascular puede provocar muerte prematura por ruptura de órganos o de vasos sanguíneos.

En la tabla inferior se muestra una lista más amplia de los síntomas de cada tipo de SED. Existe solapamiento o similitud entre los síntomas de

los diversos tipos. Por ejemplo, muchos de ellos muestran piel aterciopelada o hiperextensible. Además, las personas con el tipo con hipermovilidad presentan ligamentos muy elásticos, mientras que quienes padecen el tipo vascular poseen ligamentos con tendencia a la ruptura. Debido a la falta de un diagnóstico, se han dado casos en que se piensa erróneamente en abusos contra los niños.

Síndrome de Stickler: es una enfermedad genética hereditaria autosómica dominante, de carácter progresivo, en la mayoría de los casos es heredada por los hijos de alguno de sus progenitores. Afecta el colágeno, que forma parte importante del tejido conectivo. Manifestaciones craneofaciales: cara plana muy frecuente con puente nasal ancho o bien plano y mejillas planas por hipoplasia malar (estas características faciales son más pronunciadas a edades tempranas); fhiltrum largo muy frecuente; retrognatia y o micrognatia; paladar hendido; paladar hendido submucoso; úvula bífida; paladar corto; maloclusión dental; erupción precoz de los dientes/dientes neonatales; anomalía del esmalte, y anodoncia/oligodoncia. Manifestaciones oculares: cataratas precoces, incluso congénitas, muy frecuentes y no progresivas; miopía temprana muy frecuente (antes de los 6 años) generalmente alta, de -3 o más dioptrías, siendo habitual que supere las -6 e incluso las -8 dioptrías, habitualmente congénita y no progresiva; alto riesgo de desprendimiento de retina, que puede ocurrir en ambos ojos, normalmente antes de los 30 años e incluso en niños; pigmentación perivascular retiniana con adelgazamiento de la misma por degeneración; astigmatismo; buftalmia; subluxación del cristalino, que en algunos casos puede ser congénita y bilateral; glaucoma; estrabismo; epicanto; anomalía vítrea, y ceguera. Manifestaciones osteomioarticulares: epífisis planas muy frecuentemente; ensanchamiento metafisario y epifisario; coxa valga frecuente, con ensanchamiento del cuello femoral; protrusión acetabular; epifisiólisis de la cabeza femoral; osteonecrosis avascular de la cabeza

femoral; hipoplasia de los huesos pélvicos; genuvalgum; acortamiento rizomélico; braquidactilia; escoliosis/cifosis; platiespondilia; placas terminales vertebrales irregulares (similar a la enfermedad de Scheuermann); espondilolistesis; hendidura coronal vertebral; aspecto marfanoide; adelgazamiento cortical relativo; osificación disarmónica de los huesos del carpo; pectus carinatum o excavatum; hipermovilidad articular que va disminuyendo con la edad; hipotonía; amiotrofia/agenesia muscular; artrosis de inicio precoz en la tercera o cuarta década, y crujidos articulares. El tratamiento va focalizado a los síntomas, tratamientos oftalmológicos y auditivos, valoración reumatológica, y apoyo psicológico y educacional. Todo esto para una mejor calidad de vida, ya que esta enfermedad carece de tratamiento definitivo.

Esclerodermia: es un término que abarca un heterogéneo grupo de enfermedades autoinmunes fibrosantes del tejido conjuntivo que afectan principalmente a la piel, pero que también pueden implicar estructuras subyacentes, como la grasa, fascias, músculos, huesos, diversos órganos internos (tracto gastrointestinal, pulmón, riñón, corazón y otros), la sinovial y los vasos sanguíneos. La esclerodermia se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos fibrosantes autoinmunes. Se han hecho grandes avances en los estudios moleculares de la morfea y esclerosis sistémica. Sin embargo, aún no están esclarecidas sus etiologías y patogénesis. Aunque la morfea y la esclerosis sistémica demuestran una activación similar de las vías inflamatorias y fibróticas, existen diferencias importantes en la señalización de las vías y marcas genéticas, lo cual indica que probablemente son procesos biológicamente diferentes. La morfea puede causar morbilidad significativa, pero no afecta a la mortalidad, mientras que la esclerosis sistémica tiene la mortalidad más elevada específica de la enfermedad de todas las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo.

Lupus: es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al tejido conjuntivo, caracterizada por inflamación y daño de tejidos mediado por el sistema inmunitario, específicamente debido a la unión de anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo. El lupus puede afectar cualquier parte del organismo, aunque los sitios más frecuentes son el aparato reproductor, las articulaciones, la piel, los pulmones, los vasos sanguíneos, los riñones, el hígado (el primer órgano que suele atacar) y el sistema nervioso. El curso de la enfermedad es impredecible, con periodos de crisis alternados con remisión. El lupus se presenta más comúnmente en asiáticos y africanos y es 9 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Las primeras manifestaciones de la enfermedad se observan frecuentemente entre los 15 y 44 años. La causa exacta de la enfermedad es desconocida, y no hay consenso en si es una sola circunstancia o un grupo de enfermedades relacionadas. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad autoinmune hay distintos factores que pueden influir en el sistema inmunitario y provocar lupus. Se han supuesto varias hipótesis, entre ellas la genética y la ambiental. La exposición a la luz solar también podría ser un factor provocador de la patología. Muchos individuos con lupus tienen fotosensibilidad a los rayos ultravioletas. Asimismo, las hormonas, en concreto los estrógenos femeninos, se han propuesto como causantes de la enfermedad. Se ha observado que las píldoras anticonceptivas pueden acelerar su aparición en mujeres genéticamente predispuestas. Se cree que es una reacción de hipersensibilidad del tipo III (enfermedad del suero), que se caracteriza por la producción de anticuerpos que actúan en contra de los componentes nucleares de las propias células.

Accidente Cerebrovascular

Enfermedad vascular que interrumpe las funciones del encéfalo por alteraciones en la irrigación de un territorio correlacionado con una arteria o vena.

Hemorrágicas: hemorragias subaracnoidea, hemorragia intracerebral, traumática (epidural, subdural).

Isquémicas (trombosis, embolismo): Accidente isquémico transitorio (TIA), accidente cerebrovascular (ACV) establecido, infartos lacunares.

Vasoespasmo: migraña.

Otras causas: Amiloidosis, Arteritis, Migrañosa, Displasia fibromuscular, Por radiación, Enfermedad de Moyamoma, Alergia a contraste de angiografía, Sifilítico meningovascular, Arteritis secundaria a meningitis tuberculosa, Enfermedades mixtas del tejido conectivo (poliarteritis nodosa (PAN), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), granulomatosis de Wegener, arteritis de la temporal, Takayasu, arteritis granulomatosa)

Factores de riesgo ACV: hipertensión, fibrilación atrial, diabetes mellitus, edad, sexo masculino, fumar, hiperlipidemia, ACV previos, enfermedades asociadas a hipercoagulabilidad, uso de anticonceptivos orales (estrogénicos o mixtos). El uso de cocaína, éxtasis, crack, gomas aumentan el riesgo a menor edad.

ACV secuencia: oclusión de vaso sanguíneo, isquemia más de 10 segundos, disminuye función corteza cerebral reversible, hipoxia sostenida por más de 4 a 8 minutos (muerte neuronal), disfunción cerebral, manifestaciones de acuerdo con el área afectada.

Mecanismo de los ataques isquémicos transitorios: puede ser por émbolos o por ateromas existe la disminución del flujo sanguíneo cerebral y esto conlleva a la hipoxia e isquemia cerebral si esta se da por poco tiempo menos de 24 horas y recupera totalmente se considera un ataque

isquémico transitorio, de persistir los defectos a pesar de tratamiento en 7 días se considera ACV establecido.

ACV de acuerdo con la topografía (dependiente de territorio de la arteria): Cerebral Anterior, Cerebral media, Cerebral posterior, Coroidea Anterior, Basilar, Cerebelosa Superior, Cerebelosa Postero Inferior (PICA), Cerebelosa anteroinferior (AICA).

Síndromes de la cerebral posterior: ceguera, anomia, alexia sin agrafia, prosopagnosia, perdida de la memoria visual. El reflejo pupilar no está afectado en estos casos. Regiones irrigadas por arterias cerebrales posteriores, comunicantes posteriores y basilar (Arteria cerebral posterior, Arteria cerebelar superior, Arteria basilar, Arteria postero inferior (PICA), Arteria cerebelosa anteroinferior AICA, Arteria espinal anterior, Arterias espinales posteriores.

Hipertensión Endocraneana (HTE): cefalea, HTA, náuseas, vómitos, fotofobia, edema de papila en fondo de ojo, ACV solo de áreas subcorticales.

Accidente cerebrovascular lacunar: Embolismos pequeños en arterias penetrantes en núcleos basales, en capsula interna.

Meningitis

Las alteraciones de la conciencia no se producen fácilmente, el SNC tiene varios sistemas de protección, y para vulnerarlo debe dar una de las tres condiciones: que ambos hemisferios cerebrales estén comprometidos; por ejemplo, si hay un traumatismo que genera un hematoma grande que hace una compresión en el lado izquierdo, pero también lastima el lado derecho, la agresión es en ambos lados o peor aún, esa presión hace que aumente la presión intracraneana y que se comprima el tronco encefálico contra el agujero occipital, comprometiendo el sistema reticular ascendente que está en el tronco encefálico, también está vinculado con el diencéfalo. Hay dos condiciones para encontrar una alteración en la conciencia: uno en el contenido y el otro tiene que ver con la estimulación.

El contenido tiene que ver con todas las nociones mentales, y la estimulación esta aligada a la alerta, para que nosotros podamos percibir la estimulación debemos estar alerta es decir debemos estar despiertos, el sueño es un estado de coma; si alguien está dormido, pero ante una estimulación fuerte, éste recupera el conocimiento o sea que no estaba alerta, pero fácilmente se puede llegar a estarlo y activar rápidamente las funciones mentales. Alguien puede percibir una estimulación, pero si sus nociones están bloqueadas va estar en coma, pero si tiene estimulación con algún tipo de lesión, no hay conciencia. Hay dos áreas involucradas: los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico; además, también debe estar preservada la comunicación entre ambos, estas son las vías cerebrales; entonces el contenido está en los hemisferios cerebrales, ahí está toda la función y la estimulación depende del estado de vigilia, es decir estar despierto y atentos; por tal razón para ver si esta alerta le preguntamos ¿qué día es hoy?, siempre preguntas fáciles, ¿quién es usted?, ¿dónde está usted? Para ver el nivel de alerta, le hablamos, nos acercamos o aunque no le hablemos, si esa persona lo mira, esta alerta; luego, le pedimos que haga

algo, con esto comprobamos la vigilia y el contenido. En lo referente a la confusión, este es un espacio de transición entre la vigilia y el inicio de la perdida de la conciencia, que no necesariamente está relacionada con un traumatismo; los adultos mayores pueden sentir temor con la confusión, esta puede aparecer como consecuencia de complicaciones frecuentes del envejecimiento, tales como: impactación fecal, neumonía o globo vesical, también en patologías en las cuales se presenta infecciones de vías urinarias, todas esta patologías pueden no presentar los síntomas típicos en este grupo etario; sin embargo pueden llegar con un síndrome confusional el cual se resuelve con el tratamiento adecuado de la patología que lo provocó.

En el estupor, el paciente parece que está consciente, esta con los ojos abiertos, casi no se mueve y parece que tal vez está mirándolo a usted.

El concepto del coma: "*Es un estado dónde no se emite palabras, no se obedecen ordenes, no se fija la mirada y no se defiende del dolor*"; si una de estas condiciones no se cumple el paciente no está en coma. Para que un paciente llegue al coma, debe tener bloqueo de ambos hemisferios cerebrales o del sistema reticular ascendente; por tal razón requerimos evaluar al paciente y para eso hay varias escalas, los médicos, particularmente, los no neurólogos, utilizamos la escala Glasgow, en la cual vamos a evaluar la respuesta motora, la verbal y la apertura ocular que es un tercio del examen. Debemos subordinarnos al análisis motor, la apertura ocular se la realiza con funciones motoras, si lo sensitivo está bien, se analiza la parte motora. De la siguiente manera es como debemos hacer el análisis en los pacientes: Primero controlamos la apertura ocular instantánea, si nos acercamos y comprobamos que el paciente abre los ojos espontáneamente, sin que nadie le hable o lo estimule directamente y solo es el estímulo ambiental que hace que mire hasta donde está el médico; la respuesta motora espera que obedezca ordenes, le pide que mueva la mano,

que la abra, que la cierre, que mueva el pie y hace todo lo indicado; la respuesta sobre si está orientado se la encuentra de la siguiente manera: le pregunta que día es hoy, donde está; y si el paciente completa todo lo que pide la escala de Glasgow esta normal, por lo tanto debe completar el puntaje de 15. Si el resultado es menor, hay algún problema. La peor calificación es 3 o 4 que corresponde a *Coma profundo* irrecuperable. Entre 14 y 9 esta con *Estupor ligero, moderado o profundo*; entre 8 y 5 está en *Coma superficial o moderado*. Los vasos sanguíneos tributarios más importantes que llegan al Sistema Nervioso Central (SNC) son las arterias vertebrales, que se unen y forman la arteria basilar, y esta se divide en las arterias cerebrales posteriores; por la parte anterior la carótida común se divide en dos: la carótida interna que va a la cavidad craneana y la carótida externa va por la parte externa e irriga la cara y parte del cuero cabelludo. La carótida interna, se divide en la cerebral anterior, coroidea anterior, comunicante anterior y la cerebral media que es tan grande que pudiéramos decir que es la parte final de la carótida interna y no una rama de esta, su lesión trae complicaciones graves. Todas estas arterias tienen varias anastomosis que le permite salvar y recuperarse de las lesiones cuando hay alteraciones como trombosis, infartos, hemorragias. El polígono de Willis se unen la circulación anterior y posterior del encéfalo.

Capítulo Endócrino

Generalidades

El sistema endocrino está formado por células secretoras especializadas; además de las glándulas endocrinas existen otros órganos que contienen células secretoras. Cuando fracasa la función principal de estos órganos puede fracasar también su función endocrina, como: las gónadas, riñón, páncreas, piel. Las características que deben cumplir los órganos endocrinos son: contienen células secretoras especializadas; responden a estímulos endocrinos, nerviosos o metabólicos; liberan hormonas con acciones específicas sobre células concretas; su patología produce alteraciones funcionales y/o estructurales. La mayoría de las hormonas se almacenen en gránulos de secreción intracelulares, viajan libres por el plasma y no entran en sus células diana; sino que se unen a receptores de las membranas celulares. Las hormonas pertenecen a categorías químicas diferentes, tales como: derivados de aminoácidos, péptidos o proteínas, derivados del colesterol, derivados de ácidos grasos. Los órganos endocrinos no sólo responden, sino que están controlados por mecanismos de tipo hormonal, metabólico o nervioso; como: integración de señales neurológicas y hormonales; se organizan en cascada; amplifican la señal hormonal; utilizan retroalimentación negativa en ciertos momentos y positiva en otros. La amplificación en cascada de la producción hormonal se produce desde centros superiores del SNC, hipotálamo, hipófisis, glándulas diana).

Las características que deben cumplir las hormonas son:

- Mensajeros químicos secretados por células endocrinas en cantidades muy pequeñas.
- Sustancia que liberada por una célula actúa sobre otra, tanto cercana como lejana, independientemente de la vía empleada para su transporte.

- Actúan sobre distintos tipos celulares siempre que tengan moléculas de reconocimiento específico (receptores).
- Actúan sobre células de tejidos específicas catalizando reacciones preexistentes.
- Su secreción está controlada por mecanismos endocrinos, metabólicos o nerviosos.

Las características que deben cumplir los receptores hormonales son:

- Proteínas celulares, localizadas en la membrana o en el interior de la célula.
- Reconocen su hormona entre millones de moléculas.
- Discriminan entre pequeñas variaciones de concentración hormonal.
- Transmiten información al interior de la célula.
- Transmisión de señales a la célula.
- La unión de L-R regula la transcripción génica.
- El Receptor es un factor de transcripción.
- El Receptor regula un 2º mensajero $\rightarrow$ expresión génica.
- La unión de L-R regula el flujo de iones.
- El Receptor es un canal iónico.
- El Receptor genera un 2º mensajero $\rightarrow$ abre un canal.
- La unión de L-R regula una enzima.
- El Receptor es una enzima.
- El Receptor regula un enzima, vía proteína G.

Patología causada por mutaciones en receptores nucleares. (Rojas JA, Céspedes C, 2014)

Mutación Endocrina	Enfermedad	Modo de Herencia	Localización Cromosómica
Receptor de la insulina	Resistencia a la insulina	AR, AD	19p13.3-13
Receptor de IGF-1	Baja talla Pre y Postnatal	AR, AD	15q26.3
GPR54 Receptor de la Kisspepetina	Hipogonadismo hipogonadotrófico y Pubertad precoz central	AR, AD	19p13.3
Receptor de la GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrófico	AR	4q21.2
Receptor de la GHRH	Deficiencia de GH	AR	7p15-p14
Receptor de la TRH	Hipotiroidismo hipotalámico	AR	8q23
Receptor de la GH	Síndrome de Laron	AR	5p13-p12
Receptor de la TSH	Resistencia a la TSH	AR	14q31
Receptor de la LH	Hipogonadismo	AR	2p21
Receptor de la FSH	Insuficiencia ovárica; Espermatogénesis	AR	2p21-p16
Receptor de la PTH	Condrodisplasia de Blomstrand	AR	3p22-p21.1
Receptor de la ACTH	Insuficiencia adrenal	AR	18p11.2
Receptor V2 de la Vasopresina	Diabetes Insípida Nefrogénica	XL	Xq27-q28
Receptor del calcio	Hipercalcemia Hipocalciúrica	AD, AR	3q21-q24
Receptor de la AMH	Persistencia de los conductos de Müller	AR	12q13
Receptor de la Leptina	Obesidad	AR	1p31
Receptor 4 de la Melanocortina	Obesidad	AD	18q22
Receptor de LDL	Hipercolesterolemia	AR	19p13.2

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, Ligado a X.

Clasificación de los trastornos endocrinos.

- Estados de deficiencia hormonal.
- Defectos específicos en la biosíntesis hormonal.
- Destrucción glandular.
- Trastornos extraglandulares.
- Estados de hiperfunción hormonal.
- Tumores.
- Hiperplasia.
- Estimulación autoinmune.
- Administración de hormonas exógenas.
- Defectos en la sensibilidad a las hormonas

- Resistencia a las hormonas.
- Hiperrespuesta primaria.

Trastornos no hormonales de las glándulas endocrinas.

- Transmisión de señales a la célula.
- La unión de L-R regula la transcripción génica.
- El Receptor es un factor de transcripción.
- El Receptor regula un 2º mensajero → expresión génica.
- La unión de L-R regula el flujo de iones.
- El Receptor es un canal iónico.
- El Receptor genera un 2º mensajero → abre un canal.
- La unión de L-R regula una enzima.
- El Receptor es una enzima.
- El Receptor regula un enzima, vía proteína G.

> "Una hormona sería cualquier sustancia que liberada por una célula actuase sobre otra célula, tanto cercana como lejana, e independientemente de la singularidad o ubicuidad de su origen y sin tener en cuenta la vía empleada para su transporte, sea esta circulación sanguínea, flujo axoplásmico o espacio intersticial".
>
> Guillemin (1977)

Mecanismos de acción hormonal

El mecanismo de acción hormonal se refiere a la interacción de una hormona con el receptor correspondiente, las respuestas celulares y los efectos biológicos finales. La regulación de la respuesta en la célula diana depende de la desensibilización de los receptores; cuando un receptor tiene por mucho tiempo en contacto con la hormona se puede internalizar y la hormona deja de actuar.

Características generales de las hormonas:

- Las hormonas del grupo I (Esteroides, T3 y T4, Calcitriol, Ac. Retinoico) son hidrofóbicas, están vinculadas a las proteínas de transporte, con una vida media en plasma larga (horas, días), receptor intracelular, mediador (Complejo Hormona-Receptor) y respuesta lenta (expresión genética).
- Las hormonas del grupo II (Catecolaminas, Polipéptidos, Proteínas) son hidrofílicas, no están vinculadas a las proteínas de transporte, con una vida media en plasma corta (minutos), con receptor en la membrana celular, con mediador (AMPc, Ca++, CMPC, DAG. Kinasas) y con respuesta rápida (proteínas constitutivas).

Síntesis, almacén y secreción de hormonas:

- Hormonas hidrosolubles (se almacenan en vesículas, se liberan por exocitosis).
- Hormonas liposolubles (no se almacenan, se liberan por difusión).

Localización de receptores hormonales en la célula diana:

- Hormonas hidrosolubles, tienen receptores en la membrana.
- Hormonas liposolubles, suelen tener los receptores en citoplasma y núcleo, pero a veces también en la membrana.

Mecanismo de acción de hormonas liposolubles:

- Las hormonas liposolubles cuando actúan sobre receptores dentro del núcleo activan genes dando lugar a la síntesis de una proteína.
- Mecanismo de acción de hormonas hidrosolubles.

Las hormonas hidrosolubles pueden modificar la apertura de un canal iónico y la actividad de alguna proteína intracelular mediante un segundo mensajero.

Mecanismos de regulación de la función hormonal:

- Regulación de la secreción
- Retroalimentación negativa (frecuentes)
- Retroalimentación positiva (poco frecuentes)
- Ritmos circadianos
- Regulación por otras hormonas
- Regulación de la célula diana:
- Desensibilización de receptores
- Efecto de otras hormonas

La regulación de la secreción hormonal por retroalimentación negativa es el mecanismo más frecuente:

- Inhibición de la secreción de la glándula endocrina
- Respuesta suficiente hormonal sobre órgano diana

Regulación de la secreción hormonal por ritmos circadianos: algunas hormonas tienen un ritmo de secreción marcado por el ciclo día-noche (cortisol), regulación de la respuesta en la célula diana (la permisividad de una hormona puede hacer que se sinteticen para otra hormona y permitir su actuación.

Glándula Suprarrenal

Fisiología

Características histológicas

Zona	Estructura	Tamaño celular	Contenido lipídico	Respuesta a ACTH	↓ACTH	↑ACTH
Glomerulosa	No definida	Pequeño	Pobre	Pobre	Ninguna	Ninguna
Fascicular	Columnar	Grande	Rico	Aguda	Atrofia	Hipertrofia Hiperplasia ↓ contenido lipídico
Reticular	Estrecha	Compacto	Gránulos de lipofucsina	Crónica	Atrofia	Hipertrofia Hiperplasia Extensión superficial

Corteza suprarrenal (zona glomerular 15%, zona fascicular 75%, zona reticular 10%). Control neuroendocrino del eje hipotálamo hipófiso suprarrenal (ritmo circadiano, respuesta al estrés, retrocontrol negativo). Ritmo circadiano (sobreimpuesto a la secreción episódica; cortisol aumenta a las 3-5 horas del sueño, ritmo circadiano de andrógenos suprarrenales (excepto DHEAS); variabilidad individual: patrón de sueño, exposición luz-oscuridad, ingesta alimentaria). Alteración del ritmo (estrés físico o psicológico, depresión, manía, enfermedad del SNC, Síndrome de Cushing, enfermedad hepática, enfermedad renal, ciproheptadina.

Hormona liberadora de corticotrofina (CRH): 41 A.A., Vida media larga: 26 minutos, Potencian su secreción (ADH y angiotensina II), Inhiben su secreción (oxitocina y ACTH), Neuronas CRH (núcleo paraventricular con extensión a la eminencia media), También es producida por la placenta, Sus niveles aumentan al final del embarazo y en el parto.

Regulación neuroendocrina de ACTH: Estímulo pulsátil de CRH (secreción pulsátil de ACTH independiente de cortisol); factores que estimulan CRH (estrés físico, emocional y químico, hipoglicemia, frío, cirugía, dolor, trauma, hipoxia, depresión, pirógenos y vasopresina);

aumento de ACTH en el estrés (mediado por vasopresina y CRH); niveles fisiológicos de cortisol no inhiben respuesta de ACTH al estrés; glucocorticoides exógenos inhiben la respuesta al estrés.

Regulación neuroendocrina de ACTH: feedback de cortisol (hipotálamo y pituitaria); feedback rápido (sensible a la tasa de cambio de cortisol, no nuclear); feedback lento nuclear (disminución de síntesis de ACTH); feedback corto (ACTH inhibe secreción de CRH).

ACTH: sintetizada y secretada por corticotropo; 39 A.A.; porción aminoterminal (1-18), responsable de acción biológica; patrón secretorio de β-LPH, β-endorfinas y porción aminoterminal (1-131) es similar a ACTH aumenta en estrés; vida media corta: 7-12 minutos; secreción episódica.

Regulación de las zonas de la corteza suprarrenal: zona glomerular, sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; zona fascicular y reticular, ACTH.

Esteroidogénesis suprarrenal: Familia de citocromo P450 oxigenasas: SCC, c17, c21, c11, 17,20 lyasa, P450aldo; P450aldo: 11βhidroxilasa, 18 hidroxilasa, 18 oxidasa

3 βHSD/ISOM; Sulfokinasa; zona glomerulosa, carece de P450c17; zonas fascicular y reticular, carecen de P450aldo.

Control de la síntesis y secreción de aldosterona: Angiotensina II, elevación de potasio, ACTH.

Respuesta al estrés: secreción rápida luego de hipoglicemia; abolido por dosis altas de glucocorticoides; mediación de IL-1 (estimula secreción de ACTH).

Inhibición por feedback: a nivel hipotalámico y pituitario; inhibición rápida de CRH y ACTH en 10 minutos, depende de la tasa de incremento de cortisol (mecanismo no nuclear); inhibición lenta de CRH y ACTH depende de dosis y tiempo de administración de glucocorticoides por atrofia de zona fascicular y reticular, mecanismo nuclear.

Circulación de cortisol y andrógenos suprarrenales: 10% de cortisol libre 75% unido a CBG y 15% unido a albúmina; CBG (50,000) por producción hepática; CBG P4 ocupa 25% de CBG en embarazo; glucocorticoides sintéticos no se unen a CBG (excepto prednisolona); aumento de CBG, estrógenos; albúmina aumenta la afinidad con CBG. Unen A4, DHEA y glucocorticoides sintéticos.

Metabolismo de cortisol y andrógenos suprarrenales: conversión hepática; conjugación hepática (Ac. Glucurónico en posición 3 y 21); depuración y metabolismo; conversión renal (conversión a cortisona por 11HSD evita unión con receptores de mineralocorticoides).

Conversión hepática: inactivación de cortisol por reductasas; Dihidrocortisol-tetrahidrocortisol (3HSD); cortisol-cortisona (11HSD); cortisona-tetrahidrocortisona; conversión a cortol, cortolona y 6 betaOHcortisol.

Depuración y metabolismo de cortisol: metabolismo disminuido en niños, adultos mayores; depuración reducida en ayuno, gestación (aumento de CBG); metabolismo de cortisol a 6 beta hidroxicortisol aumentado en neonato, embarazo, estrógenos, drogas (barbitúricos, mitotane, fenitoína, rifampicina).

Efectos de los glucocorticoides en el metabolismo intermediario: gluconeogénesis, depósito de glucógeno hepático en el ayuno, aumento de la producción hepática de glucosa, disminuye captación y metabolismo de glucosa muscular, disminuye síntesis proteica muscular y aumenta liberación de A.A., aumenta lipólisis en tejido adiposo.

Efectos metabólicos de los glucocorticoides: inhibición de fibroblastos, colágeno y tejido Conectivo; inhibición de formación ósea; estimulación de resorción ósea (aumenta excreción de hidroxiprolina); potencia acción de PTH y Vitamina D3 en el hueso; reduce absorción intestinal de calcio; aumenta excreción urinaria de calcio.

Efectos biológicos de los glucocorticoides: acelera desarrollo de órganos fetales; inhibe crecimiento de niños (en exceso por inhibición de GH); aumenta liberación de PMN; disminuye linfocitos, monocitos y eosinófilos de circulación; disminuye migración de células inflamatorias a la lesión; inhibición de PL A2 (síntesis de PG); inhibe secreción de IL-1; aumenta gasto cardiaco; aumenta tono vascular (potencia efecto de catecolaminas); regula la expresión de los receptores adrenérgicos; regula la síntesis de renina; retención de sodio, excreción de potasio, aumento de la presión arterial (receptores mineralocorticoides); aumento de la función glomerular (receptores Glucocorticoides); efecto farmacológico en SNC con euforia, depresión, psicosis, disminución de memoria, aumento de apetito, insomnio, disminución de libido; inhibición farmacológica de TRH, TSH y T4; inhibición farmacológica de LH y respuesta de LH a GnRH; incrementa tono intraocular (dosis farmacológica).

Efectos biológicos de los andrógenos adrenales: percusores de testosterona y DHT; en varones conversión de A4 a Testosterona (5% de producción de T); en mujeres, en fase folicular produce A4-testosterona (60% de producción de T y 50% de producción de DHT); en mujeres a mitad del ciclo 40% de producción de testosterona.

Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas: ingreso de la hormona al citosol; migración del receptor nuclear hacia el citosol; activación de los receptores en el citosol; ligazón nuclear del complejo hormona-receptor; interacción con el aceptor nuclear (Unión de DNA rico en cisteína); intervención de la proteína del golpe del calor (HSP, 90 kDa); ligazón con el elemento de respuesta de los glucocorticoides; expresión genética específica; transcripción del RNAm; respuesta biológica.

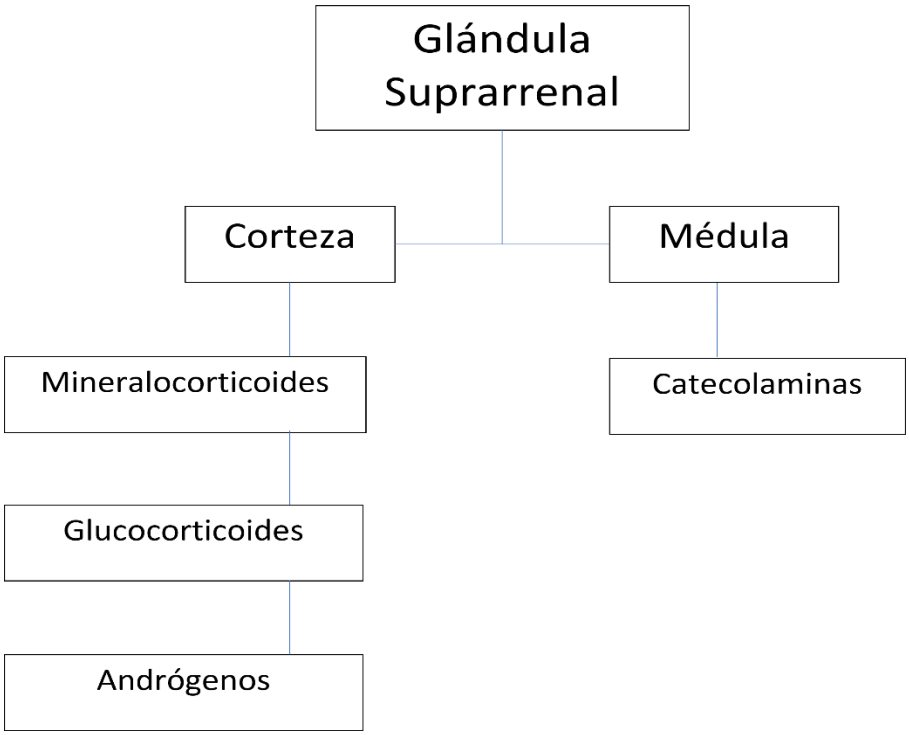
Evaluación funcional de la glándula suprarrenal (I): Cortisol sérico (8 AM); Cortisol urinario; pruebas de supresión con dexametasona; evaluación de la reserva pituitario-adrenal; prueba de estimulación con

ACTH; prueba de metirapona; prueba de hipoglicemia insulínica; prueba de estimulación con CRH.

Evaluación funcional de la glándula suprarrenal (II): DHEA, DHEAS y Androstenediona séricos; Testosterona libre; prueba de supresión con dexametasona.

Fisiopatología

Las suprarrenales o adrenales se localizan sobre cada riñón; además, producen hormonas necesarias para sostener la vida y la salud. Vamos a estudiar en este capítulo: Fisiopatología de la glándula suprarrenal, hiperfunción de la corteza (Síndrome de Cushing), hipofunción de la corteza, hiperplasia suprarrenal congénita, médula suprarrenal.



Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal: hormona liberadora de corticotropina (CRH); hormona corticotropina (ACTH); Cortisol (Esteroides).

ACTH (Corticotropina): péptido de 39 A.A.; sintetizada en Hipófisis Anterior a partir del péptido Proopiomelanocortina (POMC); secreción regulada por CRH, estrés y ritmo circadiano, e inhibida por cortisol; arginina vasopresina (AVP); potencia secreción estimulada por CRH.

Acciones de los glucocorticoides. El metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos disminuye: la glicemia por aumento de gluconeogénesis; lipólisis, colesterol y triglicéridos; resistencia insulina, inhibe captación de glucosa por tejidos como el músculo y tejido adiposo; depósito de tejido adiposo central. En la piel, músculo y tejido conectivo disminuye: la síntesis colágeno y síntesis de proteínas del músculo. En relación con el hueso y metabolismo del Calcio (Ca) disminuye absorción intestinal Ca, aumenta excreción renal Ca, inhibe la producción de osteoblastos.

Acciones de los glucocorticoides: aumenta la presión arterial, la sensibilidad a las catecolaminas y a la angiotensina II; disminuye la vasodilatación por óxido nítrico (NO); retención de sodio (Na) y agua; inmunosupresión, linfopenia; acción antiinflamatoria y antialérgica; aumento de la excitabilidad neuronal; aumento de la secreción ácido clorhídrico (HCl)

La Aldosterona es secretada en zona glomerulosa; los principales estímulos son Angiotensina II (ATII) y potasio; ATII es estimulada por la renina y en forma menos importante es modulada por la ACTH. Acciones de la aldosterona: aumenta la reabsorción renal de Na y H_2O y la excreción renal de potasio (K).

Hiperfunción Suprarrenal

Síndrome de Cushing. Etiología: iatrogenia; ACTH dependiente.

Enfermedad de Cushing: adenoma hipofisiario secretor de ACTH (70% de casos); secreción ectópica de ACTH; secreción ectópica de CRH;

ACTH independiente; adenoma o carcinoma suprarrenal; hiperplasia suprarrenal pigmentada primaria y otros.

Glucocorticoides sintéticos: equivalencia de dosis

Glucocorticoide	**Dosis**	**% efecto hidratos de carbono (HC)**
Hidrocortisona (Cortisol)	20 mg	100%
Cortisona	25 mg	80%
Prednisona	5 mg	400%
Metilprednisolona	4 mg	500%
Dexametasona	0.75 mg	2500%

Síndrome de Cushing. Signos y síntomas: cara de luna; adiposidad centrípeta con joroba de búfalo; piel delgada; equimosis; estrías rosadas; disminución de la masa muscular; hipertensión arterial (HTA); osteoporosis; diabetes; disminución de crecimiento; hipogonadismo; depresión o psicosis; hirsutismo; aumento de peso; fracturas; debilidad muscular; irregularidad menstrual. Exámenes para el diagnóstico: cortisol libre urinario (CLU); medición ACTH; prueba de supresión con dexametasona; prueba de CRH.

Cushing primario: adenoma suprarrenal izquierda; hiperplasia macronodular masiva; enfermedad suprarrenal primaria nodular pigmentada.

Prueba de supresión con dexametasona para el diagnóstico en el Síndrome de Cushing:

- Dosis baja: 0.5 mg dexametasona cada 6 horas por 48 horas; medición de cortisol 8 a 9 de la mañana a las 48 horas. Debe ser menor de 2 μg/dL (50 nmol/l).

- Abreviado: 1 a 2 mg dexametasona en 24 horas; medición de cortisol 8 a 9 de la mañana del día siguiente. Debe ser menor de 2 μg/dL (50 nmol/l).
- Dosis alta: 2 mg dexametasona cada 6 horas por 48 horas; el nivel cortisol debe bajar menos de 50% del nivel inicial.

Si hay disminución es sugerente de enfermedad de Cushing. Si no la hay el test es negativo, sugiere ACTH ectópico. La insuficiencia adrenal es la manifestación clínica de una deficiente producción o acción de los esteroides adrenales.

Epidemiología. Prevalencia: 40 a 110 casos /1.000.000 habitantes. Incidencia: 6 casos/1.000.0000 habitantes. Ligero predominio en hombres en formas tuberculosas y claro predominio femenino en las formas autoinmunes. Es rara en menores de 15 años y en ancianos. Clasificación: insuficiencia adrenal primaria e insuficiencia adrenal secundaria.

Insuficiencia Adrenal Primaria.

Los síntomas cardinales de insuficiencia adrenal primaria fueron descritos por primera vez por Thomas Addison en 1885 e incluían: debilidad, fatiga, anorexia, dolor abdominal, hipotensión ortostática, hiperpigmentación en piel. Etiología: autoinmune; infecciosa; metástasis; infarto o hemorragia suprarrenal; drogas; otras.

Insuficiencia Adrenal Primaria Autoinmune: es la causa más común (80 %); intervienen mecanismos de inmunidad humoral y celular con destrucción de la corteza; los anticuerpos pueden reaccionar con cualquiera de las enzimas de la esteroideogénesis, más comúnmente con la 21 hidroxilas; aislada; síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (Candidiasis mucocutánea, Hipoparatiroidismo, Enfermedad de Addison); síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (Enfermedad de Addison, Diabetes Mellitus tipo I, Tiroideopatía autoinmune)

Insuficiencia Adrenal Primaria Infecciosa: tuberculosis; micosis (Histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis); Sida (Citomegalovirus, Mycobacterium avis, Cryptococcus).

Insuficiencia Adrenal Primaria por metástasis: pulmón; mama; colon; estómago; linfoma; sarcoma de Kaposi.

Insuficiencia Adrenal Primaria por infarto o hemorragia adrenal. Factores predisponentes: sepsis (meningococo, pseudomona, estafilococo); alteraciones de la coagulación; shock traumático). Cuadro de rápida progresión caracterizado por hipotensión severa, dolor abdominal en flancos, fosa lumbar o tórax y fiebre.

Insuficiencia Adrenal Primaria por Drogas: Ketoconazol; Aminoglutetimida; Metopirona; Mitotano.

Insuficiencia Adrenal Primaria por otras causas: Adrenoleucodistrofia (Leucodistrofias, desmielinización); Hipoplasia adrenal congénita; Hiperplasia adrenal congénita; Deficiencia de metabolismo del colesterol.

Insuficiencia Adrenal Primaria parcial: déficit familiar de glucocorticoides; resistencia a los glucocorticoides; hipoaldosteronismo hiporreninémico (nefropatía diabética, nefritis intersticial crónica, AINE, IECA, ciclosporina); hipoaldosteronismo hiporreninémico (congénito aislado, heparina, espironolactona, amilorida, pseudohipoaldosteronismo).

Insuficiencia Adrenal Primaria: dependen del déficit de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos; comienzo insidioso hasta una crisis addisoniana. Clínica: alteraciones generales; debilidad; fatiga; anorexia y pérdida de peso; dolores musculares y articulares; hiperpigmentación de piel y mucosas; disminución del vello; vitiligo; aparato circulatorio; hipotensión arterial; ortostatismo; sincope; náuseas; vómitos; diarrea; dolor abdominal; disminución del flujo renal por deshidratación; azoemia prerrenal; neuroglucopenia, irritabilidad, apatía,

depresión; disminución de la libido; amenorrea; impotencia. Diagnóstico: clínica; laboratorio general (anemia normocítica normocrómica, leucopenia con neutropenia y eosinofilia, hipoglucemia, aumento de urea, hiponatremia, hiperkalemia, hipernatriuria); laboratorio hormonal (cortisol plasmático matinal menor de 3ug/dl, CTH elevada, cortisol libre urinario (útil sobre todo para el seguimiento de los pacientes en tratamiento; valores de cortisol entre 3 y menores a 20 ug/dl, realizar pruebas diagnósticas para reserva adrenal). Imágenes.

Insuficiencia suprarrenal: signos y síntomas (pérdida de peso, hiperpigmentación, hipotensión, vitiligo, fatigabilidad, anorexia, gastrointestinales, mareos.

Enfermedad de Addison. Laboratorio: hiponatremia, hiperkalemia. Estudio: medición ACTH plasmática, prueba de ACTH, se mide cortisol a los 0 y 30 minutos, después de inyección de ACTH, el nivel debe aumentar ± 3 veces del nivel basal o hasta 18-20 ug/dL.

Insuficiencia Adrenal Primaria. Laboratorio hormonal: test de estímulo con ACTH endovenosa, ACTH sintética 250 mcg con dosaje de cortisol a los 30 y 60 minutos, ACTH 1 mcg EV, respuesta normal cortisol mayor que 20 ug/dl, dosaje de anticuerpos antiadrenales. Imágenes: (Rx de Tórax, TAC, RM de abdomen, RMN de cerebro). Control de la dosis: la hidrocortisona es medida como cortisol; no los glucocorticoides sintéticos; CLU de 24 horas; reemplazar el día previo al control con dexametasona, extracción de sangre una hora después de la toma de hidrocortisona (9:00 horas), se espera un cortisol de 20 a 25 ug. Si es mayor disminuir la dosis.

Educación del paciente: ante un estrés menor (fiebre, infección banal, diarrea) hay que duplicar dosis de glucocorticoides; ante situaciones de mayor compromiso (vómitos, quemaduras, traumatismo severo, abdomen agudo) hay que aplicar 100 mg de hidrocortisona por vía parenteral; frente a un procedimiento de diagnóstico invasivo se

recomienda hidrocortisona 100 mg intramuscular; ante un acto quirúrgico, inclusive el parto se recomienda hidrocortisona 100 mg. IV durante el acto quirúrgico y luego 300 mg en 24 horas. Disminución de la dosis: 50 mg de hidrocortisona cada 8 horas; luego 75 mg por día, luego 50 mg por día, hasta llegar a la dosis habitual de la vía oral.

Insuficiencia Adrenal Aguda es la falla súbita y global de la función de la corteza adrenal. Puede sobrevenir en el curso de una enfermedad de Addison, conocida o insuficientemente reemplazada. Puede ser la primera manifestación de enfermedad de Addison. Insuficiencia corticotropa secundaria a tratamiento prolongado con glucocorticoides. Parte de una insuficiencia hipofisaria de variadas etiologías. Paciente en estado crítico, con hipotensión arterial refractaria a la expansión con fluidos y drogas presoras, particularmente si hay alteraciones asociadas tales como hiperpigmentación, vitiligo, hiponatremia, hiperkalemia. Ante la sospecha, extraer una muestra de sangre para cortisol y ACTH y luego iniciar el tratamiento sin demoras. Administrar: 2 a 3 litros de solución fisiológica con monitoreo hemodinámico, hidrocortisona 100 mg IV en bolo y luego 300 mg en goteo en 24 horas o 100 IV cada 8 horas. Determinar la causa desencadenante.

Insuficiencia Adrenal en el Paciente Crítico: La insuficiencia corticoesteroide asociada a enfermedad crítica resulta de una inadecuada actividad del cortisol relacionada a la severidad de la enfermedad, más comúnmente investigada en pacientes con sepsis y shock séptico. (Stefan R.B, The New England Journal of Medicine, May 2009).

Causas: defectos en la síntesis de cortisol; efectos de citokinas; insuficiencia previa (primaria o secundaria no diagnosticada); uso de opioides; altas dosis de diazepam y fentanilo en anestesia; necrosis hemorrágica de las suprarrenales (traumatismos abdominales cerrados, CID, antifosfolipídico, grandes quemados, trombocitopenia inducida por

heparina); resistencia periférica a glucocorticoides; la inflamación induce una resistencia tisular a los glucocorticoides; reducción del número y afinidad de los receptores; aumento de la inactivación de cortisol a cortisona.

Insuficiencia Adrenal Secundaria. Etiología: enfermedad hipotálamo hipofisaria; macroadenoma hipofisario; sarcoidosis; apoplejía hipofisaria; hipofisitis; cirugía; administración de glucocorticoides sintéticos; déficit aislado de ACTH.

Insuficiencia adrenal (IS): la diferencia en el cuadro clínico entre la primaria y la Secundaria es que en la insuficiencia adrenal Secundaria no se observa hiperpigmentación, ni hiperpotasemia. (ACTH suprimida, la zona glomerulosa mantiene su respuesta al sistema de renina-angiotensina-aldosterona).

Síndrome de Ovario Poliquístico

Es importante recordar los eventos históricos que se generaron desde el siglo XIX: Chereau (1844) reconoció cambios escleróticos ovarios; Stein Leventhal (1935) hiperandrogenismo, anovulación y obesidad (ovarios agrandados); Enfermedad Poliquística del Ovario; Resistencia a la insulina (1980); Síndrome Metabólico.

El Síndrome de Ovario Poliquístico se define con la presencia de oligoamenorrea, hiperandrogenismo clínico y/o endocrinológico, cuadro de poliquistosis ovárica en ultrasonido. (Consenso de Rotterdam, 2003)

El diagnóstico es basado principalmente en características clínicas y se deben evitar numerosas pruebas de laboratorio que no contribuyen en el manejo clínico, siendo el ultrasonido el examen complementario prioritario; para diagnosticar, ecográficamente, los ovarios poliquísticos debemos tomar en cuenta lo siguiente:

- Ecografías en 2 dimensiones: más de 12 folículos menores de 10 mm con un volumen ovárico de más de 10 ml.
- Ecografías en 3 dimensiones: más de 20 folículos, con la presencia de folículo dominante: repetir examen en el siguiente ciclo. (Allemand M, Tummon M. Fertil Steril, 2006 Jan).

Prevalencia: 6 a 10% de mujeres en edad fértil, 75% de casos en infertilidad anovulatoria, 83% de los casos clínicos de acné. Mas frecuente en lesbianas. (Agrawal R, Sharma S, Balen A. Fertil Steril, 2004 Nov)

La relación entre “anovulación fisiológica de la adolescencia” y disfunción ovulatoria debida a SOP está bien definida (Rosenfield D. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000).

Clínica: oligomenorrea 66.2 %, amenorrea 9.5%, irregularidad 0,8%, hirsutismo 43.8%, acné 42.4%, obesidad central 41.2% (Jugo D, Paredes F; 2002).

Sintomatología metabólica: obesidad, hiperinsulinemia, obesidad central, acantosis nigricans.

Fisiopatología: resistencia a la insulina (gran respuesta ovárica, gran resistencia corporal), hiperinsulinemia, hiperandrogenismo.

Factores Relacionados al SOP: obesidad (obesidad variable en la resistencia insulina, mejor obesidad central que IMC), prolactina, leptina, StAR, homocisteína, genéticos, inmunológicos.

La obesidad central es un marcador clínico válido de androgenización en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos; además, la genética tiene una alta prevalencia dentro de una misma familia. Por último, en el desarrollo del SOP hay factores genéticos y ambientales. (Franks S. Int J Androl, 2005)

Para las pacientes lo más importante es el tratamiento de la anovulación e hirsutismo. Además, es importante revertir el hiperandrogenismo, proteger el endometrio del hiperestrogenismo, modificar los hábitos, evitar las consecuencias del hiperinsulinismo crónico y lograr que la mujer ovule. Para todo esto la metformina es la base para el tratamiento de la insulinorresistencia, hiperinsulinismo y el trastorno de las hormonas esteroideas. Sin embargo, de acuerdo con Adam Balen, de lejos, el mejor tratamiento son los cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio; y son superiores a la metformina.

El SOP en la menopausia es relativamente frecuente; 6.7% de mujeres post menopáusicas se atienden en la consulta ambulatoria. Marcador del perfil metabólico está asociado con un alto riesgo para ECV. (Margorin e et al. Maturitas, 2005)

El SOP está presente en las diferentes etapas de la vida: bajo peso al nacer, adrenarca precoz, pubarca precoz, menarca tardía, alteraciones del ciclo, obesidad, esterilidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, anovulación, cáncer de endometrio, síndrome metabólico.

El nuevo enfoque del Síndrome de Ovarios Poliquísticos se refiere a que es un trastorno común y un serio problema de salud; y se no le da la debida importancia. La definición de SOP ha sido ampliada de un desorden que se presenta en la menarquía y termina con la menopausia, a un desorden que puede estar presente desde el nacimiento hasta la senectud. El SOP en adolescentes obliga a que cada paciente debería ser evaluada con un test de tolerancia a la glucosa y perfil lipídico. Es muy importante la prevención de la diabetes y enfermedad cardiovascular a través de la modificación del estilo de vida, ejercicio regular y una dieta balanceada; especialmente en adolescentes, quienes tienen la oportunidad de establecer sus hábitos antes de entrar en la etapa de la adultez. En la adolescencia y la adultez hay la asociación entre la obesidad (particularmente la presencia de obesidad central) y la manifestación de síntomas de SOP. Entonces, la prevención de la obesidad y la obesidad central en las mujeres jóvenes es muy importante. (Duleba A, Banaszewska B, Spaczynski R. Fertil Steril, 2003)

Debido a los efectos beneficiosos de la pérdida de peso, los programas de intervención en estilo de vida deben representar el “objetivo de primera línea”. Los programas multidisciplinarios que incluyan educación, dieta, ejercicios, manejo del estrés, soporte sicosocial, tendrán un gran impacto en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con SOP, sobre todo en jóvenes. No debemos limitar el estudio y tratamiento a problemas de aspecto físico e infertilidad. Se hace necesario que el SOP, sea enfocado como un *Programa Preventivo Promocional*, para evitar ver comprometida la sobrevida de las que lo padecen.

Disfunciones sexuales masculinas

En 1987 la OMS definió la "*salud sexual*" como un derecho básico del ser humano. Hasta entonces la sexualidad no era una parte integrante de la salud, de tal forma que constituía un asunto ajeno al médico de Atención Primaria de Salud. No existe una adecuada formación en el currículo de la carrera de Medicina y Cirugía respecto a los trastornos de la sexualidad; lo cual no nos exime a los médicos de la responsabilidad de formarnos en este campo para poder implicarnos en el estudio y tratamiento de la sexualidad de nuestros pacientes.

Los pacientes tienen derecho a ser tratados por las disfunciones de la sexualidad, los cuales tienen alta prevalencia:

- Masters y Johnson un 50% de parejas.
- Frank, Anderson y Rubistein 40% hombres y 60% mujeres.
- Laumann, Paik y Rosen 31 % hombres y 43% mujeres.

Ante un problema sexual es el médico de APS es quien es consultado por sus pacientes al inicio. Además, los problemas sexuales no sólo repercuten en el paciente, sino que también se va a encontrar afectada la pareja y, por ende, el entorno familiar y social.

Otra causa de disfunciones de la sexualidad es la ocasionada por enfermedades y los fármacos utilizados para tratarlas. Muchas veces pueden ser síntomas centinelas de patologías ocultas; uno de cada tres pacientes que consulta por disfunción eréctil, presentan una patología oculta, siendo las más frecuentes: dislipemias (27,3%), diabetes (22%), hipertensión arterial (20,4%), trastorno de ansiedad (18,5%), trastorno depresivo (14,6%) y problemas urológicos (4%), teniendo en cuenta que algunos pacientes presentan más de una simultáneamente, se debe buscar el beneficio de tratamiento conjunto. Las disfunciones sexuales abarcan diferentes formas de incapacidad para participar en una relación sexual deseada. Puede ser falta de interés, imposibilidad de sentir placer, fracaso

en la respuesta fisiológica necesaria para la interacción sexual, o incapacidad para controlar o sentir el orgasmo. Muchos individuos manifiestan preocupaciones sobre su funcionamiento sexual que no merecen el diagnóstico de disfunción sexual. Sin embargo, el diagnóstico de disfunción sexual se basa en un juicio clínico en el que debemos tener en cuenta los diferentes aspectos del individuo y del medio en el que vive.

En relación con la etiología, siendo la respuesta sexual un proceso psicosomático, lo normal es que en las disfunciones sexuales estén implicados tanto factores psicológicos como somáticos. En algunos casos es posible identificar claramente una etiología psicógena u orgánica, pero lo más frecuente es que resulte difícil estar seguro de la importancia de una y otra. Los trastornos sexuales no suelen aparecer de forma aislada:

- Pueden ser manifestaciones de enfermedades somáticas.
- Puede relacionarse con problemas de salud psicológicos o psiquiátricos.
- Pueden ser reflejo de dificultades de relación interpersonal o del estrés.
- El primer paso que recomienda un algoritmo del trastorno sexual es que: "*consideremos el papel de una enfermedad médica general o del consumo de sustancias y si la disfunción sexual se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental*".

Factores de riesgo cardiovascular:

- Edad: Es el mayor factor de riesgo.
- Hipertensión arterial (HTA): Varones (*disfunción eréctil*), mujeres dificultades para lubricar y alcanzar el orgasmo.
- Colesterol
- Ejercicio físico: Sedentarismo (*disfunción eréctil*).
- Tabaco (*disfunción eréctil*).

- Aterosclerosis

La causa más común de disfunción sexual orgánica es de origen vascular. Es frecuente la asociación entre cardiopatías y disfunciones sexuales; además, hay riesgo cardiaco potencial en la propia actividad sexual.

Alteraciones hormonales y metabólicas:

- Diabetes: El 50% de los varones con diabetes padece *disfunción eréctil*. En mujeres, lo más frecuente es disminución de la lubricación vaginal (37%).
- Insuficiencia renal crónica.
- Puede provocar la aparición de *disfunción eréctil* en el 80% de los hombres, y deseo sexual hipoactivo en el 73% de las mujeres.
- Alteraciones genitourinarias.
- Enfermedades neurológicas.
- Trastornos psicosomáticos.

Diversos estudios sobre disfunciones sexuales sugieren que alrededor del 20 al 25% de los casos se deben al uso de fármacos de uso común en la Atención Primaria de Salud. Es necesario conocer los principales principios activos que interfieren en la función sexual para evitar el rechazo de los pacientes y el consiguiente abandono del plan terapéutico. Las drogas y fármacos pueden interferir en la función sexual a través de cualquiera de los siguientes mecanismos:

- Efectos sobre el sistema nervioso.
- Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisogonadal.
- Efectos sobre el sistema vascular.

Las sustancias psicotropas y los antihipertensivos son los dos grupos farmacológicos que más pueden interferir en la función sexual.

Fármacos con acción hormonal

- Disminuyen la acción de la testosterona (antiandrógenos, esteroide, digoxina, espironolactona, ketoconazol, clofibrato)
- Aumentan los niveles de prolactina (cimetidina, metoclopramida, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, metildopa, fármacos para la hipertensión arterial)
- Simpaticolíticos (clonidina, alfametildopa, reserpina, guanetidina)
- Betabloqueantes (propanolol, betapindol, atenolol, metoprolol)
- Diuréticos (tiazídicos, espironolactona, antialdosterónicos)
- Fármacos psicotrópicos
- Antipsicóticos y neurolépticos (Fenotiazinas, Tioxantinas, Butirofenonas, Tioridazinas, Haloperidol)
- Antidepresivos y "eutimizantes" (tricíclicos y tetracíclicos; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos de última generación (IRSA) y antagonistas de rc adrenérgicos y 5-HT2 (NaSSA); inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO); carbonato de litio.
- Benzodiacepinas

Drogas de abuso (Alcohol, Nicotina, Anfetaminas, Barbitúricos, Narcóticos, Cannabis, Cocaína, Opiáceos)

Otros fármacos implicados (Antihistamínicos y anorexígenos, Estatina)

En Atención Primaria de Salud las *disfunciones sexuales* se definen dentro de las cuatro siguientes dimensiones:

- Primaria, secundaria o adquirida, en relación con la presentación en el tiempo de la disfunción.
- Orgánica o funcional según su posible etiología.
- Carácter generalizado o situacional.
- Grado de severidad de la disfunción, total o parcial

Disfunción eréctil (DE)

Definida como la incapacidad para conseguir o mantener una erección con la suficiente rigidez como para llevar a cabo relaciones sexuales satisfactorias. (National Institutes of Health, NIH) Actualmente la OMS clasifica la disfunción eréctil (DE) como enfermedad tipo III por las graves repercusiones en la calidad de vida del paciente.

Epidemiologia de la disfunción eréctil

La disfunción eréctil supone el primer motivo de consulta en la mayor parte de los servicios sexológicos. En España se estima que entre un millón y medio y dos millones de hombres padecen *disfunción eréctil*, lo que supone una prevalencia de entre el 12,1 y el 19% de los varones (Estudio EDEM, Martín Morales et al., 2001). En USA afecta a entre 10 y 20 millones de hombres, y según el Massachussets Male Aging Study (Feldman, 1994), el 52% de los varones de entre 40 y 70 años padecen *disfunción eréctil* de distinto grado, aumentando este porcentaje con la edad y llegando hasta el 67% a los 70 años.

Fisiología de la erección

La erección es una respuesta fisiológica en la que participan mecanismos vasculares, neurológicos y endocrinos. Se inicia mediante estímulos sensoriales que se generan en órganos genitales y/o estímulos psicógenos, visuales, auditivos, etc., que se trasladan hacia el cerebro. Vasodilatación de las arterias cavernosas y helicinas del pene, que provocan un aumento del flujo sanguíneo hacia los espacios lacunares. La expansión contra la túnica albugínea provoca la compresión de los canales de drenaje venoso.

Etiología.

Factores orgánicos: diabetes, alteraciones cardiovasculares (son la causa más importantes, HTA, fármacos, alcohol, tabaquismo, insuficiencia renal, hiperlipemia, alteraciones neurológicas).

Factores psicológicos:

Predisponentes (educación moral y religiosa restrictiva, relaciones entre los padres deterioradas, inadecuada información sexual, experiencias sexuales traumáticas durante la infancia, inseguridad, modelos paternos inadecuados o trastornos de personalidad).

Precipitantes (disfunción sexual previa, problemas de pareja, infidelidad, expectativas poco razonables sobre el sexo, fallos esporádicos, edad. Depresión, ansiedad, anorexia nerviosa, experiencias sexuales traumáticas, estrés, aborto).

Mantenedores (ansiedad ante la relación sexual, anticipación del fallo, sentimientos de culpa, falta de atracción, miedo a la intimidad, deterioro de la autoimagen, información sexual inadecuada, escasez de estímulos eróticos, miedos o fobias específicas, escaso tiempo dedicado al galanteo o trastornos mentales).

Evaluación

Rosen et al. diseñaron en 1997 el International Index of Erectile Function (IIEF), cuestionario autoadministrado de 15 items que analizaba 5 parcelas diferentes de la actividad sexual: función eréctil, orgasmo, deseo sexual, satisfacción del acto y satisfacción sexuales en general. Como método de screening, en el ámbito clínico. De ahí surgió, en 1999, el cuestionario SHIM, cuya puesta de largo se llevó a cabo en un amplio ensayo clínico que investigaba la seguridad y eficacia de los PDE 5.

Tratamiento

Tratamiento farmacológico oral

a. Inhibidores Selectivos de la Fosfodiesterasa tipo (PDE 5):
    - Citrato de sildenafil (Viagra®): Su efecto comienza entre 20 y 60 minutos tras la ingesta y facilita la erección hasta 4-5 horas. En los estudios de dosis fijas, la proporción de pacientes que

reconoció que el tratamiento mejoró sus erecciones fue del 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) en comparación a un 25% con placebo. Dosis: 50 mg tomados a demanda, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerancia, la dosis se puede aumentar a 100 mg o disminuir a 25 mg. Dosis máxima 100 mg.

- Tadalafilo (Cialis®): Dosis 10 mg tomados antes de la actividad sexual. En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede aumentar a 20 mg.
- Vardenafilo (Levitra®): la concentración plasmática máxima entre 30 y los 120 minutos. Dosis: 10mg a demanda, según su actividad se puede emplear 20mg o disminuir a 5mg.

b. Fármacos de acción central:

- Apomorfina (Uprima): es un agonista dopaminérgico D2 que actúa a nivel del núcleo paraventricular hipotalámico. Su administración es sublingual y tarda en actuar en torno a los 20 minutos tras la ingesta. Su eficacia es mucho menor que los inhibidores de la PDE 5, y cuando resulta eficaz es a dosis de 3 o 4 mg (con aumento de los efectos adversos) y en pacientes con *disfunción eréctil* predominantemente psicógena. Dosis: 2 a 3mg., 20min antes de la relación sexual.

c. Terapia intracavernosa con drogas vasoactivas:

- La droga de elección es la prostaglandina E1 (alprostadil). Este tratamiento debe reservarse para casos en que existe contraindicación de empleo de la terapia oral o si ésta no es efectiva. Es recomendable que sea manejada bajo supervisión del urólogo ante el riesgo de complicaciones, y el paciente debe ser entrenado en la práctica de la inyección. Dosis: 2,5mcg administrado por vía intracavernosa (IC) aumentando en 2,5mcg

hasta lograr la erección. Dosis habitual 10-20mcg. máximo 60mcg.

d. Dispositivos de vacío

- El dispositivo de vacío logra una erección al aplicar una presión negativa en el pene flácido, permitiendo un llenado sanguíneo, que es retenido por una banda elástica en la base del pene. Los principales efectos adversos son el dolor del pene, dificultades para la eyaculación y alteraciones en la sensibilidad del pene. El paciente los puede adquirir sin prescripción médica, y su empleo junto a terapia sexual resulta útil en el 84% de los casos (Wylie, Jones y Walters, 2003). El aparato no debe ser mantenido actuando durante más de 30 minutos.

e. Tratamiento sexológico

- Consejo sexual: resolver las dudas, detectar y corregir sus mitos y expectativas irracionales y proponer un modelo de relación sexual no demandante y no centrada en el contacto genital (en especial en la penetración), sino en el erotismo y que favorezca la comunicación sexual. El consejo sexual también buscará favorecer que el paciente adopte un estilo de vida más saludable para su salud sexual.
- Terapia sexual: si el médico dispone de la formación sexológica necesaria podrá aplicar un programa.

Según el resultado de recientes investigaciones (Cabello, 2004), la terapia combinada *sildenafil más terapia sexual* es la herramienta más eficaz para el tratamiento de la *disfunción eréctil*. Las ventajas de la terapia combinada permiten la modificación de los factores tanto desencadenantes como mantenedores y facilita la intervención con la pareja; además, mejora la adherencia al tratamiento farmacológico.

Eyaculación precoz (EP)

La eyaculación persistente o recurrente es la respuesta a una estimulación sexual mínima antes, durante o poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee (DSM IV-TR APA,2000). Los parámetros diagnósticos del DSM IV-TR incluyen otros aspectos útiles en el diagnóstico del problema como: el comienzo o duración (si es primaria o secundaria) y el contexto (si es generalizada o situacional).

Epidemiología

Prevalencia entre el 15 y el 40% de los hombres, suponiendo en torno a un 30% de las demandas de atención sexológica.

Etiología esta generada en las siguientes situaciones: fármacos (clorhidrato de trifluoperacina, opiáceos, clorhidrato de pseudoefedrina); la rapidez e intensidad de la estimulación sexual; la capacidad para controlar el reflejo eyaculatorio; el umbral eyaculatorio, alterado en la *eyaculación precoz*; el déficit de habilidades sexuales o la ansiedad ante la relación; la frustración secundaria a un coito eventualmente rápido que provoca la evitación de la relación y el descenso de la frecuencia sexual; conflictos no resueltos en la relación de pareja; existencia concomitante con *disfunción eréctil* o de trastornos psicopatológicos.

Evaluación: no existen pruebas complementarias específicas para el diagnóstico de la *eyaculación precoz*; sí resultan útiles algunos autoinformes, como el Autotest de Eyaculación Precoz de Gindin y Huguet.

Tratamiento: ISRS (Fluoxetina, paroxetina y sertralina); tricíclicos (Clomipramina).

Terapia sexual. Estrategias individuales: entrenamiento en relajación fisiológica; aprendizaje del control del músculo pubocoxígeo; autosensibilización corporal.

Estrategias en pareja: suspensión temporal de la penetración, ejercicios de focalización sensorial, técnica conductual de parada-arranque, técnica conductual del apretón (Masters y Jonson), técnica cognitiva del continuum de la excitación (Metz, 1993), técnica de aclimatación al coito.

Glándula Tiroides

Este tema es una transcripción del libro de los mismos autores: "*Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Tiroideas para Médicos no Especialistas"*; pues resulta tan explicito y sencillo que decidimos incluirlo dentro de este texto de fisiopatología.

Anatomía. **-** La Tiroides pesa normalmente cerca de 15 a 20 g y está formada por dos lóbulos (derecho e izquierdo), que tienen la forma de alas de mariposa unidos por un tercer lóbulo central llamado Istmo. Su ubicación topográfica es en la parte anterior del cuello a ambos lados del cartílago tiroideo. Sin embargo, defectos embrionarios pueden ocasionar una tiroides lingual que es poco común, tiroides retroesternal o agenesia de uno o ambos lóbulos. La Tiroides generalmente no es palpable y su crecimiento anormal se llama *bocio*. Es un órgano muy vascularizado, además, junto a su lecho pasan muchos nervios y el más importante es el *recurrente laríngeo* que es el que permite el movimiento de las cuerdas vocales. En esta región, el suministro de la sangre a la tiroides, el drenaje linfático, la posición de los nervios laríngeos recurrentes y la situación de las glándulas del paratiroideas es de importancia particular. La arteria tiroidea superior normalmente nace como la primera rama de la carótida de la externa sobre la bifurcación de la carótida. En su curso hacia el polo superior de la tiroides es cruzada por la rama externa del nervio laríngeo superior el cual hay que protegerlo durante la cirugía para no dañarlo. La arteria tiroidea inferior normalmente nace del tronco tirocervical de la subclavia, asciende bajo la fascia prevertebral en el cuello, y cruza medialmente detrás de la vaina de carótida. Penetra la fascia prevertebral y alcanza la superficie posterior de la glándula tiroidea. La tiroides es drenada por tres pares de venas. La vena tiroidea superior acompaña la arteria tiroidea superior y se vacía en la yugular interna o la vena facial común al nivel de la bifurcación de la carótida. La vena tiroidea media drena la parte centro lateral de cada lóbulo tiroideo, cruza la arteria carótida común y se une a la yugular interna. La vena tiroidea inferior surge del polo inferior de la glándula y desciende para unirse la vena innominada. El drenaje linfático se hace comúnmente a los grupos ganglionares yugulares medios y bajos. El istmo y la parte media de la glándula se drenan a los ganglios pretraqueales y prelaríngeos. Los nervios laríngeos recurrentes ascienden del mediastino y atraviesan el sulcus traqueoesofágico o lateral a esta ranura. Los nervios tienen una relación inconstante con las arterias tiroideas inferiores y a la superficie posterior de la tiroides. Cada uno puede cruzar delante o detrás de la arteria, o puede pasar entre sus ramas. Al nivel de los dos o tres anillos traqueales superiores, cada nervio se junta estrechamente a la superficie posterior de la tiroides y raramente puede penetrar la glándula. Los nervios normalmente dividen en ramas anterior y posterior y penetran la laringe. Las glándulas Paratiroideas pueden estar en cualquier parte del compartimiento visceral del cuello entre la bifurcación de la carótida y el mediastino superior. Las glándulas superiores normalmente se encuentran hacia atrás, cerca de la cápsula del tercio superior de la tiroides. Las glándulas inferiores están junto al polo inferior de la tiroides y reciben la vascularización de una rama de la arteria tiroidea inferior. ***Fisiología.*** **-** Las T3 y T4 son hormonas singulares en el

sistema endócrino y es el yodo su principal e insustituible componente, por tal razón si el organismo no dispone de yodo no puede producir las hormonas tiroideas. *No podemos vivir sin yodo*. Más de 99% de las hormonas tiroideas que circulan en la sangre están fijadas a proteínas séricas, principalmente a la globulina fijadora de la tiroides (TBG). Sólo la hormona libre penetra a las células, fijándose a los receptores hormonales nucleares que regulan el control de DNA de los procesos oxidantes en todo el cuerpo. La función más importante de la tiroxina y sus variantes es la de participar en el desarrollo del sistema nervioso. Si la madre no consume nada de yodo el feto no tiene tiroxina y nace con idiocia, idiotez o cretinismo endémico. Sin embargo, todo esto puede superarse con el consumo de yodo, ya que el cerebro se desarrolla principalmente en los 3 primeros años de vida. En las zonas donde hay endémicamente deficiencias de yodo la madre durante el embarazo y lactancia y el niño deben consumir sal yodada. El yodo se consume en forma de sales de yoduro el cual es absorbido en el intestino delgado en forma de yodo iónico y la Tiroides a través de la "trampa del yodo" lo capta; sin embargo, parte de este se elimina por la orina, saliva, mucosa gástrica y una pequeña cantidad por la leche materna, cantidad suficiente para el niño que se alimenta del pecho de su madre. Además, las leches maternizadas contienen el yodo requerido por el niño. *Mecanismo de fabricación:* La hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH) estimula la captación y de yodo, su fijación a la tirosina a través de la peroxidasa, el acoplamiento de Monoiodotirosina o Diiodotirosina para formar T3 (triyodotironina) o T4 (tiroxina), y la liberación de T3 y T4. El tiroides a través de un proceso de oxidación liga al yodo a un aminoácido esencial que en presencia de la enzima Tiroperoxidasa (TPO) forma la tirosina y es esta última la que permite la transformación del yodo iónico en yodo orgánico. Debemos recordar más adelante que los Anticuerpos Antitiroideos anti-TPO bloquean a la TPO y graves complicaciones en la producción de las hormonas tiroideas siendo esta la causa más frecuente de Hipotiroidismo. El acoplamiento de una moléculas de yodo a la Tirosina produce la Monoiodotirosina (T1) y la de dos la Diiodotirosina (T2); la unión de dos moléculas de T2 forma la Tiroxina (T4) y la unión de una molécula de T1 y una de T2, formará la T3 o Triyodotironina. Estos productos se conjugan y forman un complejo hormonal en la Tiroides que es la Tiroglobulina (TGB) que, luego de acuerdo con los requerimientos y por hidrólisis pasan a la sangre las hormonas tiroideas como T4 y T3. Las hormonas que produce la tiroides no se utilizan directamente sino las que salen del fraccionamiento de la Tiroglobulina: Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3). La T4 y T3 están ligadas a un “transportador” que es una proteína específica llamada "proteína transportadora de compuestos yodados" (PBI). Como consecuencia la mayor parte de T4 y T3 circulan en su forma "ligada a la PBI y sólo una muy pequeña porción está en su forma libre en la sangre y constituyen las auténticas hormonas activas, denominadas T4-Libre (T4L) y T3-Libre (T3L). La proporción de T3 es muy baja en relación con la T4. Sin embargo, la T3 es más activa y tiene una vida media más corta que la T4 y el 80% de ella procede de la desyodación de la T4. Por ello, en cierto modo, la T4 se comporta como una prohormona en la periferia. La T4 puede también convertirse en T3 inversa (rT3), que es inactiva, lo que ocurre en el ayuno y en enfermos graves como mecanismo de adaptación para reducir el gasto energético. (Esteva E. 2010) *Regulación:* Podemos decir que la función reguladora de la fabricación de hormonas tiroideas la tiene la Hipófisis a través de la producción de la Hormona

Estimulante de la Tiroides, TSH (Thyroid Stimulating Hormone) y es la que activa o desconecta la actividad de la Tiroides. Las hormonas tiroideas tienen un efecto retroalimentador que inhibe directamente a las células tirotrópicas hipofisarias desensibilizándolas para el efecto estimulador de la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH). Es un mecanismo sencillo, pero preciso, si el nivel hormonal tiroideo baja en la sangre, la hipófisis lo capta y aumenta la TSH y esta estimula la producción hormonal de la tiroides y se libera más hormona, cuando el nivel es alto, disminuye la TSH en sangre y la tiroides disminuye su producción. Este proceso se desarrolla de la siguiente manera: la existencia de una cantidad adecuada de hormona tiroidea en el organismo se regula a través del hipotálamo y de la adenohipófisis que controlan la secreción tiroidea. La TSH eleva la proteólisis de la tiroglobulina, liberándose hormonas tiroideas a la sangre; luego, se incrementa la actividad de la trampa de yodo con lo cual aumenta su captación en las células glandulares y su concentración en el coloide, se intensifica la yodación de la tirosina para formar hormonas tiroideas, todo esto aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas. La secreción de TSH por la hipófisis está controlada por una hormona hipotalámica, la hormona liberadora de tirotropina (TRH), transportada hasta la adenohipófisis por la circulación portal hipotálamo-hipofisaria. Uno de los estímulos que más aumentan la secreción de TRH y, por consiguiente, la de TSH, es la exposición al frío, en un control fisiológico de la temperatura por los centros hipotalámicos. Sustancias como la somatostatina o la dopamina también aumentan estimulan la cascada desde hipotálamo y los estados de ansiedad disminuyen la secreción de TSH, adicionalmente, el aumento de la hormona tiroidea en sangre reduce la secreción de TSH. Cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta hasta 1.75 veces del valor normal, la secreción de TSH disminuye prácticamente hasta desaparecer, por acción directo sobre la propia adenohipófisis. (Hernández, 2016) ***Bocio multinodular normofuncional.*** **-** Este es un Bocio con varios nódulos y con una glándula *normofuncional* o sea sin Hipertiroidismo y cuando no encontramos la tiroides aumentada de tamaño, aunque haya varios nódulos, estaríamos frente a una Degeneración Multinodular. Podríamos decir que la Degeneración Multinodular es una enfermedad evolutiva en la cual varios grupos de células tiroideas no responden bien al control de la Hipófisis y crecen a un ritmo distinto del resto de las células tiroideas normales. Esta es una enfermedad benigna, quizá de tipo congénito y sería extremadamente raro que degenere en un Cáncer de Tiroides. A partir de los 35 o 40 años se presenta más frecuentemente ya que estas células atípicas crecen lentamente. El diagnóstico se hace a la observación o a la palpación y se confirma a través de la gammagrafía (scanning tiroideo). La ecografía se utiliza para el control de la evolución del tamaño del tiroides y de los nódulos. En la gammagrafía solo se ven los nódulos fríos mayores de 1 cm. Sin embargo, en los estudios histopatológicos se descubren multitud de pequeños grupos de células o sea micronódulos. De esta forma pasamos del diagnóstico clínico de Bocio Multinodular, al más fino de Degeneración Multinodular que podría o no evolucionar y solo en este caso relativamente avanzado es que se diagnostica como Bocio Multinodular. *Frecuencia:* El Bocio Multinodular está íntimamente relacionado con el Bocio Simple y por lo tanto la frecuencia del Bocio Multinodular está relacionada con la existencia de Bocio Simple. El Bocio Multinodular se presenta casi exclusivamente en mujeres y con mayor frecuencia en zonas con déficit de yodo (10 - 15% de la población), aunque el consumo de sal yodada ha disminuido

drásticamente este porcentaje. Sin embargo, aunque los aporte de yodo en la dieta sean adecuados el Bocio Multinodular se mantiene en el 4%. En el Ecuador probablemente supera el 5%. Los nódulos tiroideos < 1 cm. de diámetro son benignos en 98.4% de los casos. Los nódulos > 1 cm. de diámetro, tienen mayor posibilidad de ser malignos. *Causas y evolución:* El Bocio o Hiperplasia Multinodular es una enfermedad evolutiva y de predisposición genética, que se inicia como un Bocio o Hiperplasia Simple en la etapa infantil o de adolescencia y que, al pasar los años, se forman clones celulares que responden de una manera diferente al estímulo de la TSH. Probablemente desde el embrión existan grupos de células tiroides más sensibles a la TSH y formarían grupos celulares de tipo nodular. Su evolución suele ser muy lenta, inclusive a partir de los 45 años el crecimiento de la tiroides puede estancarse. *Signos y síntomas:* El Bocio Multinodular lo descubre el paciente o los familiares como un abultamiento que comenzó a crecer hace varios años. En varios casos son los trastornos compresivos los que lo llevan al médico. Cuando hay procesos avanzados y con un bocio grande se produce desplazamiento traqueal con sensación de opresión en el cuello y dificultad al tragar. En general el Bocio Multinodular casi no da síntomas y la mayoría de los pacientes, prefieren el Bocio, aunque sea bastante manifiesto, al riesgo quirúrgico. Los nódulos demasiado grandes ocasionan molestia, ronquera o disfagia. Los grandes bocios multinodulares retroesternales causan disnea por compresión de la tráquea, los subesternales pueden causar el síndrome de la vena cava superior, que se manifiesta por eritema facial y distensión de las venas yugulares que progresa a la cianosis y edema facial cuando ambos brazos se elevan sobre la cabeza (signo de Pemberton). La tiroides se explora en una habitación bien iluminada, luego se le da agua para beber al paciente, se observa el cuello durante la deglución ya que la tiroides se mueve hacia arriba y en los cuellos extremadamente delgados esta glándula es visible. Debemos buscar crecimiento o la asimetría de la glándula. Para palparla lo hacemos desde atrás, con la persona sentada, usando el segundo y tercer dedo de cada mano. Al deglutir agua, se perciben los nódulos tiroideos moviéndose entre los dedos. Se nota la localización de cualquier nódulo, así como su tamaño, firmeza y dolor. También se buscan adenomegalia en el cuello. En toda glándula tiroidea crecida se buscarán soplos mediante auscultación. *Diagnóstico:* Luego del diagnóstico clínico del Bocio se ordena una titulación de la TSH y las hormonas tiroides cuyos resultados confirman la normofuncionalidad de la Tiroides. Para definir la morfología de la hiperplasia se requieren los siguientes exámenes: Gammagrafía; (La gammagrafía es el examen que confirma el diagnóstico clínico de sospecha del Bocio Multinodular. Demuestra el aumento de tamaño de la tiroides y principalmente la distribución irregular del trazador en la glándula. Los nódulos se ven generalmente como zonas con menor fijación del trazador (nódulos fríos), el resto de la glándula aparece normal. Cuando la enfermedad está muy avanzada se ven nódulos funcionantes "calientes" dentro de zonas no funcionantes. Cuando los nódulos calientes son *autónomos*, o sea, que funcionan independientemente de la Hipófisis, y si son grandes o varios pueden inhibir la secreción de TSH (*inhibidores*). Un Bocio Multinodular con nódulos de tipo Autónomo-Inhibidor significa su evolución una forma Hiperfuncional o Tóxica) Ecografía; (La ecografía en el Bocio Multinodular es poco útil, mientras en la gammagrafía se evidencia una distribución muy irregular del trazador, la ecografía es casi normal. La ecografía tiene utilidad con el control de la evolución de la

enfermedad cuando algún nódulo está aceptablemente delimitado y pueden tomarse sus medidas, aunque, generalmente, la mayoría tienen bordes mal definidos con ecogenicidad ligeramente más densa que el parénquima normal lo que hace difícil medirlos. De repente hay algún "nódulo dominante" y debe de ser también medido para su control. La Tiroides con Bocio Multinodular es muy vascularizada lo cual se evidencia en la Ecografía Doppler-Color, situación que evita la degeneración necrótico-caseosa central de los nódulos, los adenomas si tienen esta complicación. Sin embargo, se han encontrado en una misma glándula una Degeneración Multinodular con un adenoma no funcionante. Esta evidencia la hemos demostrado con estudios histopatológicos de glándulas en las que se habían realizado ecografía previa). *La punción biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF):* Se utiliza una aguja calibre 25 para obtener una biopsia de nódulos sospechosos, la aguja se fija a una jeringa y a un portajeringas, no se usa anestesia local. La PAAF mejora su resultado cuando se la guía con ultrasonido. Se debe evitar muestras sanguinolentas, el líquido de la punción se coloca en un portaobjetos y deslizando sobre este otro portaobjetos se obtiene un doble frotis delgado. Un portaobjetos se seca al aire mientras el otro se lo fija con alcohol a 95%. Se pueden obtener dos o más biopsias. Un Patólogo experto es indispensable. El 70% de las biopsias de tiroides son benignas, 10% neoplasia folicular (sospechosa), 5% malignas y 15% no diagnósticas. El riesgo de malignidad es más alto en pacientes más jóvenes y en aquellos que presentan nódulos que están fijos o que son > 3 cm. de diámetro. Los pacientes de edad avanzada con citología *sospechosa* (nódulos < 4 cm. de diámetro) tiene una tasa de malignidad de apenas 5%; estos pacientes pueden ser elegidos para seguimiento cada seis meses mediante palpación y ultrasonido. Los nódulos quísticos que producen líquido seroso son benignos, pero el líquido debe ser sometido para citología. Los nódulos quísticos que producen líquido sanguinolento tienen una mayor probabilidad de ser malignos. Cuando la citología no es diagnostica (p. ej., diluida con sangre o hipocelular) y la lesión permanece palpable, se practica PAAF de repetición. Datos que facilitan el diagnóstico: (Nódulos tiroideos en el examen clínico minucioso de la Tiroides. Pruebas de función tiroidea: Hormonas y Gammagrafía. PAAF de nódulos simples o dominantes, o en caso de una historia de radiación previa de la cabeza o el cuello. La Ecografía es útil para realizar la PAAF y el seguimiento. Se requiere seguimiento clínico). ***Enfermedad de Plummer.*** **-** El Bocio Multinodular Hiperfuncional es una complicación evolutiva del Bocio Multinodular Normofuncional. Por lo tanto, esta hiperfuncionalidad se evidencia con una *producción mayor de lo normal de hormonas tiroides que conlleva a la inhibición de la TSH. Frecuencia:* La frecuencia del Bocio Multinodular está en relación directamente proporcional con la aparición del Bocio Difuso, y siendo la Enfermedad de Plumier una fase evolucionada del Bocio Multinodular Normofuncional su incidencia también estará relacionada con la del Bocio Simple o Difuso o Puberal o Juvenil. *Causas y evolución:* Ordenemos el estímulo sostenido de la TSH, provoca que células tiroides más sensibles genéticamente originen el primer estadío (Bocio Difuso); luego la desdiferenciación de algunos clones de células con condiciones disímiles por su exagerada sensibilidad a la TSH y forman micronódulos llegando al segundo estadío (Degeneración Multinodular); estos grupos celulares con el tiempo crecen y llegamos al tercer estadío (Bocio Multinodular Normofuncional); en el siguiente estadío unos nódulos no captan el yodo y/o tienen problemas en la

síntesis de hormonas desarrollando *nódulos no funcionantes* y otros nódulos funcionarían, pero independientemente del estímulo de la TSH, formando *nódulos funcionantes autónomos* (Bocio Multinodular Hiperfuncional Subclínico); por último cuando los nódulos autónomos disparan la producción de hormonas y rebasan la normalidad se convierten en *nódulos tóxicos* y estamos en el quinto estadío el (Bocio Multinodular Hiperfuncional Tóxico). *Diagnóstico:* Sin lugar a duda este diagnóstico le corresponde al médico especialista, pues el control regular durante años de un Bocio Multinodular puede descubrir en algún momento que la TSH se deprime y en este instante está a la vista el diagnóstico del Hipertiroidismo Subclínico dentro de la Enfermedad Multinodular de la Tiroides. Sin embargo, más frecuentemente deberían ser los médicos familiares o cardiólogos consultados por síntomas generales inespecíficos o cardiovasculares y frente a una paciente mayor de 50 años con un Bocio Multinodular tendrían que pensar en un probable hipertiroidismo. El médico general, fácilmente, por palpación diagnostica un Bocio Multinodular, pero con esto tiene varias alternativas diagnosticas: Hiperplasia Normofuncional o Hiperfuncional u otro tipo de Hiperplasia. La titulación de T4, T3 y TSH define si la Tiroides es normofuncional o hiperfuncional subclínica o clínica. Para definir características morfológicas se requieren los exámenes que se describieron en el capítulo anterior: Gammagrafía y Ecografía Tiroidea. ***Bases para el diagnóstico de las fases evolutivas de la enfermedad multinodular. -*** En la Enfermedad Multinodular de la tiroides hay tres tipos de células: (Células sin capacidad de captar yodo para sintetizar hormonas tiroideas y forman nódulos no funcionantes. Células que sintetizan hormonas tiroideas independientemente de la influencia de la TSH y forman nódulos autónomos. Células tiroideas normales. ***Bocio o Hiperplasia Difusa:*** 5 a 25 años, Problemas genéticos en la síntesis de Hormonas Tiroideas y mayor sensibilidad de clanes celulares frente a la TSH que ocasiona Bocio, Circunstancias que contribuyen: déficit de yodo, pubertad y embarazo, Control total con tratamiento antitiroideo. ***Degeneración Multinodular:*** 25 a 35 años, Desdiferenciación de algunos clones de células con condiciones disímiles por su exagerada sensibilidad a la TSH y forman micronódulos pudiendo ser diagnosticados por estudio histopatológico. ***Bocio o Hiperplasia Multinodular:*** 35 - 40 años, Los niveles hormonales son normales, La TSH no está deprimida, Normofuncionalidad por predominio de células normales, Puede ser diagnosticado por palpación o por gammagrafía o ecografía, Muchas veces se logra control con tratamiento antitiroideo. ***Bocio Multinodular Hiperfuncional Subclínico:*** Más de 40 años, Nódulos autónomos evidentes en la gammagrafía. Nódulos calientes y nódulos fríos que se confunden con áreas de parénquima normal inhibido, T3 y T4 normales, TSH < 0.1 uU/ml, Anticuerpos Antitiroideos normal o irrelevante, Cansancio o debilidad, taquicardia y palpitaciones, fibrilación auricular (poco frecuente). En toda fibrilación auricular debe estudiarse la función tiroidea. No hay pérdida de peso. Nunca hay exoftalmos. ***Bocio Multinodular Hiperfuncional Tóxico:*** Más de 65 años, T3 y T4 muy elevadas, TSH inhibida, Evidencia clínica de hipertiroidismo (Palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblor, debilidad muscular, a veces diarreas, a veces pérdida de peso, con frecuencia arritmia por fibrilación auricular. Nunca hay alteraciones oculares), Ritmo evolutivo muy lento y el paciente se acostumbra a los síntomas, La insuficiencia cardiaca lleva al paciente al cardiólogo y este hace el diagnóstico, La debilidad y el cansancio se atribuyen a la edad, Falsa depresión bifásica. Alternan la depresión con la irritabilidad.

Nódulo tiroideo: Nódulo tóxico. Adenoma hiperfuncionante (El origen, la forma de presentación y el tratamiento del Hipertiroidismo Nodular son totalmente diferentes a los del Hipertiroidismo Difuso. Y aunque las diferencias son mucho menores entre el Nódulo Tóxico y el Bocio Nodular Hiperfuncionante, son lo suficientemente importantes para estudiarlas en un capítulo especial. *Definición:* El Adenoma Hiperfuncionante o Nódulo Tóxico histológicamente está formado por células extrañas a la tiroides y por tal razón es recubierta por una cápsula *(originalmente una sola célula que desde el desarrollo embrionario o por mutación no obedece a la TSH)*. Además, el Adenoma Tóxico, es un Nódulo Tiróideo Solitario, Funcionante, Autónomo e Inhibidor, que en algún momento su producción de hormonas tiroideas supera la normalidad provocando un tipo especial de Hipertiroidismo, en este momento el nódulo se ha convertido en tóxico. *Clasificación funcional de los nódulos:* Clasificación de acuerdo con la gammagrafía y características funcionales (Adenoma no Funcionante. Sin actividad en gammagrafía. T4L y TSH normales. Nódulo frío; Adenoma Funcionante. Nódulo palpable, se ve en la ecografía, gammagrafía normal, T4-L y TSH normales. Control semestral. Nódulo tibio; Adenoma Funcionante. Nódulo intenso en gammagrafía, pero el resto de la tiroidea normal, T4-Libre y resto de hormonas tiroideas normales, TSH inhibida o normal. Control hormonal semestral. Nódulo caliente. Inhibidor parcial; Adenoma Funcionante, gammagrafía sólo registra actividad en el nódulo, la ecografía muestra parénquima y nódulo con morfología normal. T4-Libre y resto de las hormonas tiroideas son normales, TSH < 0.1 uU/ml. Inhibidor, No Tóxico. Control hormonal semestral. Nódulo caliente; Adenoma Funcionante, gammagrafía sólo registra actividad en el nódulo, la ecografía muestra parénquima y nódulo con morfología normal. T4-Libre, T4 y T3 están altas, sobre todo esta última. La TSH inhibida. Requiere tratamiento. Proceso Inhibidor y Tóxico. Nódulo caliente. ***Etiología:*** Como en casi todos los problemas tiroideos, al Adenoma Hiperfuncionante lo diagnosticamos con precisión y lo tratamos adecuadamente pero su etiología es desconocida. En esta patología un grupo de células trabajan por su cuenta, no hacen caso a la TSH. Puede ser que el adenoma esté predeterminado genéticamente o que en cualquier momento una célula tiroidea tenga una mutación y a partir de ella empiece a desarrollarse el nódulo autónomo. ***Evolución:*** Todo se inicia con un pequeño *nódulo independiente*, luego crece y crece. Algunas veces un pequeño *nódulo caliente* diagnosticado en la gammagrafía, que no mide más de 5 mm. en la ecografía puede inhibir total o parcialmente el resto del parénquima tiroideo y permanecer estacionario por años. Esto significa que no es un gran problema un *nódulo caliente,* puede mantenerse estacionario toda la vida. Sin embargo, los controles anuales de hormonas y ecografía son indispensables. No debemos olvidar que *en los controles de nódulos autónomos hay que pedir siempre T3,* ya que esta hormona es la primera que se altera cuando comienzan a hacerse tóxicos. El nódulo sigue creciendo con una vascularización pésima, el motivo es que siendo un tipo de células diferentes el organismo a lo encapsula, por tal razón en la ecografía convencional se ven los adenomas rodeados de una banda oscura alrededor *(halo perinodular)*. La Ecografía Doppler-Color nos indica que ese halo está constituido por vasos sanguíneos. La cápsula de los adenomas impide la penetración de los vasos sanguíneos y se nutren desde la periferia, pero cuando crecen mucho la parte central se necrosa. Podemos asegurar como base diagnóstica que *en los adenomas la circulación es habitualmente perinodular,*

sin penetración de vasos en su interior y al adquirir cierto volumen tienden a necrosarse en el centro. Esto además nos explica que la necrosis interna de los adenomas funcionantes limita el volumen de parénquima y hace que puedan mantenerse en crecimiento, pero sin toxicidad porque realmente solo están vivas las células más próximas a su superficie. Pero puede ocurrir que la evolución sea menos favorable y que el nódulo funcionante tenga una capacidad reactiva muy importante o que penetren vasos en su interior y que el número de *células hipófiso-independientes* llegue a alcanzar un volumen que sea capaz de alterar los niveles hormonales, entonces, *un nódulo caliente, autónomo e inhibidor, se considera Tóxico cuando los niveles en sangre de T4, T3, T4-Libre o alguna de ellas se elevan por encima de los límites normales.*

Diagnóstico clínico:

La clínica del Adenoma Tóxico es muy diferente de la del Hipertiroidismo Difuso. El Hipertiroidismo Simple es Hipermetabólico y con tendencia a la Exoftalmia Infiltrativa, mientras que, en el Hipertiroidismo nodular, incluyendo el adenoma tóxico es de tipo cardiotóxico. La diferencia es abismal. El paciente casi nunca ha notado el bultito que tiene en el cuello, pero refiere datos como, palpitaciones y taquicardia. Casi siempre los pacientes con un Adenoma Tóxico llegan al especialista remitidos por el Cardiólogo. También refieren cansancio y debilidad. No hay pérdida de peso ni alteraciones oculares. No hay la aceleración de todas las funciones metabólicas que se observa en el Hipertiroidismo Difuso. Es como si la hormona responsable del Hipertiroidismo en sus formas nodulares fuera diferente de la que ocasiona el Hipertiroidismo en su forma Difusa. Probablemente sea así y no hayamos sido capaces de penetrar de forma suficientemente profunda en la bioquímica de las hormonas tiroideas. Unas células que pertenecen a una estirpe algo diferente de las células tiroideas habituales, podrían producir una hormona con un leve matiz diferente. Lo suficiente para dar origen a una enfermedad distinta. ***Diagnóstico instrumental:*** A un nódulo funcionante sólo se lo puede calificar por medio de las técnicas de diagnóstico instrumentales. *Laboratorio: (*La TSH: < 0.1 uU/ml. El diagnóstico de Toxicidad lo da la elevación de la T3, T4 y T4-Libre. Los Anticuerpos Antitiroideos no tienen en este caso ningún valor, generalmente son negativos y si son positivos no tienen ninguna significación especial). *Gammagrafía: (*Es el examen que da el diagnóstico del nódulo tóxico. En la gammagrafía se evidencia la fijación del trazador exclusivamente en la zona del nódulo. El resto de la glándula no aparece. La ausencia de TSH en sangre hace que el tiroides normal no funcione. Para demostrar que existe ese parénquima tiroideo inhibido, hace años se hacía la "prueba de estímulo con TSH". Se inyectaba TSH por vía intramuscular y al día siguiente se repetía el estudio, se apreciaba la reactivación del parénquima inhibido. Ya no se hace, ni siquiera hay TSH inyectable en el mercado. Es más fácil hacer una ecografía. En la gammagrafía puede aparecer el nódulo funcionante con un área no funcionante en el centro, en forma de anillo. La zona interna no funcionante se demuestra por ecografía que corresponde a ese centro del nódulo necrosado del que antes hemos hablado). *Ecografía: (*La ecografía demuestra el tamaño del nódulo, sus características, su volumen (eso es importante para calcular la dosis si se va a hacer tratamiento con Radioyodo). Además, con ecografía se evidencia con toda claridad el resto del parénquima que se mantiene inhibido, generalmente parte del lóbulo ocupado por el nódulo y el otro lóbulo. Este parénquima va a ser la reserva para la restauración al

equilibrio funcional cuando se elimine el nódulo autónomo. Si el nódulo ha mantenido inhibida el resto de la tiroides durante mucho años el lóbulo contralateral puede llegar a atrofiarse. Aunque la ecografía doppler-color da imágenes bastante claras en el diagnóstico del Adenoma Funcional Inhibidor, revelando la zona altamente vascularizada del nódulo funcionante en contraste con el fondo con menos vascularización del tiroides inhibido, sin embargo, hay ocasiones en que los datos no son definitivos. Si no hay posibilidad de hacer una gammagrafía podemos emplear el Eco-doppler-color, pero si se puede elegir entre ambas cosas, mejor la gammagrafía más ecografía convencional. ***Atireosis y ectopia. -*** La Atireosis (sin tiroides) es la falta absoluta de la tiroides. La tiroides ectópica es la tiroides en la fase embrionaria no emigre en absoluto y se queden en la base de la lengua (tiroides lingual) o se detengan en cualquier punto de su emigración desde la base de la lengua hasta su situación normal. En la ausencia completa de la tiroides es muy grave y debe corregirse en los primeros días después del nacimiento. El desarrollo del feto fue normal gracias al paso por la placenta de hormonas tiroideas de la madre. Después del parto se agotan las hormonas tiroideas y se presenta un síndrome agudo de deficiencia de hormonas tiroideas con un consecuente deterioro del desarrollo cerebral irreversible. Con la Tiroides Ectópica, el parénquima tiroideo y la producción de hormonas tiroideas generalmente son suficientes para que el niño se desarrolle normalmente. ***Hipotiroidismo por causas externas. -*** *Por Extirpación Quirúrgica parcial o total Tiroides:* Si se extirpa una parte importante del tiroides, aunque la glándula tiene una cierta capacidad de compensación aumentando su tamaño, puede producirse un Hipotiroidismo. La situación es crítica cuando la extirpación es total. *Por Tratamiento Previo con I-131:* En este caso la explicación no es muy clara. Si damos una dosis muy alta de Radioyodo es evidente que por la destrucción masiva de las células tiroideas se produzca Hipotiroidismo. Sin embargo, aunque los Médicos Nucleares ajustan la dosis a la cantidad que estimen suficiente para compensar la Hiperfunción, pero de todas maneras aun con dosis prudentes, se pone en marcha una reacción Inmunitaria, por lo cual el Hipotiroidismo Secundario no es inducido por el I-131 sino por los Anticuerpos que se producen en la irradiación de la glándula. *Hipotiroidismo Iatrogénico:* La utilización inadecuada de medicación antitiroidea, como Carbimazol, en pacientes hipertiroideos, puede ocasionar un *Hipotiroidismo Iatrogénico o inducido por la medicación*. El Tratamiento es Suprimir el Carbimazol. La Amiodarona que usa en las Arritmias, el Litio como antidepresivo y algunos otros ocasionan mal funcionamiento de la trampa de yodo y pueden inducir un Hipotiroidismo que obliga a suspender la medicación o a tratar al paciente L-Tiroxina. *Hipotiroidismo por ingesta baja en yodo:* Cuando el yodo en la tierra y en el agua es bajo, los alimentos cultivados y el pasto de esas zonas es también bajo en yodo y si los habitantes consumen solo esos alimentos y ganado pobre en yodo desarrollan Hipotiroidismo. *Hipotiroidismo en la enfermedad tiroidea inmunitaria:* La Tiroiditis Inmunitaria, Enfermedad Tiroidea Inmunitaria o Tiroiditis de Hashimoto, es la causa más frecuente de Hipotiroidismo. En la Tiroiditis Inmunitaria, le presencia de Anticuerpos Antitiroideos Antiperoxidasa (Anti-TPO), impide la utilización del yodo para la síntesis de las hormonas tiroideas lo cual produce Hipotiroidismo progresivo que va desde el Subclínico hasta Hipotiroidismo severo de larga evolución. Cuando en el organismo entra un *cuerpo extraño* a través de un proceso bastante complejo pero muy bien conocido, se producen *anticuerpos*

que atacan o bloquean al elemento agresor, *reacción antígeno-anticuerpo.* La Tiroglobulina está dentro de los folículos tiroideos, y es la gran molécula a partir de la cual por fraccionamiento se forman la T4 y T3. La tiroglobulina no circula en sangre, en su forma pura es un producto extraño para el organismo. Si por cualquier causa se rompen esos folículos y la Tiroglobulina y otros compuestos yodados pasan a la sangre, la fábrica de anticuerpos se activa y se produce la reacción antígeno-anticuerpo. En ese proceso se *rompen* algunas células tiroideas y pasa más tiroglobulina a sangre y se forman más anticuerpos, que agravan la lesión con mayor paso de antígeno (tiroglobulina) a sangre, mayor formación de anticuerpos y más agresión. Es una reacción en cadena, que se automantiene y se perpetúa en un conflicto que dura años y cuyo final es casi siempre la destrucción de la tiroides. Hay dos tipos de Anticuerpos: Antitiroglobulina y Antimicrosomiales o Antiperoxidasa (Anti-TPO). Los Anticuerpos Antiperoxidasa (TPO) atacan a la tiroides anulando la enzima peroxidasa la cual permite oxidación del yodo convirtiéndolo de yodo atómico a yodo iónico activo que al incorporarlo a la molécula de tirosina la transforma en una molécula de tiroxina (T4) y de triyodotironina (T3). El organismo puede estar inundado de yodo molecular y la célula tiroidea está hambrienta de yodo atómico. Una vez que se agota la tiroglobulina guardada el organismo no puede obtener T4 y T3 y se eleva la TSH, con todo esto ya tenemos un hipotiroidismo en cierne. Por otra parte, la acción de los anticuerpos antitiroideos es una autoagresión donde hay una reacción inflamatoria que deja secuelas, cicatrices, fibrosis. *Diagnóstico clínico:* El paciente y hasta el médico general pasan mucho tiempo atribuyendo los síntomas a otras causas. Los principales síntomas son: aumento de peso y cansancio. En el Hipotiroidismo todas las funciones orgánicas son más lentas. Anteriormente el Hipotiroidismo se diagnosticaba valorando el *"Metabolismo Basal"*, que se lo hacía valorando el consumo de oxígeno en relación con el peso, talla y superficie corporal. En el Hipotiroidismo el consumo de oxígeno es bajo. Clínicamente encontramos cansancio, que se produce por problemas metabólicos del músculo, también hay aumento de peso, piel seca y descamativa, caída de pelo, perdida de las cejas en su parte externa, abotargamiento de la cara, color pajizo de la piel, voz opaca y hasta disfonía por infiltración edematosa de las cuerdas vocales, sueño, sensibilidad al frío, bradicardia, anemia, pérdida de memoria. Todo función orgánica esta disminuida. El colesterol esta aumentado por disfunción metabólica. A largo plazo hay un aumento de tamaño del corazón. Aunque la sintomatología es muy contundente, pero lenta en su desarrollo puede pasar desapercibida para el paciente y su familia inclusive para el médico general. En la infancia el hipotiroidismo puede manifestarse como retardo de crecimiento y talla baja, retraso puberal y bajo rendimiento intelectual. En el laboratorio encontramos colesterol LDL elevado, anemia microcítica hipocrómica, hiperprolactinemia y algunos casos de hiponatremia de tipo dilucional. También podemos encontrar trastornos electrocardiográficos como aplanamiento de la onda T, bajo voltaje generalizado, bradicardia, desviación del eje, aumento del intervalo P-R y ensanchamiento de los complejos QRS. Debemos tener presente que la enfermedad tiroidea autoinmune puede asociarse con otras alteraciones inmunológicas endocrinas como la diabetes mellitus tipo 1, la adrenalitis autoinmune, menopausia precoz por ooforitis autoinmune y no endocrinas como el Lupus Eritematoso Sistémico, la Artritis Reumatoidea, el Síndrome de Sjögren, Anemia Perniciosa, etc. La clínica nos orienta en el diagnóstico; sin

embargo, el diagnóstico definitivo se hace con exámenes complementarios. Esta pandemia por el COVID-19 demostró que la fragmentación del Sistema de Salud incapacita a los prestadores de servicios de atención médica para cumplir eficientemente con su misión. La muestra de usuarios del servicio de salud fue de 1042 de estos el 47% tenían alguna enfermedad crónica no transmisible, lo cual significa que estos tienen mayor posibilidad de complicarse si se contagian con el COVID-19, esta muestra tampoco reflejó por medio de exámenes complementarios las sospechas de alguna enfermedad tiroidea. (Garcia-Escovar CA, 2020) *Diagnóstico instrumental:* Cuando los niveles de hormonas tiroideas (T4, T3 y T4-Libre) están por debajo de la normalidad y la TSH es > 5.0 uU/ml. el diagnóstico está muy claro. Pero en los casos límite requerimos otros medios diagnósticos de apoyo. Laboratorio (El nivel de TSH es clave para el diagnóstico y sobre todo para iniciar el tratamiento. Se considera como valor normal de la TSH normal hasta 4.5 uU/ml. Sin embargo, una TSH mayor de 3.0 es indicativa de Hipotiroidismo Subclínico y probablemente tengamos que establecer el límite en 2.0 uU/ml. La TSH en sangre es muy importante en el diagnóstico del hipotiroidismo, sin embargo, no debemos olvidar que es solo un dato de laboratorio, en los casos límites de Hipotiroidismo Subclínico es el criterio médico el que debe de decidir el momento de comenzar el tratamiento. En un estudio de relación entre enfermedades crónicas y el COVID-19 evidenció que no se realizan screening sobre patología tiroidea y aparecieron en la muestra de 341 sujetos solamente pacientes con enfermedades crónica como obesidad, HTA, diabetes y síndrome metabólico con una $p < 0.05$.) (Garcia-Escovar CA, García-Endara RD. 2020) Gammagrafía (Es importante para localizar a la glándula tiroides cuando es ectópica o hay agenesia. En el hipotiroidismo del adulto tiene un valor relativo solo complementa el estudio ya que por sí sola no indica mucho. En la deficiencia de yodo, en las anomalías en la organificación del yodo y en el Hipotiroidismo Subclínico por Tiroiditis Inmunitaria la gammagrafía generalmente es normal). Ecografía convencional (Es un examen diagnóstico extraordinario para definir la causa del Hipotiroidismo. A continuación, analizamos los aportes de la ecografía: Modificaciones del tamaño de la glándula, A menos que haya fibrosis intersticial el tamaño de la glándula no afecta a su función. Modificaciones de la estructura íntima, Cuando la Tiroiditis Inmunitaria está muy evolucionada puede evidenciarse una fibrosis muy pronunciada que hace que hasta no se vea la glándula. *Modificaciones de la ecogenicidad.* -En la Tiroiditis Inmunitaria se puede observar una ecogenicidad baja *(tiroides negro)*, esta baja ecogenicidad es debida al aumento de vascularización de la glándula ocasionada por el estímulo de la TSH. Al igual que los quistes que son líquidos se ven negros, la sangre en la glándula, también. El dato es muy importante ya que esta situación nos indica que la tiroides tiene problemas aun con valores límite de TSH. *Ecografía doppler color:* Con la Ecografía-Doppler Color podemos estudiar la vascularización y el flujo sanguíneo de la glándula y es de esta manera que podemos demostrar que el *tiroides negro* que encontramos en las Tiroiditis Inmunitarias corresponde a una tiroides con aumento de la vascularización y que se encuentra con cualquier nivel de incremento de la TSH, con excepción en una fibrosis muy pronunciada. El aumento de vascularización sería la expresión real de que la TSH ha alcanzado un nivel que estimula a la glándula y nos permite tomar decisiones cuando el valor de la TSH es dudoso para diagnosticar una insuficiencia funcional. ***Hipotiroidismo subclínico.*** **-** Un 8% de las mujeres a partir de los 45

años podrían tener alteraciones que precisan tratamiento. Por tal razón es muy importante definir con precisión lo que se entiende por Hipotiroidismo Subclínico. *Definición:* El diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico se fundamenta en que hay circunstancias en que la TSH se encuentra elevada, sin que las hormonas tiroideas, T4, T3 y T4-Libre lo estén, independientemente de que haya o no haya manifestaciones clínicas indicadas por el paciente. *Diagnóstico:* Las siguientes consideraciones justifican la detección precoz y tratamiento del Hipotiroidismo Subclínico (Aproximadamente el 8 % de las mujeres a partir de los 40 años padecen Hipotiroidismo Subclínico. Con la TSH por encima de 2.0 uU/ml. el riesgo de que se presente un Hipotiroidismo Clínico severo es sensiblemente más alto que en las personas con un nivel de TSH por debajo de esta cifra. La presencia de una tasa elevada de Anticuerpos Antitiroideos Antimicrosomiales (Anti-Tiroperoxidasa o anti-TPO) puede considerarse igualmente como un aviso de que con el tiempo puede producirse una Insuficiencia Funcional Tiroidea. Cuando se asocian los dos factores, TSH > 2.0 y Anticuerpos Anti-TPO elevados puede afirmarse casi con certeza que la situación va a evolucionar hacia un Hipotiroidismo Clínico. Los hallazgos de los trastornos anteriores son más frecuentes en mujeres mayores de 40 años con síntomas poco específicos: cansancio, tendencia a la obesidad, ligera elevación de los niveles de colesterol, etc. Se puede conseguir la mejoría de algunos síntomas con el tratamiento de L-tiroxina en algunos pacientes con hipotiroidismo subclínico. Además, mejora el perfil de los lípidos. El tratamiento con L-tiroxina manejado adecuadamente logra una concentración de TSH normal sin ningún efecto adverso. ***Diagnóstico del hipotiroidismo subclínico:*** El médico tiene que buscar el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Esto significa que hay que investigar con exámenes de rutina en grupos especiales. Weetman sugiere las siguientes indicaciones en los grupos en los que se considera que la incidencia de esta alteración es más frecuente. *Obligatorio:* Hipotiroidismo Congénito en Tratamiento, Hipertiroidismo que ha sido tratado en cualquier forma, Antecedentes de irradiación del cuello, Cirugía o irradiación de la hipófisis, Pacientes que toman Amiodarona o Litio. *Conveniente:* Diabetes Tipo I Antepartum, Episodio previo de tiroiditis postpartum, Infertilidad sin causa justificada, Mujeres mayores de 40 años con molestias inespecíficas, Depresión refractaria de tipo bipolar, Síndrome de Turner y Síndrome de Down. *Dudoso:* Demencia, Pacientes con historia familiar de tiroiditis inmunitaria, Embarazo (como control de tiroiditis postpartum), Obesidad y Edema Idiopático. ***Hipotiroidismo infantil, juvenil y puberal. Congénito y adquirido. -*** *Diagnóstico precoz en el niño:* El hipotiroidismo congénito se lo debe diagnosticar en los primeros días que siguen al nacimiento. Después de la primera semana, cada día que se pierde es irremediable. No vale ninguna excusa. Y aunque solo 4 de cada mil niños tienen hipotiroidismo congénito nada justifica no hacer de rutina una TSH. Si el diagnóstico tarda más de dos meses deterioro cerebral es irreversible. El diagnóstico de un pequeño bocio en un niño pequeño lo hace generalmente el pediatra. Sin embargo, el hipotiroidismo adquirido, es decir, no congénito, es muy poco frecuente. El signo más llamativo es el retraso del crecimiento. *Diagnóstico precoz en la 2ª infancia y pubertad:* En todos los países hay zonas con poco yodo y la repuesta es el aumento de la TSH, la tiroides trabaja más y se produce un bocio lo cual puede comenzar a partir de los 5 años. En nuestro país hay zonas en las que más del 30% de los niños en edad escolar tienen el tiroides algo aumentado. Un Bocio infantil, juvenil o puberal

puede ser el primer aviso de que el aporte alimentario de yodo es deficitario o que la glándula tiene problemas en la síntesis de hormonas. Un Bocio en un niño o adolescente es el inicio de problemas tiroideos los cuales se pueden evitar con el diagnóstico precoz. El diagnóstico clínico es sencillo, la técnica de palpación es como sigue: nos colocamos detrás del niño, con el dedo índice y medio de la mano derecha exploramos el lóbulo izquierdo y con la mano izquierda exploramos el lóbulo derecho. Los síntomas iniciales del hipotiroidismo o hipertiroidismo son iguales en el niño que en adulto. ***Hipertiroidismo o tirotoxicosis.*** **-** La Tirotoxicosis está definida por síntomas y signos que se producen como consecuencia de la elevación exagerada en la sangre de T3 y T4 (Hipertiroidismo). Las causas son muy variadas y sus denominaciones también: Enfermedad de Graves, Bocio multinodular tóxico, Adenomas Tóxicos, Tiroiditis Subaguda, Enfermedad de Jodbasedow, Tirotoxicosis Ficticia, Estroma ovárico, Tumor Hipofisario, Tiroiditis de Hashimoto, Embarazo, Tumores Trofoblásticos, Carcinoma Tiróideo, Tirotoxicosis Inducida por Amiodarona. ***Enfermedad de Graves o de Basedow.*** **-** La enfermedad de Graves es de origen autoinmune y es la causa más común de tirotoxicosis. Generalmente la glándula aumenta de tamaño y produce exageradamente hormonas. *Frecuencia y patogenia:* Es más frecuente en mujeres (8/1), se presenta más frecuentemente entre los 20 y 40 años. En el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves es una patología autoinmune en la que se forman anticuerpos que se fijan a los receptores de TSH en las membranas de las células tiroideas y estimulan la glándula a funcionar exageradamente, estos anticuerpos se encuentran en el plasma en más del 80% de los pacientes con enfermedad de Graves. Los anticuerpos antinucleares (ANA) siempre están presentes y los antitiroideos (AAT) están elevados en la mayoría de los pacientes. Además, estudios de histocompatibilidad han demostrado una asociación con el grupo HLA-B8 y HLA-DR3. La oftalmopatía de Graves se presenta en el 20 a 40% de los pacientes; sin embargo, está ausente en otras patologías causantes de hipertiroidismo. Más frecuentemente hay quemosis, conjuntivitis y proptosis leve. Hasta en el 10% puede haber infiltración linfocítica intensa de los músculos oculares que es lo que produce la exoftalmia, el atrapamiento de los músculos extraoculares puede producir diplopía, adicionalmente; los casos más graves pueden comprimir el nervio óptico. También puede estar presente resequedad corneal con cierre inadecuado de párpados, las alteraciones oculares pueden ser asimétricas o unilaterales. Hay paciente clínicamente eutiroideos que presentan enfermedad ocular grave. Es muy frecuente la coexistencia de *miastenia grave ocular* y puede ser la causa de diplopía. Las concentraciones de anticuerpos del receptor de acetilcolinesterasa (AchRAb) están aumentadas en tan sólo 36% de estos pacientes, y el timoma está presente en 9%. El Mixedema pretibial está presente en el 3% de los pacientes con Enfermedad de Graves. La acumulación de glucosaminoglicanos y la infiltración linfoide se presenta en la piel afectada, que se vuelve eritematosa, y de textura engrosada y rugosa. La acropaquía tiroidea es poco frecuente en la Enfermedad de Graves, hay hipocratismo digital, inflamación de dedos de manos y pies, reacción perióstica de los huesos de las extremidades. Además, se asocia a oftalmopatía y dermopatía tiroideas. La acropaquía tiroidea evidencia la gravedad de la autoinmunidad; sin embargo, aunque en la mayoría de estos pacientes están muy elevadas las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides no se producen molestias clínicas. La mayoría de estos pacientes son fumadores. *Diagnóstico*

clínico: El bocio es típico en la enfermedad de Graves. Los pacientes se pueden quejar de nerviosismo, inquietud, intolerancia al calor, aumento de la sudoración, fatiga, debilidad, calambres musculares, movimientos intestinales frecuentes, cambios de peso (generalmente pérdida), palpitaciones, angina de pecho, irregularidades menstruales. También puede haber oftalmopatía infiltrativa (exoftalmia de Graves), dermopatía infiltrativa (mixedema pretibial). Al examen físico podemos encontrar: mirada fija, caída del parpado, taquicardia, fibrilación auricular, temblores finos de los dedos en reposo, piel húmeda caliente, hiperreflexia, pelo fino, onicólisis y rara vez insuficiencia cardiaca. En los pacientes crónicos, también osteoporosis, dedos en palillo de tambor, hinchazón de los dedos y en el bocio se puede escuchar, frecuentemente, un ruido. En las pacientes con Enfermedad de Graves tienen mayor probabilidad de asociar otras patologías como: Enfermedad de Addison, Alopecia Areata, Enfermedad Celíaca, Diabetes mellitus tipo 1, Miastenia Grave, Parálisis Periódica Hipopotasemia, Anemia Perniciosa. *Diagnóstico instrumental: Laboratorio* (T3, T4, T4L y captación de resina tiroidea están aumentas en la sangre. En algunos pacientes la T4 puede estar normal, pero T3 está aumentada. Si la TSH sensible está deprimida es el mejor diagnóstico de tirotoxicosis. Rara vez está disminuida la tirotropina como consecuencia de función inadecuada de la Hipófisis. También puede haber aumento del calcio y fosfatasa alcalina, anemia y disminución de granulocitos. Los TSH-RAb (stim) en el 75% de los pacientes están elevados. Sin embargo, los TSH-RAb de segunda generación con TSH-R recombinante humano son más sensibles para la Enfermedad de Graves. Los anticuerpos antitiroglobulina o Antimicrosomiales también pueden elevarse, pero no son específicos. La elevación de los ANA y los anticuerpos contra el doble filamento de DNA del suero son válidos para el diagnóstico si no existe ninguna evidencia de lupus eritematoso u otra enfermedad vascular colágena. *Gammagrafía* (En la Enfermedad de Graves hay una alta captación de yodo radiactivo, pero también se presenta en otras patologías). *Otras Imágenes* (La IRM es de elección para el análisis las órbitas y de los músculos extraoculares en la Oftalmopatía de Graves. También valen el TC y la ecografía. Estos estudios son necesarios en los casos graves o en la exoftalmia eutiroidea en la que hay diagnóstico diferencial con tumores orbitarios u otras patologías). ***Diagnóstico diferencial:*** El hipertiroidismo entra en el diagnóstico diferencial con neurosis de ansiedad o manía, trastornos psiquiátricos agudos (30% presentan hipertiroxinemia sin tirotoxicosis, no se deprime la TSH y la T4 se normaliza poco a poco). Los tumores de hipófisis, que son raros, producen tirotoxicosis con la TSH elevada. También entran en el diagnóstico diferencial la anemia grave, leucemia, policitemia y cáncer. El hipermetabolismo y feocromocitoma presentan confusión en el diagnóstico por la sintomatología compartida como: taquicardia, pérdida de peso y diaforesis profusos. La acromegalia también puede ocasionar taquicardia, sudoración y crecimiento de la tiroides. El laboratorio define claramente estas patologías. Las cardiopatías refractarias al tratamiento sugieren descartar hipertiroidismo subclínico. La oftalmoplejía puede corresponder a la miastenia grave y exoftalmia a un tumor orbitario o a un pseudotumor. La tirotoxicosis entra en el diagnóstico diferencial de debilidad muscular y osteoporosis. ***Complicaciones:*** Las complicaciones cuentan con: fibrilación auricular de difícil manejo, hipopotasemia con episodios de parálisis periódica por ejercicio o gran ingesta de carbohidratos, hipercalcemia, osteoporosis y nefrocalcinosis. En varones disminución de la

libido, impotencia, reducción en la cuenta de espermatozoides y ginecomastia. En el hipertiroidismo subclínico los pacientes están sin síntomas sin tratamiento, ni siquiera hay perdida ósea acelerada. ***Enfermedad de Jodbasedow.*** **-** Es un hipertiroidismo inducido por yodo. Se puede presentar en pacientes con bocios multinodulares después de la ingestión de grandes cantidades de yodo en la dieta o en materiales de contraste radiográfico o fármacos (amiodarona). ***Tirotoxicosis ficticia.*** **-** Se debe a la ingestión de grandes cantidades hormona tiroidea exógena. Por ejemplo, el consumo de carne molida contaminada con glándula tiroidea bovina. ***Estroma ovárico.*** **-** El 3% de los tumores dermoides ováricos y teratomas tienen tejido tiroideo que puede secretar autónomamente hormona tiroidea a causa de un nódulo tóxico o en la Enfermedad de Graves o en el bocio multinodular tóxico. ***Tumor hipofisario.*** **-** La hipersecreción de TSH puede originarse en algún adenoma de la hipófisis, que es muy raro, y ser la causa de hipertiroidismo, en cuyo caso se una tirotoxicosis verdadera que se la conoce como *secreción neoplásica inapropiada de tirotropina*. La TSH está elevada o normal. No hay oftalmopatía y los AAT están normales. El adenoma hipofisario se extirpa mediante cirugía transesfenoidal y los tumores más grandes requieren radioterapia. El tratamiento con alguno de los análogos de somatostatina (octreótido, lanreótido) también es efectivo. El hipertiroidismo se trata propanolol y la hiperplasia hipofisaria se diagnostica con RM. Esta patología se produce por la disminución del efecto de retroalimentación de la T4 sobre la hipófisis. Las causas pueden ser la predisposición familiar o un hipotiroidismo prolongado sin tratamiento. El tratamiento definitivo es con radioyodo o cirugía de la tiroides. ***Tumores trofoblásticos.*** **-** Estos tipos de tumores generan concentraciones séricas muy altas de hCG que puede activar los receptores de TSH y provocar tirotoxicosis. Esto explica porque las mujeres embarazadas durante los primeros cuatro meses de gestación pueden generar tirotoxicosis. Por último, los valores muy elevados de hCG que se producen en el embarazo molar, coriocarcinoma y neoplasias testiculares, también pueden producir tirotoxicosis. ***Tirotoxicosis inducida por amiodarona.*** **-** La amiodarona es una droga que se usa en el tratamiento de las arritmias cardiacas, el 40 % de este medicamento es yodo y se fija en la tiroides, la grasa, corazón y músculo esquelético, su vida media es de 100 días y puede generar hipertiroidismo sintomático con T4 y T4 L elevadas y TSH suprimida. Cerca del 5% de los pacientes que son tratados con amiodarona pueden sufrir hipertiroidismo sintomático hasta 3 años después del inicio del tratamiento. Hay dos mecanismos de tirotoxicosis por amiodarona. La de tipo I corresponde a la producción excesiva de tirosina, situación que puede producir un bocio multinodular tóxico o desencadenar un ataque inmunitario sobre la tiroiditis y ocasionar la Enfermedad de Graves, la de tipo II provoca una tiroiditis destructiva que libera la hormona tiroidea almacenada en las células lesionadas. En estos pacientes la captación tiroidea del radioyodo es muy baja y la concentración sérica de interleucina 6 es muy alta. El tratamiento es con prednisona y ácido iopanoico o ipodato de sodio, puede ser necesario el uso de propanolol. ***Tormenta tiroidea.*** **-** Es una complicación poco frecuente en la actualidad, se trata de una forma extrema de tirotoxicosis, la genera el estrés de la cirugía tiroidea o el radioyodo. La sintomatología es el delirio, taquicardia grave, vómito, diarrea, deshidratación y fiebre muy elevada. La mortalidad es alta. Se trata con derivados de la tiourea: propiltiouracilo, 150 a 250 mg. o metimazol 15 a 25 mg., ambos cada seis horas. Una hora después se administra solución de Lugol 10 gotas tres veces al día PO o yoduro de sodio, 1 g IV

lentamente. El ipodato de sodio, 500 mg/día PO es útil una hora después de la primera dosis de tiourea. El propanolol se debe administrar con precaución cuando hay insuficiencia cardiaca, 0.5 a 2 mg. IV cada 4 horas o 20 a 120 mg. PO cada 6 horas. Hidrocortisona se administra 50 mg. cada seis horas que se suspende con la mejoría clínica. Nunca aspirina, ya que desplaza la T4 de la globulina fijadora de la tiroides [TBG) simulando valores clínicos de T4 L. El tratamiento definitivo con ^{131}I o cirugía se retrasa hasta que el paciente esté eutiroideo. ***Datos que facilitan el diagnóstico de la enfermedad de graves. -*** Diaforesis, pérdida o aumento de peso, ansiedad, diarreas, intolerancia al calor, irritabilidad, fatiga, debilidad, irregularidad menstrual; Taquicardia, piel caliente y húmeda, mirada fija, temblores; Bocio con soplo; Oftalmopatía; Supresión de la TSH y aumento de T4, T4 libre e índice de T4 libre. *Pronóstico:* La enfermedad de Graves puede desaparecer espontáneamente y generar hipotiroidismo, pero generalmente se agrava. Las complicaciones oculares, cardiacas y psicológicas son graves y se mantienen después del tratamiento. La fibrilación auricular desaparece en el 56% de los casos en relación con la disminución de las hormonas tiroideas séricas. El hipoparatiroidismo permanente y la parálisis de las cuerdas vocales representan un riesgo de la tiroidectomía quirúrgica. En el tratamiento con tiourea las recurrencias son frecuentes, pero también se producen con el ^{131}I a dosis bajas o la tiroidectomía subtotal. Con el tratamiento adecuado y control el pronóstico es bueno. Las mujeres tienen un mayor riesgo, a largo plazo, de muerte por enfermedad de la tiroides, cardiopatía, accidente cerebrovascular y fractura del fémur. El Hipertiroidismo subclínico es asintomático, pero tiene la TSH sérica baja y la T4 libre y T3 normales. No se presenta tirotoxicosis, pero tienen mayor riesgo de pérdida de hueso, por lo cual la densitometría ósea debe ser periódica. Estos pacientes no requieren tratamiento, pero el control debe ser permanente para evitar que presenten fibrilación auricular o cualquiera otra manifestación de hipertiroidismo. ***Tiroiditis. - Tiroiditis subaguda o tiroiditis viral o tiroiditis de Quervain. -*** Es una inflamación de la glándula tiroides causada por un virus, es subaguda. Las Tiroiditis bacterianas presentan un cuadro agudo y la Tiroiditis Inmunitaria es de desarrollo crónico. Se desarrolla en dos o tres días y sin causa aparente, más frecuentemente en mujeres jóvenes (15 - 30 años). *Diagnóstico clínico:* Generalmente el diagnóstico lo hace el Otorrino, aunque el dolor es en la cara anterior del cuello, este se irradia a los oídos. Sin embargo, hay sintomatología que orientan al médico general que se trata de una enfermedad tiroidea: el paciente refiere tensión en la zona de la tiroides y casi siempre hay aumento del tamaño de la glándula. A la palpación en la zona de la tiroides hay dolor más o menos agudo. El paciente siente malestar general, menos de 38 grados centígrados de fiebre, la velocidad de eritrosedimentación esta aumentada. Los médicos generales cuando encuentran una fiebre sin causa aparente deben incluir en su diagnóstico diferencial la posibilidad de una tiroiditis subaguda. *Diagnóstico instrumental: Ecografía* (La ecografía es inespecífica, solo permite medir las dimensiones de la tiroides, calcular su volumen en los procesos inflamatorios sólo nos informa si la tiroides esta normal o con aumento de vascularización). *Gammagrafía* (La gammagrafía muestra ausencia de fijación del trazador (la glándula está inflamada y se altera la trampa del yodo). Este dato es clave para el diagnóstico y tiene mucha importancia). *Laboratorio* (Las hormonas tiroideas se alteran según la fase de la enfermedad. En la fase aguda, hay una auténtica ruptura de las células tiroidea, T4 y T3 pasan

a la sangre y pueden elevarse los niveles de estas hormonas en la sangre. La TSH es normal. Pero, como la captación de yodo es bloqueado y cuando se agoten las hormonas tiroideas, la TSH aumenta, pero como la glándula está convaleciente resulta una nueva injuria. Los Anticuerpos Antitiroideos están normales. Si se encuentran elevados es que la salida de la Tiroglobulina a la sangre al romperse las células tiroideas puso en marcha el mecanismo inmunitario y la situación podría evolucionar a una Tiroiditis Inmunitaria). ***Tiroiditis silente o tiroiditis indolora. -*** Algunos con buen criterio la llaman *Tiroiditis Indolora con Hipertiroidismo Transitorio o Hipertiroidismo Transitorio con Tiroiditis Linfocitaria.* Esta enfermedad es un auténtico hipertiroidismo, que en el transcurso de 2 a 6 meses se resuelve espontáneamente. Este *hipertiroidismo transitorio* se lo puede incluir en las Tiroiditis o como una forma especial de Hipertiroidismo. Como se parece mucho a las Tiroiditis Subaguda sin dolor o a las Tiroiditis Inmunitaria en una fase inicial o es casi idéntica a la Tiroiditis Postpartum que es una tiroiditis inmunitaria la hemos incluido dentro de las tiroiditis. *Diagnóstico clínico:* La tiroiditis silente se describió por primera vez en 1969 y no es muy frecuente o se diagnostica poco, pues pasa clínicamente desapercibida y se cura sin que el paciente haya recibido atención médica. La clínica es la de un hipertiroidismo simple y su intensidad depende de los niveles de T3 y T4. Podemos encontrar palpitaciones, nerviosismo pérdida de peso y debilidad general, pero luego de un lapso de 3 a 6 meses todo evoluciona hacia la normalidad. Sin embargo, pueden ocurrir varias cosas. ***Tiroiditis silente. -*** *Fase inicial de una tiroiditis inmunitaria:* En la Tiroiditis Silente los Anticuerpos Antitiroideos son positivos e histopatológicamente se encuentra las mismas alteraciones histológicas que en una Tiroiditis Inmunitaria. Con todo esto podríamos pensar que la Tiroiditis Indolora es una forma de Tiroiditis Inmunitaria, como lo es la Tiroiditis Postpartum. Recordemos que en la cuarta fase la tiroides comienza a reponerse, pero están elevados los anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos antiperoxidasa o anticuerpos anti-TPO, el yodo molecular no puede convertirse en yodo atómico y por lo tanto la tiroides no puede sintetizar normalmente las hormonas; sin embargo, esto no afecta a todas las células, ni inhibe totalmente la acción de las peroxidasas y la tiroides tiende a normalizarse. Pero ya está en marcha el proceso de la Tiroiditis Inmunitaria Evolutiva. Este antecedente nos lleva a la quinta fase, la tiroides falla paulatinamente y el camino al Hipotiroidismo Subclínico puede ser muy lento, sin embargo, en algunos casos su presencia puede ser relativamente precoz. Inclusive en este caso el pronóstico suele ser bueno y restablecerse la función de la tiroides totalmente. Pero igual que antes es indispensable mantener controles semestrales durante 5 años. *Diagnóstico clínico y de laboratorio:* Cuando el Hipertiroidismo debuta el paciente refiere palpitaciones, nerviosismo, cansancio y pérdida de peso. La T4, T3, y T4-Libre aumentan ligeramente y la TSH está >0.1 uU/ml. La gammagrafía y ecografía no aportan casi nada. No hay exoftalmos. En esta fase el diagnóstico diferencial entre la Tiroiditis Silente y el Hipertiroidismo es muy difícil. Aquí juega algo que no puedo describir *la experiencia del médico que va más allá de la evidencia*. Es un *Hipertiroidismo raro,* mientras las hormonas tiroideas no están más que ligeramente elevadas, o peor aún, muy altas, la TSH no está totalmente deprimida. Con esto debemos esperar un mes, si el paciente mejora estamos ante una Tiroiditis Silente, si empeora estamos con un Hipertiroidismo en su forma Simple. Muchas veces es mejor no hacer nada, que

hacer algo que pueda lesionar la tiroides. ***Tiroiditis inmunitaria evolutiva. -*** La Tiroiditis Crónica con Hipotiroidismo Subclínico o Hipotiroidismo Clínico es la causa más frecuente de consulta dentro de la patología tiroidea. En 1912 Hashimoto, que trabajaba en Alemania, publicó que había estudiado a 4 pacientes con una alteración crónica de la tiroides que se caracterizaba por una infiltración difusa de la glándula con linfocitos, fibrosis, atrofia del parénquima y presencia de eosinófilos. Él llamó a esta alteración "Bocio Linfomatoso". Como esta patología tenía parecido con los procesos inflamatorios, se le dio el nombre de "Tiroiditis de Hashimoto", que en aquel tiempo era de causa desconocida. En 1956, Rose y Witebsky toman un conejo y le extirpan un lóbulo tiroideo, ese tejido lo trituran y esa papilla de tiroides y la colocan debajo de la piel del mismo conejo del que habían tomado el lóbulo tiroideo. El conejo desarrollo anticuerpos contra su propio tiroides y estos atacaron al lóbulo que habían dejado en su sitio. Después de cuatro meses estudiaron al microscopio el lóbulo que había quedado y encontraron las mismas alteraciones que había descrito Hashimoto. Habían descubierto la primera enfermedad autoinmune y habían abierto la puerta al estudio de un grupo muy amplio de enfermedades autoinmunes. Luego se descubrió que los linfocitos y los eosinófilos participan activamente en la producción de anticuerpos. En la Tiroiditis de Hashimoto se desarrolla un proceso inmunitario y hay una reacción antígeno–anticuerpo, por tal razón se encontraban muchos linfocitos y eosinófilos. ***Anticuerpos antitiroideos. -*** *Formación de los Anticuerpos Antitiroideos:* Dentro de los folículos tiroideos se encuentra la tiroglobulina, esta no pasa a la sangre, cuando se requiere hormonas en la misma célula tiroidea se hidroliza la tiroglobulina y se produce T4 y T3 que son las hormonas que van a la circulación sanguínea. Por lo tanto, la tiroglobulina es un producto extraño para el organismo. Rose y Witebsky cuando machacaban la tiroides, rompieron los folículos y la sustancia que pusieron debajo de la piel del conejo fue la tiroglobulina y como era extraña para el organismo se produjeron anticuerpos contra ella. Cuando los anticuerpos llegan a la tiroides se produce la reacción antígeno-anticuerpo, con esto se rompen más folículos de células tiroideas y pasa más tiroglobulina a sangre y se forman más anticuerpos organizándose una reacción en cadena que se perenniza durante años y cuyo final es variable. *Acción los Anticuerpos Antitiroideos:* Hay dos tipos de anticuerpos, Antitiroglobulina y Antimicrosomiales o Antiperoxidasa (anti-TPO). De los anticuerpos Antitiroglobulina no sabemos bien cómo actúan, pero de los anticuerpos anti-TPO, si sabemos lo suficiente. Los Anticuerpos Antiperoxidasa (TPO) atacan a la tiroides en su mecanismo de incorporación de yodo. El yodo se absorbe como yodo molecular que es inactivo (una molécula de dos átomos de yodo) y tiene que convertirse en yodo atómico o yodo iónico activo para incorporarse a la molécula de tirosina, para luego formar la molécula de tiroxina y de triyodotironina (T4 y T3). Estas hormonas se unen y forman la Tiroglobulina que se almacena en los folículos tiroideos. El proceso de oxidación del yodo molecular es activado por la enzima peroxidasa. Si no hay peroxidasa no hay oxidación y el yodo molecular no puede transformarse en yodo atómico o iónico. El organismo puede estar inundado de yodo molecular y la célula tiroidea hambrienta de yodo atómico. La acción de los anticuerpos antitiroideos frente a la tiroides es un proceso agresivo, hay una reacción de autoinmune con aumento de linfocitos y eosinófilos y una reacción inflamatoria que provoca fibrosis. ***Causas para la producción de los Anticuerpos Antitiroideos (AAT). -*** En general no sabemos por qué se forman; sin embargo,

en algunas situaciones tenemos la evidencia de que puede pasar tiroglobulina desde la tiroides a la sangre para poner en marcha el mecanismo inmunitario. Para que se formen los anticuerpos se requiere que la tiroglobulina pase a la sangre de sus depósitos herméticos y desde esta premisa podemos hacer dos grandes grupos: Circunstancias en las que sabemos con certeza que se ha producido paso de tiroglobulina a sangre. (Tiroiditis Inmunitaria Posquirúrgica y Tiroiditis Inmunitaria Postirradiación); Casos en que no hay ningún motivo conocido que justifique la formación de anticuerpos. (Tiroiditis Inmunitarias Idiopáticas). ***Tiroiditis Inmunitaria Crónica Evolutiva (TICE).*** **-** Esta patología incluye a todos los pacientes con los AAT elevados, haya o no motivo que lo justifique, incluye todos los grupos etarios, pacientes con o sin bocio, con hipotiroidismo o normofuncionales. La mayor parte de los pacientes tienen la TSH ligeramente aumentada > 3.0 uU/ml. En pacientes con AAT elevados y TSH normal al cabo de meses o hasta años termina elevándose la TSH. Son pacientes con una glándula tiroidea agredida morfológica y funcionalmente por los anticuerpos y por lo tanto con un equilibrio inestable. La tiroides termina en insuficiencia funcional, generalmente subclínica (TSH discretamente elevada), pero puede evolucionar a un hipotiroidismo clínico. Este proceso sucede en años. El organismo puede curarse, quedar con una situación más o menos estable o en un hipotiroidismo total. Cada una de estas fases es una entidad diferente, todo lo que explicaremos a continuación esta descrito por otro autores, solo vamos a ordenarlas de acuerdo con nuestro criterio. Son dos elementos que van a entrar en competencia: los AAT de una parte y la tiroides con todos sus mecanismos defensivos por la otra. Los AAT producen una reacción antígeno-anticuerpo local y bloquean la síntesis de hormonas tiroideas. La tiroides puede hacer pocas cosas: frente a una reacción inflamatoria va a producir una fibrosis y frente al bloqueo en la formación de hormonas se eleva la TSH y produce dos efectos, un aumento de la liberación a la sangre de hormonas tiroideas, mientras pueda, y un aumento del número de células tiroideas con aumento del tamaño del tiroides dentro de los límites de sus posibilidades. ***Tiroiditis Inmunitaria Postpartum Aguda.*** **-** Se presenta de 2 a 3 meses después del parto, sin problemas durante el embarazo. Estas tiroiditis son frecuentes. Se conoce poco sobre esta patología, pero para pronostico y tratamiento se la debe considerar como una TICE. Actualmente sabemos que en el embarazo hay una modificación de las cifras de Globulina Transportadora de las Hormonas Tiroides (TBG) y que ello puede alterar las cifras de la T4 y T3 en el suero; sin embargo, la T4 L y TSH no se alteran. No existe ninguna función exagerada de la tiroides materna y el niño funciona con su propio tiroides y un poco de hormona tiroidea de la madre que atraviesa la placenta. La frecuencia es mayor que la diagnosticada, por tal razón sugerimos a los ginecólogos que realicen controles de rutina en la mujer después del parto solicitando sistemáticamente T4L y TSH. Es probable que la Tiroiditis Postpartum se presente en un 5% de los casos. El clínico puede encontrar signos mínimos que el Hipotiroidismo Subclínico le enseñó como: piel seca, ligera distorsión de los rasgos faciales por un discreto edema. Sin embargo, el diagnóstico se hace por las pruebas complementarias. ***Tiroiditis Inmunitaria con tiroides de tamaño normal.*** **-** Es la primera causa de consulta en la enfermedad tiroidea, el paciente acude al médico con síntomas de Hipotiroidismo Subclínico o Evolucionado. La TSH y los AAT se encuentran elevados. ***Tiroiditis de Hashimoto.*** **-** Fue descrita por Hashimoto en 1912 como Bocio Linfomatoso. No sabemos si el aumento del tamaño de la

tiroides se da por el estímulo de la TSH o por que se desarrolla sobre una hiperplasia difusa previa. La tiroiditis de Hashimoto puede causar hipertiroidismo transitorio durante la fase inicial destructiva. Esto también se ve en algunos pacientes que reciben interferón alfa, interferón beta e interleucina 2. ***Tiroiditis de Riedel.*** **-** Se da en la fase muy avanzada de TICE, hay fibrosis generalizada de la glándula. Es rara. ***Hipotiroidismo Total Idiopático.*** **-** Corresponde a la fase final de una tiroiditis inmunitaria. Generalmente son casos con diagnóstico de Hipotiroidismo desde hace muchos años y que llevaban bastante tiempo con hormonoterapia sustitutiva. Parece que corresponde a una atrofia glandular fibrótica. ***Hipotiroidismo "probablemente" debido a una tiroiditis inmunitaria.*** **-** Son pacientes con Hipotiroidismo Subclínico o Clínico con AAT normales. Con estos datos no podríamos incluir esta patología dentro de las Tiroiditis Inmunitarias, sin embargo, da información típica, lo cual nos permite asegurar que se trata de pacientes tratados por largo tiempo con L-Tiroxina que ha logrado el *agotamiento del antígeno*. Esto puede ser razonable, pero puede haber otras muchos causas. ***Bases para el diagnóstico de las fases evolutivas de la TICE:*** Toda Tiroiditis Inmunitaria, el dato de la TSH es el que da el diagnóstico; Generalmente hay un Situación de Hipotiroidismo Subclínico con la TSH entre 3.5 y 10.0 uU/ml.; Evolución muy lenta, por lo que se prolonga el Hipotiroidismo Subclínico, sino tendríamos una gran cantidad de pacientes hipotiroideos clínicos. *Datos que facilitan el diagnóstico:* Crecimiento de la glándula tiroides (Bocio); Síntomas de presión en la enfermedad aguda y subaguda; Crecimiento indoloro y consistencia elástica en la forma crónica; Función tiroidea variable; Los niveles de AAT elevados. ***Tiroides y embarazo.*** **-** En el embarazo cuentan la tiroides de la madre y del niño, cada uno requiere atención especial. ***Tiroides del feto.*** **-** Durante el embarazo el embrión y el feto tienen la posibilidad de utilizar las hormonas tiroideas: que él mismo fabrica y/o las de su madre que pasan por la placenta. Si la madre tiene un hipotiroidismo severo el niño utiliza las hormonas que él fabrica; si el niño tiene una agenesia tiroidea, utiliza las hormonas que le suministra su madre. En ambos casos el niño nace absolutamente normal en su desarrollo. El problema se presenta cuando hay una falta de yodo para la fabricación de las hormonas tiroideas. En ese caso no funciona bien ni la tiroides de la madre ni del feto, y entonces hay problemas, insisto, siempre hay que utilizar *sal yodada.* ***Tiroides de la madre.*** **-** En el *primer trimestre,* la *gonadotropina coriónica* producida en la placenta estimula a la tiroides. Su producción comienza con la concepción, a los 2 días. Es esta hormona la que se detecta en sangre u orina en las pruebas de embarazo. Como esta se parece muchísimo a la TSH logra estimular a la tiroides. Algo más del 18 % de las mujeres embarazadas tienen, durante el primer trimestre, un ligero estímulo de la tiroides que no se nota por las otras molestias que produce la preñez. Se eleva discretamente la T4 y disminuye la TSH, este proceso es normal, no es un hipertiroidismo. En el segundo y tercer trimestre bajan los niveles de gonadotropina coriónica y el cuadro desaparece. Los anticuerpos antitiroideos y principalmente la ecografía son normales con estos últimos datos confirmamos que es un *falso hipertiroidismo del primer trimestre del embarazo*. En el hipertiroidismo auténtico se incrementa la vascularización de la tiroides que ecográficamente se ve con baja ecogenicidad. En el eco doppler-color se evidencia mucho más el aumento de vascularización, en el falso hipertiroidismo la ecografía tiroidea es rigurosamente normal. En el segundo y tercer trimestre la TBG (Tiroxin Bindig Globulin o Globulina Fijadora o Transportadora de la

Tiroxina), se elevan hasta el doble, como consecuencia la T4 y T3 en sangre se alteran y pueden dar una falsa disfuncionalidad. Todo se aclara con la T4-Libre que se mantiene normal. En la tiroides de la embarazada se produce entre un 30% y 50 % más de tiroxina que en condiciones normales. Debemos tomar en cuenta que la madre transfiere al feto T4-Libre para un desarrollo normal, por si el feto tuviera problemas con su tiroides. En el embarazo la tiroides de la madre puede crecer en el 15 % de los casos. Es algo muy discreta y posteriormente vuelve a su tamaño normal. ***Tiroides en embarazadas con falta de yodo.*** **-** Cuando hay deficiencia de yodo la tiroides de la madre es insuficiente para fabricar la cantidad de hormona necesaria, la TSH de la madre se eleva y la tiroides crece. Al feto le sucede algo similar, también puede nacer con un pequeño bocio, a más de los problemas de desarrollo que haya sufrido. Una mujer con normalidad requiere diariamente 150 microgramos y la embarazada necesita 200 microgramos. Los suplementos de yodo vienen en los multivitamínicos y minerales. ***Hipotiroidismo y embarazo.*** **-** El embarazo en una hipotiroidea bien tratada no tiene problemas. Hay que subir un poco la L-Tiroxina ya que en el embarazo hay mayor requerimiento de tiroxina, El conflicto es en la mujer que desconoce que es hipotiroidea. *Diagnóstico:* (Es probable que la Tiroiditis Inmunitaria Postpartum sea la consecuencia de una tiroides que no estaba lesionada antes del embarazo y que acabó fallando en los meses que siguen al parto; Están justificados los screening en todas las mujeres embarazadas para investigar la posible existencia de una Tiroiditis Inmunitaria y de un Hipotiroidismo; Es casi imposible diagnosticar un hipotiroidismo en el embarazo ya que los síntomas se confunden con las molestias del propio embarazo. El diagnóstico se hace con las pruebas de laboratorio y la ecografía; En la primera visita el ginecólogo/a debe de incluirse T4-Libre, TSH y Anticuerpos Antitiroideos). ***Alternativas en el diagnóstico.*** **-** T4-Libre, TSH y AAT normales. La tiroides es normal. Multivitaminas y Minerales; T4-L normal, TSH en el límite (2.0 a 3.5 uU/ml), AAT normales. En el primer trimestre, un *Falso Hipertiroidismo del Primer Trimestre por Gonatropina Coriónica*. Control de T4L y TSH; T4-L normal, TSH normal o en el límite (2.0 a 3.5 uU/ml), AAT elevados. Tiroiditis Inmunitaria en evolución. Tratamiento suave con L-Tiroxina; T4-L normal, TSH elevada (3.5 a 7.0 uU/ml). Hipotiroidismo Subclínico. No importa los AAT, en procesos antiguos negativizarse. Ecografía (tiroides de baja ecogenicidad), Ecografía doppler-color (tiroides de baja ecogenicidad y con aumento de vascularización). Tratamiento con L-Tiroxina; T4-L normal o baja, TSH >7.0 uU/ml. Hipotiroidismo. Complementar diagnóstico con ecografía convencional o doppler-color. Tratamiento con L-Tiroxina. *Diagnóstico:* La elevación circunstancial de las hormonas tiroideas en el primer trimestre del embarazo no es un problema diagnóstico. Los síntomas son: taquicardia, palpitaciones, cansancio, pérdida de fuerzas, piel fina, tendencia a la sudoración, mirada brillante, etc. Son síntomas que pueden pasar desapercibidos para el ginecólogo/a que está poco acostumbrados a ver este tipo de pacientes. El diagnóstico del Hipertiroidismo, con y sin embarazo, se sospecha por la clínica, pero se confirma por el laboratorio y la ecografía. En el embarazo, la T4 y T3 pueden estar alterados, pero la T4-Libre no se afecta. La elevación de la T4-Libre y la depresión de la TSH (< 0.1 uU/ml) son los datos claves en el diagnóstico del Hipertiroidismo en la mujer embarazada. Una ecografía con una tiroides con baja ecogenicidad, debido al aumento de la vascularización, que se demuestra de forma patente en la eco doppler-color, es el

dato que forma el trípode del diagnóstico instrumental. Los AAT pueden estar aumentados, pero solo es un dato adicional al diagnóstico. ***Cáncer tiroideo. -*** *Frecuencia:* Las mujeres sufren 3 veces más de cáncer de tiroides que el hombre y la con la edad se incrementa la incidencia de los carcinomas tiroideos diferenciados papilares y foliculares. En los EUA en las autopsias se descubren hasta un 13% de cáncer microscópico de la tiroides. Aunque en la población solo se diagnostica sólo el 0.4%. Pero, aunque los tumores malignos de la tiroides permanecen microscópicos e indolentes, los palpables o > 1 cm. de diámetro son más malignos y requieren tratamiento. ***Carcinoma papilar. -*** Este es el cáncer más frecuente de la tiroides, entre el carcinoma papilar puro o el papilar y folicular mixto representa un 76% de todos los tumores malignos de la tiroides. Debuta como un nódulo único, aunque raro, pero puede aparecer en un bocio multinodular. Este carcinoma papilar se produce por mutaciones genéticas, en este sentido, los adenomas tiróideos benignos y el bocio multinodular se produce por las mutaciones del oncogén *ras* y la translocación de los genes *BRAF o TRK* producen el carcinoma papilar. La radioterapia de cabeza y cuello y la exposición a un accidente nuclear pueden producir mutaciones genéticas, que originan un carcinoma papilar de la tiroides mucho más agresivo. Por otro lado, la pérdida adicional del gen supresor del tumor *p53* puede transformar un carcinoma papilar en uno anaplásico. Por tal razón, la radioterapia de cabeza y cuello complica principalmente a los niños ya que a partir de entonces tienen un mayor riesgo durante toda su vida de desarrollar cualquier patología tiroidea, incluido el carcinoma papilar de la tiroides. La explosión de Chernobyl, afecto más niños menores de 5 años, aunque los carcinomas papilares más agresivo se presentaron 6 7 años después del accidente nuclear. El carcinoma papilar de la tiroides, también se presenta como síndromes familiares raros con autosomía dominante, ocasionado por la pérdida de varios genes supresores de tumores. Estos síndromes son: Carcinoma papilar familiar (con carcinoma papilar renal); Carcinoma tiroideo no medular familiar; Poliposis familiar (con grandes pólipos en intestino y tumores gastrointestinales); Síndrome de Gardner (con pólipos, fibromas, lipomas y osteomas en el intestino delgado y grueso); Síndrome de Turcot (con pólipos en intestino grueso y tumores cerebrales). El carcinoma papilar se propaga por vía linfática dentro de la tiroides y se hace multifocal en 60% y afectando ambos lóbulos en 30%. El 80% de los pacientes generan metástasis microscópicas en los ganglios linfáticos cervicales, los ganglios palpables se encuentran en el 15% de los adultos y 60% de los jóvenes. Los que tienen metástasis ganglionares palpables no generan mayor mortalidad, sin embargo, aumentan el riesgo de recurrencia local. Entre el 10 y 15% de los carcinomas diferenciados generan metástasis pulmonares que se diagnostican con gammagrafía de cuerpo entero con ^{131}I y más del 70% de estas se curan con radioterapia (^{131}I). ***Carcinoma folicular. -*** También se produce por translocaciones genéticas. La metilación del DNA, activación del oncogén *ras* y mutaciones del gen ME dan lugar a adenomas foliculares benignos. La pérdida de la función del gen supresor de tumores *PPARg o* el 3P pueden producir un carcinoma folicular. Si además se pierde el gen supresor de tumores *p53* produce un carcinoma anaplásico. El carcinoma folicular de la tiroides y los adenomas se presentan con la enfermedad de Cowden, que es un síndrome familiar autosómico dominante raro causado por la pérdida de un gen supresor de tumores. Estos pacientes pueden presentar macrocefalia, hamartomas múltiples, cáncer mamario de inicio temprano, pólipos intestinales, pápulas faciales y otras

lesiones en piel y mucosas. El carcinoma folicular conforma el 16% de los carcinomas tiroideos y suele ser más agresivo que el carcinoma papilar. Eventualmente estos carcinomas secretan suficiente T4 como para causar tirotoxicosis. Comúnmente se encuentran metástasis en ganglio linfáticos del cuello, huesos y pulmones. Gran parte de los carcinomas foliculares absorben ávidamente yodo, lo cual facilita el diagnóstico gammagráfico y el tratamiento con ^{131}I después de la tiroidectomía total. ***Carcinoma medular.*** **-** Este carcinoma se produce por mutaciones del oncogén *ret en* el cromosoma 10 y representa cerca de 4% de todos los cánceres tiróideos. La tercera parte es esporádica, otra la tercera parte es familiar y la otra se asocia con neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo 2. Por tal razón el diagnóstico de carcinoma tiroideo medular obliga a un escrutinio genético a los miembros de la familia y aunque no se detecte ningún defecto genético es indispensable la vigilancia regular de la tiroides. El carcinoma medular de la tiroides se forma a partir de células tiroideas parafoliculares que pueden secretar calcitonina, prostaglandinas, serotonina, ACTH, hormona liberadora de corticotropina [CRH) y otros péptidos que pueden causar síntomas y emplearse como marcadores tumorales. Generalmente producen metástasis locales tempranas (músculos adjuntos, tráquea, y ganglios linfáticos mediastínicos y locales). también pueden presentarse metástasis tardías en los huesos, pulmones, suprarrenales e hígado. Las metástasis en el cuello se detectan mediante ecografía. Sin embargo, el método de elección de las metástasis es con Tomografía por emisión de positrones con ^{18}fluorodesoxiglucosa (PET-^{18}FDG) de todo el cuerpo. El carcinoma medular del tiroides no concentra el yodo. ***Carcinoma anaplásico.*** **-** Se produce por ciertas mutaciones genéticas inactivadoras del gen supresor de tumores *p53,* como en los carcinomas papilar y folicular de la tiroides. El carcinoma anaplásico representa aproximadamente 1 % de los cánceres de la tiroides. Son de los pacientes de edad avanzada, son de crecimiento rápido. Es el carcinoma tiroideo más agresivo y de metástasis tempranas a los a ganglios linfáticos circundantes y a sitios distantes. Los síntomas iniciales locales incluyen: disfagia, parálisis de cuerdas vocales. Este tumor no concentra yodo. El resto de los carcinomas tiróideos representan el 3% de los tumores de la tiroides. El linfoma de la tiroides es más frecuente en hombres, se presenta como una masa dolorosa y de crecimiento rápido, que se origina a partir de un bocio multinodular o difuso afectado por tiroiditis autoinmunitaria, con la cual se puede confundir microscópicamente. El 20% de los casos tiene hipotiroidismo concomitante. Los linfomas tiróideos son generalmente linfomas de células B (50%) o tejido linfoide relacionado con mucosa (23%); otros tipos son linfoma folicular, linfocítico pequeño y de Burkitt, y enfermedad Hodgkin. Pocas veces se requiere tiroidectomía. A veces los canceres metastáticos afectan a la tiroides, particularmente los carcinomas broncógeno, mamario y renal, y el melanoma maligno. *Diagnóstico clínico:* El carcinoma tiroideo se presenta como un nódulo solitario palpable, duro e indoloro en la tiroides. Cuando crecen mucho causan disfagia, ronquera (por la presión sobre el nervio laríngeo recurrente). El 3% de los carcinomas tiróideos dan metástasis a los ganglios linfáticos locales y a veces a distancia (hueso o pulmón). El carcinoma tiroideo diferenciado funcionante metastásico puede producir suficiente hormona tiroidea y desarrollar una Tirotoxicosis. El carcinoma medular causa bochornos, fatiga y diarrea (30%). El 5% desarrolla síndrome de Cushing por secreción de ACTH o CRH. *Diagnóstico instrumental: Laboratorio* (La función tiroidea, casi siempre, son

normales a menos que adicionalmente haya una tiroiditis, sin embargo, debemos tomar en cuenta que el carcinoma folicular con frecuencia es productor de T4 y ocasionar un hipertiroidismo clínico. La tiroglobulina en sangre se eleva en los carcinomas papilares y foliculares metastásicos, convirtiéndose en un marcador tumoral para la recurrencia o metástasis; sin embargo, debemos tener en cuenta al momento de la evaluación, lo siguiente: los anticuerpos antitiroglobulina altos causan mediciones falsas de tiroglobulina, los resultados séricos de tiroglobulina en la tiroiditis la invalidan como marcador tumoral, la tiroidectomía total provoca elevaciones por algún tiempo de tiroglobulina. Por tal razón, valores no esperados de tiroglobulina deben ser repetidos y evaluados minuciosamente antes de configurar conclusiones. La calcitonina se eleva en el carcinoma medular, convirtiéndola en un marcador útil, pero no especifico, de enfermedad metastásica; sin embargo, se puede elevar, también patologías concomitantes como: tiroiditis, embarazo, azoemia, hipercalcemia, feocromocitoma, tumor carcinoide y cáncer de pulmón, páncreas, mama y colon. Hay que realizar calcitonina y antígeno carcinoembrionario (ACE) antes de la cirugía del cáncer medular y cada 6 meses después de la cirugía. La calcitonina >250 pg/mL es indicativo de enfermedad indolora, recurrencia o metástasis. *Gammagrafía con yodo radioactivo (IRA):* La gammagrafía tiroidea y de cuerpo entero con IRA [^{131}I o ^{123}I) es útil después de la tiroidectomía para seguimiento y control de recurrencia o metástasis. Antes de la cirugía el diagnóstico de elección es el PAAF ya que el IRA lo compite la Tiroides. *Ecografía:* Este procedimiento nos permite determinar el tamaño y localización del tumor y las metástasis en cuello. Es un procedimiento barato y debe realizárselo de rutina durante el diagnóstico y controles. *Tomografía computarizada:* La TC diagnostica metástasis y en particular las pulmonares; sin embargo, en el cuello es menos sensible que la ecografía. Debemos tener en cuenta que el medio de contraste yodado que se utiliza en la TC compite con el IRA de una gammagrafía o del tratamiento. El carcinoma medular en tiroides, ganglios e hígado puede calcificarse, pero no las metástasis pulmonares. *Imagen por resonancia magnética (IRM):* La IRM es sobre todo útil para las metástasis óseas. *Tomografía por emisión de positrones:* Cuando las metástasis de un cáncer de tiroides que no tiene suficiente captación de yodo en la gammagrafía con IRA, la PET es el examen de elección. La PET-^{18}FDG es muy sensible y permite calcular el volumen del tumor, y es más útil todavía en pacientes hipotiroideos o que reciben tirotropina, ya que esta última, aumenta la actividad metabólica de un cáncer diferenciado de la tiroides. Las desventajas son su falta de especificidad para el cáncer de tiroides, así como, su costo y la falta de disponibilidad en muchas regiones. *Diagnóstico diferencial:* El PAAF hace el diagnóstico de la tiroiditis linfocítica, bocio multinodular y nódulos coloides. Sin embargo, la PAAF no puede diferenciar entre el adenoma folicular benigno y el carcinoma folicular (en estos casos "sospechosos" el riesgo de malignidad es del 20%, en lesiones > 4 cm. Y fijas el riesgo aumenta). En pacientes de la tercera edad con citología sospechosa, ganglios linfáticos y lesiones < 4 cm. de diámetro el riesgo es del 5%. Los carcinomas neuroendocrinos pueden dar metástasis a la tiroides y confundirlos con un carcinoma tiroideo medular. Las gammagrafías con ^{131}I que proporcionan falsos positivos son comunes con tejido tiroideo residual normal, y también en el divertículo de Zenker, quiste ovárico, quiste pleuropericárdico, tirón muscular gástrico hacia arriba y secreciones corporales contaminadas con ^{131}I. Los falsos negativos son comunes en el carcinoma tiroideo diferenciado con metástasis

temprana, también en el cáncer más avanzado y en el 14% de las metástasis óseas. ***Datos que facilitan el diagnóstico de cáncer de tiroides:*** Tumor indoloro en la tiroides; Función tiroidea normal; Historia previa de radiación a la cabeza y el cuello; PAAF positiva de la tiroides. ***Complicaciones.*** **-** Los carcinomas tiróideos diferenciados pueden tener metástasis locales o distantes. La tercera parte de los carcinomas medulares cuando producen serotonina y prostaglandinas generan bochornos y diarrea, además puede complicarse por la coexistencia de feocromocitoma o hiperparatiroidismo. La cirugía radical de cuello produce hipoparatiroidismo y parálisis de cuerdas vocales y la tiroidectomía produce hipotiroidismo. *Ecografía* (La ecografía del cuello es complementaria a la palpación en todos los pacientes con sospecha de cáncer de tiroides. Este procedimiento es más efectivo que el TA y la IRM para la búsqueda de metástasis recurrentes en ganglios linfáticos). *PET* (La PET de cuerpo entero con ^{18}EDG es de elección para detectar metástasis por un cáncer de tiroides, en especial las que no se hayan visto en la gammagrafía con IRA. La PET detecta la actividad metabólica del tejido tumoral. Este examen se lo debe realizar con el paciente con hipotiroidismo cuando se trata de un carcinoma de tiroides diferenciado. Detecta especialmente las metástasis de los carcinomas medulares). *Otros estudios* (La gammagrafía con talio 201 (^{201}Tl) detectar carcinoma tiróideo diferenciado metastásico cuando la gammagrafía con ^{131}I es normal y se mantiene elevada la tiroglobulina. La IRM es de elección en las metástasis mediastínicas y óseas. La TC es electiva para las metástasis pulmonares. Los pacientes con carcinoma papilar deben tener por lo menos dos gammagrafías con ^{131}I negativas consecutivas para declararlos en remisión). *Pronóstico:* El pronóstico del carcinoma tiroideo diferenciado (papilar y folicular) es bueno, más aún en adultos menores de 45 años. La edad avanzada, sexo masculino, metástasis ósea o cerebrales, grandes metástasis pulmonares y falta de captación del ^{13}I en las metástasis tienen mal pronóstico. Las células altas, columnares y las de tipo esclerosante difuso en los carcinomas papilares tienen mayor riesgo de recurrencia. Las metástasis cerebrales se presentan en el 1 % de los pacientes y la supervivencia se reduce a 1 año, sin embargo, la cirugía mejora el pronóstico. El carcinoma folicular genera una mortalidad tres veces más alta que el carcinoma papilar. El carcinoma folicular de células de Hürthle es más agresivo. Los pacientes con tumores primarios mayores a 1 cm. de diámetro que se realizan tiroidectomía subtotal o lobectomía la mortalidad se incrementa al doble que en los que se le practicó tiroidectomía total o casi total. Los pacientes que no han recibido tratamiento con ^{131}I incrementan la mortalidad al doble en 10 años y al triple en 25 años sobre los que no lo recibieron. La recurrencia de este cáncer es el doble en hombre que en mujeres y 1.7 veces más frecuente en tumores multifocales que en los unifocales. El carcinoma medular esporádico presenta compromiso ganglionar linfático con el diagnóstico y no hay metástasis distales durante años, la supervivencia a 5 años es del 82% y a 10 años del 69%. Mientras que los familiares o los que están relacionados con NEM 2a son menos agresivos. El carcinoma medular en mujeres menores de 40 años tiene mejor pronóstico. También mejora el pronóstico los que se someten a tiroidectomía total y disección del cuello, la radioterapia reduce la recurrencia en los pacientes con metástasis en los ganglios del cuello. La mortalidad aumenta 4.5 veces más cuando el tejido tumoral primario o metastásico se tiñe intensamente con el antígeno mielomonocítico M-l; mientras, que los tumores que se tiñen intensamente con inmunoperoxidasa para calcitonina, tienen una

supervivencia prolongada incluso en presencia de metástasis importantes. Con el carcinoma anaplásico el 10% sobrevive un año y 5 años el 5%. Los pacientes con tumores completamente localizados en la IRM tienen un mejor pronóstico. Los pacientes con linfoma localizado tienen casi el 100% de supervivencia en cinco años. Y fuera de la tiroides la supervivencia es del 63% en 5 años. Sin embargo, la asociación del tejido linfático con mucosa (MALT) mejora el pronóstico. Los pacientes que llegan con estridor, dolor, parálisis del nervio laríngeo extensión mediastínica, empeoran. *Hormonas:* Los niveles de hormonas tiroideas en sangre nos aportan una prueba directa de la funcionalidad de la glándula. Sin embargo, en el hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos tiene más valor la TSH que es una medida indirecta de la función tiroidea. Sucede que el mecanismo de regulación hipofisario es tan preciso, que alteraciones mínimas se reflejan con gran claridad a través de la concentración de TSH sérica. Además, para la valoración de la TSH disponemos de técnicas de tercera generación denominadas ultrasensibles. Con carácter general debemos señalar que la concentración de las hormonas tiroideas y de la TSH en sangre se encuentra en niveles de microgramos y nanogramos, para lo cual se requieren técnicas de radioinmunoanálisis o en general de inmunoanálisis competitivo muy sofisticados. Las pruebas usadas más frecuentemente en la práctica médica son las inmunovaloraciones séricas para TSH, tiroxina libre (T4L), tiroxina total (T4), captación de T3 o T4 por resina (CT3 o 4-R) e índice de tiroxina libre (IT4L). *Tiroxina (T4):* La Tiroxina Total (TT4) engloba la Tiroxina Ligada a las Proteínas y la Tiroxina Libre (T4L). La Tiroxina circula en su casi totalidad (99.97%) ligada a las proteínas, fundamentalmente la TBG (Globulina Fijadora de Tiroxina). La Tiroxina Ligada a la TBG es inactiva. Solo el 0.03 % de la T4 que medimos, y que corresponde a la T4 Libre y tiene actividad hormonal. Aunque la tiroxina total en sangre se altere por influencia de las proteínas transportadoras, no se llega a alterar los niveles de T4L. Sin embargo, medimos la T4 por dos razones: en primer lugar, por costumbre y en segundo lugar, como las valoraciones de hormonas tiroides son bastante delicadas, si disponemos de los dos datos, T4 y T4L, el clínico y el propio laboratorista tienen dos factores a ponderar. Si hay divergencias que se repiten tenemos que analizar la TBG. Este tipo alteraciones son en ciertas circunstancias como el embarazo o en algún tipo de tratamiento. Un tercer motivo es que, en el tratamiento del Hipertiroidismo, para el ajuste de dosis de medicación antitiroidea es más fácil seguir las variaciones de la Tiroxina que las de la T4 Libre. Los niveles normales de T4 se encuentran entre 4.5 y 12.5 microgramos/decilitro o expresado en otras unidades entre 55 y 160 nanomoles/litro. Debemos de señalar que tanto en el caso de la T4 como del resto de las hormonas tiroideas cada laboratorio puede dar los resultados en unidades diferentes, por lo que siempre junto a los resultados se indican los niveles de normalidad en la unidad correspondiente. La glándula tiroidea secreta T4 y también pequeñas cantidades de T3, la hormona activa. La mayoría de la T3 circulante se origina a partir de la deiodinación de la T4 en los tejidos periféricos. Para efectuar la acción genómica, la T4 tiene que convertirse en T3. De las tres deiodinasas que intervienen en el metabolismo de las hormonas tiroideas, la deiodinasa tipo 1 (D1) que se expresa fundamentalmente en la glándula tiroidea, es la principal responsable de la transformación de T4 a T3. Se estima que la D2 interviene en el control de sus concentraciones, contribuyendo a limitar el acceso de las hormonas tiroideas a los tejidos, durante los procesos de desarrollo y reparación tisular. La acción conjunta de D2 y D3

sería responsable del control intracelular de la disponibilidad de T3. (Hawkins, 2017) *Tiroxina libre (T4L):* Las cifras de Tiroxina Libre reflejan exactamente la actividad y cuantía de esta hormona disponible para actuar a nivel periférico, dentro de las células. Una T4L alta significa hiperfunción tiroidea y la T4L baja, hipofunción. Pero, una T4L normal no significa que todo esté bien. Los receptores hipotálamo-hipofisarios son de una sensibilidad extraordinaria y podemos encontrar una elevación de la TSH, moderada pero significativa, con niveles normales de hormonas tiroideas en sangre. Esto ocurre en los Hipotiroidismo Subclínico. *Triyodotironina (T3) y triyodotironina libre (T3-L):* La Triyodotironina se encuentra en sangre ligada a la globulina TBG y también en una proporción igualmente elevada (99.7%), circulando en forma libre solo el 0.3 %. Sin embargo, hay un equilibrio en el que siempre hay T4 convirtiéndose en T3 y esto ocurre en la tiroides, sangre y a nivel intracelular. La valoración analítica de la T3 es similar a la de la T4L y se realiza por los mismos métodos. La cuantía de la T3 es mucho más baja que la de la T4. La valoración de la T3 Libre es muy complicada y se realiza solo en centros de investigación. No es imprescindible. La cuantificación de la T3 en sangre no es imprescindible, pero es la única forma de diagnosticar el Hipertiroidismo-T3 que es muy poco frecuente. *Captación de T3 o T4 en resina:* Ésta es una prueba inversa indirecta de las proteínas fijadoras de tiroides (TBP) del suero, es decir, es alta cuando las proteínas fijadoras de tiroides son bajas. La valoración implica agregar T3 o T4 marcadas a una muestra de suero para que compita con la tiroxina del paciente para fijación en las TBP. A continuación, esta mezcla se agrega a una resina fijadora de hormona tiroidea. Luego, la resina se somete a valoración de su captación de material marcado. Una captación alta por la resina indica que el suero del paciente contiene cantidades bajas de TBP o altas de tiroxina. La prueba se usa para corregir una medición de tiroxina sérica total en relación con el efecto de aumento o disminución de la fijación, creando un índice de tiroxina libre. Se observa una captación baja en resina (TBP alta) en pacientes que reciben tratamiento con estrógenos, embarazo, hepatitis aguda, aumento genético de TBP e hipotiroidismo. Con enfermedades graves puede apreciarse una captación baja de resina con TBP baja. También hay una captación alta por la resina (TBP baja) con la enfermedad hepática crónica, síndrome nefrótico, administración de esteroides anabólicos y glucocorticoides. *Índice de tiroxina libre:* El producto de T4 y la captación de T3 por resina (T4 x captación de T3) ayuda a corregir las anormalidades de la fijación de T4. Sin embargo, una buena valoración de tiroxina libre (T4L) es más precisa. El IT4L, cuando se calcula con el uso de CT3 -R, puede estar aumentado en pacientes eutiroideos con hipertiroxinemia disalbuminémica familiar que es de carácter autosómico dominante benigno en el cual una molécula anormal de albúmina fija T4 con una afinidad mucho mayor que T3. La CT3-R no se encuentra disminuida (no compensa el aumento de fijación, como lo haría el exceso de TBG) porque la T3 utilizada en la valoración CT3-R no se afecta significativamente. Los valores séricos de tiroxina libre (T4L) y TSH son normales. *Hormona estimulante del tiroides (TSH):* A partir de 1990 disponemos de técnicas denominadas ultrasensibles que permiten valorar niveles de TSH en sangre de 0.01 microunidades/mililitro, son las técnicas de 3ª generación. Con este nivel de sensibilidad, la valoración de TSH se ha convertido en el método más valioso para el estudio de las alteraciones funcionales tiroideas. *Valoración de la TSH sérica:* Hemos dicho que el nivel de sensibilidad del sistema de regulación

hipotálamo-hipofisario es tan preciso que las variaciones de la TSH en sangre reflejan con absoluta precisión la demanda o saturación del organismo en hormonas tiroideas. Actualmente la TSH es el marcador más preciso que nos permite diagnosticar disfunciones tiroideas antes de que el paciente llegue a preciar alguna molestia. Es el diagnóstico de los *estados preclínicos*. Se han considerado durante mucho tiempo como valores normales de 0.1 a 5.0 microunidades/ml. Sin embargo, debemos afinar un poco por lo de los Estados Preclínicos. Vamos a establecer el límite superior de la normalidad en 3.0 microunidades/ml., pero hay autores que encontraron en estudios de seguimiento de pacientes durante años, el riesgo de hipotiroidismo con niveles séricos de TSH > 2.0. En el nivel bajo un valor de 0.1 microunidades/ml. es ya sospechoso de una situación de Hipertiroidismo subclínico, aunque el resto de los valores hormonales sean normales. *La TSH y el control del tratamiento:* En el Hipertiroidismo la medicación antitiroidea bloquea la organificación del yodo en la tiroides, lo ideal es mantener la TSH entre 0.2 y 2.0 microU/ml. Si la TSH persiste en 0.1 microU/ml o por debajo, el bloqueo de la producción de la hormona tiroidea es insuficiente. La TSH por encima de 2.0 microU/ml indica que el bloqueo puede ser excesivo y hay que disminuir la dosis de antitiroideos. En el tratamiento del Hipotiroidismo la situación es parecida, solo que a la inversa. Aquí se trata de complementar al paciente con hormona tiroidea también en la medida justa, si la dosis de L-Tiroxina es baja la TSH persistirá elevada y si es excesiva la TSH se aproximará a 0.1 microU/ml indicando sobredosificación y puede aparecer un Hipertiroidismo Iatrogénico. *Ecografía:* La ecografía es el procedimiento que penetrar en la intimidad de la estructura de la tiroides. Los equipos son económicos, no requiere instalación especial es inocua para el paciente y de fácil realización. La interpretación depende de la experiencia. *Fundamentos de la ecografía:* La ecografía utiliza un haz ultrasónico de una cierta frecuencia que penetra muy bien los líquidos del organismo y se refleja en las distintas estructuras. Las estructuras más superficiales y la tiroides requieren, para su estudio, haces ultrasónicos de mayor frecuencia (sondas de 7.5 o 10 megahertzios). El ultrasonido atraviesa muy mal el aire y para eliminar el que queda entre la superficie de la sonda y la piel, se pone un gel transmisor. El estudio del tiroides debe de hacerse con sonda de 7.5 Mhz. y al menos 7 cm. de longitud, ya que el tiroides debe de estudiarse con secciones longitudinales y transversales. ***Nódulos tiróideos.*** **-** El nódulo tiroideo es un aumento discreto, palpable y focal en la tiroides. Generalmente lo nota el paciente o lo descubre el médico durante la palpación del cuello y ha sido durante muchos años el motivo principal de la solicitud de una gammagrafía. Los nódulos pueden tener menos actividad funcional que el tejido tiroideo normal, aparecen en gammagrafía como un área de menos actividad (*nódulos fríos)*. Pueden ser solitarios, como es el caso del adenoma o múltiples como en la hiperplasia multinodular. Para que un nódulo frío se pueda observar en gammagrafía es preciso que tenga un diámetro de aproximadamente 1 cm. Los más pequeños quedan ocultos por el tejido funcionante que los cubre. Pero los nódulos también pueden captar más trazador que el tejido tiroideo que los rodea (*nódulos calientes**,** inhibidores o no*). La gammagrafía no nos dice si son sólidos o quísticos y ni siquiera nos informa sobre su tamaño, solo nos dice si son o no funcionantes y esto es muy importante. Lo ideal es utilizar la gammagrafía y la ecografía que nos describe su estructura intima, mejor si se completa el estudio con Ecografía Doppler-Color que nos informa sobre el tipo de vascularización

del nódulo. ***Punción citológica con aguja fina. -*** Esta técnica como método de investigación de distintos órganos fue iniciada en el Uruguay por el Dr. Pedro Paseyro en 1938 y juntamente con el Dr. Piaggio Blanco y el Dr. Osvaldo Grosso, publicaron en l948 su experiencia en citología tiroidea, considerada pionera en la literatura mundial. Actualmente se realiza de forma sistemática en todo el mundo para la valoración de los nódulos tiróideos y del parénquima tiroideo en general. Es de muy fácil ejecución y valorada por un citólogo/a de experiencia es de un valor extraordinario para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la tiroides. *Técnica:* La punción citológica con aguja fina investigación la glándula tiroides a través de la toma de una muestra directa de las células y líquido presentes en la glándula. Este examen se lo realiza ambulatoriamente, no requiere de preparación previa, ni anestesia, esta punción citológica se realiza mediante punción con aguja fina, calibre 24, que se adapta a una jeringuilla descartable de 10 ml. y está a un porta jeringuilla especial. Siempre se la realiza bilateralmente cuantas punciones sean necesarias y en las zonas requeridas. Mientras más punciones, mayor será la información obtenida, pero en la práctica se hacen un promedio de a 4 punciones, salvo excepciones. En algunos casos podemos realizarlas con guía ecográfica, esta ayuda eleva el índice de éxito. Es un procedimiento inocuo, económico y bien tolerado. La PAAF es prácticamente indolora gracias al calibre fino de la aguja. El material obtenido está constituido por células, líquido y cristales, se lo coloca en un portaobjetos, con el cual se realiza un frotis delgado deslizando otro portaobjetos, se los separa, uno se lo fija con alcohol al 95% y el otro se seca al aire. Se los colorea con la técnica de May Grunwald Giemsa y en casos especiales con el Papanicolau o con el Rojo Congo. *Utilidad:* Su principal bondad es que se obtiene datos valiosos para el diagnóstico de la enfermedad de la glándula en pocos minutos. También podemos hacer diagnóstico entre varias afecciones de sintomatología similar y seguir la evolución de algunas de ellas, evacuar quistes, definir el tipo de cirugía y evitar intervenciones innecesarias. Su material también puede ser analizado caso de infecciones o de enfermedades malignas. La principal desventaja es la imposibilidad de poder diagnosticar patologías en las cuales se requiere tener la pieza operatoria, como es el caso de los tumores foliculares y las lesiones muy ocultas. Muchos consideran que la citología tiene como propósito principal la búsqueda de células cancerosas, pero el criterio debe ser más amplio, para nosotros nos aporta en el diagnóstico de la patología benigna que en la práctica es mucho más frecuente. Desde el punto de vista de la PAAF hay: Bocios difusos: pueden ser hiperplásicos (predominan células tiroideas medianas) o coloides (predominan células tiroideas pequeña y sustancia coloide); Bocios multinodulares: hay células tiroideas pequeñas, medianas y quistificación producida por células espumosas. *En las Tiroiditis:* Tiroiditis Aguda: elementos de inflamación aguda; Tiroiditis Subaguda: o tiroiditis De Quervain, hay células tiroideas destruidas, células gigantes multinucleadas, neutrófilos, células histioides y linfocitos. El valor diagnóstico es incuestionable. Tiroiditis Crónica y Enfermedad de Hashimoto: infiltración linfoide, plasmocitaria e histioide con presencia de células de Hürthle. Patología común e importancia del diagnóstico por punción; Tiroiditis de Riedel: es de escaso valor la punción, pues raramente es posible obtener material diagnóstico dado sus características; *Tumores:* son las menos frecuentes pero las más temidas. La punción permite hacer diagnóstico positivo los siguientes casos: cáncer papilar, medular, indiferenciado, linfomas y metástasis tiroidea de un

cáncer de otro órgano. En el cáncer folicular solo se puede hacer diagnóstico de sospecha, pues sus células son extremadamente similares a las normales, y solamente el hecho de invadir un vaso o la cápsula hace el diagnóstico de malignidad y eso solo se puede ver en la pieza operatoria.

Diabetes Mellitus

No es suficiente que para investigar si un paciente tiene diabetes mellitus tipo 2, pedir examen de la azúcar en ayuna, puede ser que el paciente todavía controle las glicemias en ayunas y que cuando nosotros le pidamos una postprandial, o sea después de la ingesta de una carga de hidratos de carbono y a las dos horas de esa ingesta volvemos a hacer el examen de la glicemia puede ser que este elevado y ya ese paciente tiene diabetes mellitus tipo dos.

Decimos que un paciente tiene la glicemia normal cuando en ayunas de al menos 8 horas esta entre 60 y 100 mg/dl y si esta entre 100 y 110 mg/dl decimos que tiene un síndrome metabólico o sea prediabetes y cuando tiene más de 110 y este examen ha salido más de una vez mayor a 110 decimos que tiene diabetes mellitus tipo dos, pero no solamente ahí sino que cuando los pacientes se le hace los exámenes de la azúcar después de dos horas de una carga de glucosa esa carga tiene que ser de 75 gramos entonces no sirve que el laboratorio le diga vaya a tomar el desayuno y vuelva, no sirve tiene que ser 75 gramos para que no sea al azar porque si yo le digo a alguien vaya tome desayune, un buen desayuno puede que consuma menos de 75 gramos de glucosa o más y entonces el resultado puede ser errado, adicionalmente cuando yo pido ese examen el paciente tiene que estar en reposo después de utilizar la carga de glucosa, vienen unas botellitas con unas colas pequeñitas unos juguitos son los 75 gramos que deben tener los laboratorios y ahí quedarse sentados o sentada dos horas para que no haya un consumo de glucosa y me salga un examen equivocado, entonces hasta 140 es normal a las dos horas entre 140 y 180 nosotros hablamos de que el paciente tiene una pérdida de glucosa y más de 180 nosotros decimos que ese paciente tiene una diabetes mellitus tipo dos aunque la azúcar en ayuna este normal, mire usted qué problema y muchas veces hacemos el examen de azúcar en ayuna y decimos que bien que esta

la felicitamos y le damos hasta un abrazo al paciente y no es así pero nosotros tenemos que evaluar al paciente para ver si también tiene lo que se llama un síndrome metabólico una pre diabetes, y nosotros decimos si tiene entre 100 y 110 en ayunas y entre 140-180 postprandial dos horas que hay una prediabetes pero no es suficiente, puede ser que el paciente tenga menos de 110 en ayunas; pero que tenga muy elevada la insulina o sea que el páncreas está haciendo un gran esfuerzo para mantener normal la glicemia. Hay una formula con la que calculamos la homeostasis de la resistencia a la insulina, o sea si la cantidad de insulina que tiene el paciente en ayunas está acorde a la glicemia: multiplicamos la cantidad de glicemia en ayunas de miligramos por la cantidad de insulina en unidades y se divide para 409; y si tiene más de 2,5 entonces ese paciente tiene resistencia a la insulina. Las estadísticas han demostrado que más gente se complica, hacen infartos y muere con hiperglicemias postprandiales que con las hiperglicemias en ayunas.

Al disminuir la osmolaridad, aunque tengamos un menor gradiente no importa porque si baja la glucosa queda más sodio y la osmolaridad de la sangre se mantiene porque se incrementa el sodio o algo el potasio. Además, en el plasma se incrementa la presión hidrostática en relación con la presión coloidosmótica. Luego, tiene que haber un gradiente adecuado en la sangre para que pueda pasar al líquido cefalorraquídeo, si la glicemia baja de 60 mg/dl ya no atraviesa fácilmente al líquido cefalorraquídeo, recordemos que las neuronas al no tener glucógeno la provisión de glucosa les dura pocos minutos, por tal razón es más sensible la falta de glucosa que la de oxígeno; cuando esto sucede el hígado inicia la neoglucogénesis. Resulta que las glicemias postprandiales pueden ser más peligrosas por la neoglucogénesis, la insulina permite el ingreso de la glucosa con el GLUT que es la proteína transportadora, pero si es que viene la insulina y se acopla a ese dominio permitiendo el paso; pero resulta que hay pacientes

con síndrome metabólico lo cual es muy frecuente en Manabí; por tal razón estas personas tienen una predisposición a sufrir diabetes, el que algunos tengan obesidad central, que quieren comer a cada rato no es por accidente, probablemente está condición se vincula al síndrome metabólico; estos pacientes han dormido toda la noche, no ha comido las ocho horas y se levanta en la mañana sin deseo de comer, probablemente es consecuencia del síndrome metabólico y recién a la media mañana quieren desayunar, quitando la mala costumbre, estamos hablando fisiológicamente que ese paciente ha recibido las provisiones de glucosa cada dos horas en la noche por medio de la neoglucogénesis y por el aporte de glucosa de la última comida que tuvo el día anterior. La compleja regulación de la glicemia postprandial es controlada por la magnitud de las variaciones de múltiples factores, composición de la comida, acción de las hormonas gastrointestinales, enzimas digestiva y la secreción de insulina; además, de la inhibición de la producción hepática de glucosa tenemos la neoglucogénesis y la captación periférica de la glucosa, con lo que la insulina tiene una exagerada producción para que la glucosa pueda entrar a las células; entonces todo depende del balance energético, pues un paciente no debe subir de peso si lo que consume de energía en el día es lo que gasta.

El tejido adiposo no solo sirve para guardar glucosa; sino que produce como veinte tipos de hormonas, entre esas un transmisor, una enzima que le dice al cerebro ya no más comida; el tejido adiposo tiene una función extraordinaria, genera un montón de hormonas y entre esas una enzima que le dice al hipotálamo ya no más comida, entonces se pierde el apetito en ese momento es lo que sucede cuando usted se levanta en ayuna y no quiere comer, pues se ha producido una alimentación endógena de glucosa y el adipocito se ha llenado nuevamente y le dice estoy completo, no coma. El páncreas es una glándula secreción mixta, tiene una parte

externa (98%) se dedica a producir los jugos digestivos y solo un 2% corresponde a los islotes de Langerhans que se dedica a la producción endógena de algunas hormonas, pero tres son las más importantes: la insulina, glucagón y somatostatina; el 15% de la sangre que llega al páncreas va a los islotes de Langerhans que solo es el 2% y requiere de mucha sangre porque trabaja todo el día, tiene tres situaciones que estimulan al páncreas: sistema simpático, parasimpático y por otras señales neuroendocrino. Unas son inducidas por ciertas sustancias que se producen en la mucosa gástrica o en las células pancreáticas no beta y circulan ligada la HDL (variedad de colesterol de alto peso molecular) la oxitomodulina, péptido Y, colicistociquina, péptido semejante del glucagón que también se produce en el tubo digestivo.

Hay hormonas que son parecidas a las hormonas correspondientes que se producen como en el caso del péptido parecido al glucagón y otras que se producen por células tumorales como es el caso de la hormona parecida a la paratiroidea que se produce solo por células tumorales, en este caso este péptido solo se produce cuando el glucagón que al producirse en el intestino por medio de la circulación porta inmediatamente llega y deja de producirse el glucagón para que se suspenda cualquier proceso de neoglucogénesis, hay algunas que se producen en las células grasas como la lecitina que esta es la que quita el apetito esta es la que produce cuando ya se llana la panza al adipocito y estimula al hipotálamo y es donde está el centro del apetito, la placenta también permite el paso de sustancias, musculo esquelético, mama, recuerde que hay una cuestión en el amamantamiento del producto hay consumo de calorías también cuando están llenos los senos de la mujer que está preñada también se corta los requerimientos de glucosa y que produce ya no tiene hambre acaba de dar de lactar se acaba la reserva y quiero comer y cuando las mujeres comen, comen no hay quien las pare, en fin a ver esto es importante las células

betas que producen la insulina están súper protegidas los islotes de Langerhans están protegidos pero dentro de ellos las células betas se encuentran en el centro bien protegidas y de ese 2% solo el 6% son células betas; por lo tanto la cantidad del páncreas dedicada a producir insulina es ínfima, entonces en un trabajo excesivo se pueden dañar y una vez que llegamos a la mitad se produce el descontrol y se eleva la glucosa, estas sustancias generalmente se guardan hasta su salida en los lisosomas y se producen en el retículo endoplásmico, pues estas son las fábricas de las células, cada célula está especializada en una actividad,, entonces el núcleo le avisa al RNA y los ribosomas mandan RNA mensajero este le avisa al retículo endoplásmico rugoso y al aparato de Golgi para su producción, en este caso la insulina se guarda en los lisosomas o microtúbulos y cuando se requieren los lisosomas se abren para que cumplan con la función correspondiente, en las neuronas son los gránulos de Nissl, solo que hay un problema, en las neuronas no se sintetizan nuevos productos y son reutilizados, son reciclado; ya hemos dicho que la glucosa es vital, que es nuestro combustible y que el sistema nervioso central depende de ello, ya conocen que la glucosa para transportarse necesita de un GLUT, bueno en la metabolización de todo este proceso está involucrado la insulina, proinsulina, participan enzima, hay fosforilación, procesos para poder regular la producción de insulina; pero otras células también el potasio y el calcio son indispensables para la actividad celular, debemos recordar que los canales de entrada y salida de electrolitos altera la permeabilidad celular para que pueda salir de la célula, de los lisosomas; entonces no es raro para nosotros que el potasio, el sodio y el calcio estén permanentemente interviniendo y por supuesto lo que secreta el adenosina trifosfato perdiendo los iones de fosfato es que se producen todos los metabolismo intracelulares, la proinsulina tiene 86 aminoácido y la insulina 51 aminoácidos. En este caso tenemos una ventaja que marca la diferencia con

la hipertensión arterial, recuerden que es una enfermedad multigénica, por tal razón es tan difícil de poder prevenirla; pues en esta patología hay un montón de genes que están relacionados. En el caso de la insulina en el cromosoma número 11 del brazo corto es donde están los genes relacionados a los procesos de formación de insulina, por eso es por lo que ya se están operando; sin embargo, todavía es ilegal la cirugía genética.

La cirugía genética trasplanta un gen de páncreas de conejo de células, previamente, cultivadas en una persona con un problema de diabetes, recuerden que habíamos dicho que los tejidos endocrinos del páncreas corresponden al 2% y de ese porcentaje el 6% son las células beta. Si los alimentos no pasan por él tubo digestivo tampoco se activa la producción de insulina; debemos recordar que varias hormonas se producen con la digestión; por ejemplo, el glucagón entérico activando la producción bifásica de la insulina endógena, por lo tanto la glicemia se eleva aunque el paciente no sea diabético y el médico debe administrar insulina parenteral; pues al tercer día de ayuno se produce glucosa endógena por la neoglucogénesis y sin producción de insulina. Entonces la mejor repuesta insulínica es si se administra glucosa por vía oral debido a la secreción de péptidos.

La producción bifásica de la insulina endógena se expresa de la siguiente manera: el paso de alimentos por el tubo digestivo activa la salida de insulina almacenada en los lisosomas de las células beta de los Islotes de Langerhans del páncreas lo cual es suficiente por dos horas; al mismo tiempo se inició la transformación de proinsulina en insulina, la cual es secretada, luego de dos horas de la ingesta de alimentos. Los receptores de insulina son un dominio que está formado de dos partes, una cadena alfa la cual está afuera de la membrana (al cual liga la insulina) y una cadena beta que está dentro de la célula, estas dos cadenas están unidas por puentes de disulfuro. En la enfermedad hepática grasa no alcohólica es cuando el peso

de este supera el 5% del peso normal del hígado. Esto es porque hay una relación directa con respecto a la cantidad de glucógeno que tiene el hígado, este evento cuando no está mediado por el consumo de alcohol seguramente corresponde a la presencia del *síndrome metabólico*.

El hígado tiene una capacidad mayor que el resto de los órganos para acumular glucógeno, pues debe tener glucógeno siempre, cuando le hace falta glucosa, sencillamente, transforma la grasa que es una reserva y el hígado manda a buscar grasa a donde sea, hasta de los ojos, por eso cuando el paciente esta desnutrido tiene hasta los ojos hundidos; luego de consumir toda la grasa, continúa metabolizando las proteínas, entonces empieza, primeramente, con el tejido muscular, que puede ser reemplazado, como el hígado requiere realizar este proceso cada dos horas continúa dejando sin grasa el epiplón, los pacientes con síndrome metabólico tienen obesidad central y aunque no son obesos, pues la grasa entre la piel y el musculo no es importante. La acumulación de glucógeno en el adipocito como órgano blanco para guardarlo; entra la glucosa y se transforma en glucógeno y ese proceso permite la formación de ácido graso estos son sustancias de desecho. Por eso los pacientes que tienen desnutrición por inanición, digamos que no ha podido comer por diversas causas, pueden generar un coma cetoacidótico porque hay gran cantidad de ácidos grasos y pueden producir una acidosis y esto les pasa a los pacientes con diabetes tipo 1 que no produce insulina, y al activarse la vía de la gluconeogénesis, se producen grandes cantidades de ácidos grasos, en este proceso intervienen los triglicéridos junto con la insulina para la transformación de la glucosa en glucógeno depositándolo en los adipocitos y el resultado metabólico son ácidos grasos.

Tenemos patologías variadas donde hay exceso de insulina y no tiene nada que ver el glucagón. El páncreas puede producir un exceso de insulina por un tumor llamado insulinoma, también hay tumores productores de

glucagón los cuales se llaman glucagonomas, estos son tumores muy raros; sin embargo, los tumores autónomos productores de glucagón son más frecuentes que los de insulina. Por otro lado, la insulina aparte de participar en la metabolización de la glucosa también aumenta el potasio, magnesio y fosforo. La Diabetes tipo 1 es la ausencia de insulina por dos razones: nació sin células beta pancreáticas productoras de esta hormona o tuvo una enfermedad autoinmune donde sus inmunoglobulinas atacaron al páncreas y destruyeron los Islotes Langerhans, principalmente, las células beta, las atacaron como cuerpos extraños y el paciente quedo sin producción de insulina. En la diabetes tipo 2 no es que no hay insulina, sino que es un problema con la sensibilidad a la insulina. En la Diabetes Mellitus tipo 1 se llama también insulinodependiente porque no la produce, en cambio la Diabetes Mellitus tipo 2 no es insulinodependiente, al menos que este muy avanzada y que se hayan destruido las células beta de los Islotes de Langerhans; sin embargo cada día hay una tendencia mayor de empezar a usar precozmente la insulina, recuerden que habíamos dicho que la metformina era un llave maestra para la insulina. El paciente con diabetes tipo 1 no tiene nada que ver con la metformina porque no tiene resistencia, le ponemos insulina y se acaba el problema. Pero el paciente con diabetes tipo 2 que necesita usar insulina tenemos que darle metformina porque la insulina exógena tampoco va a poder ligar fácilmente con los receptores. El glucagón es un péptido de 29 aminoácidos que se encarga de mantener la glicemia, este inhibe la neoglucogénesis, las células alfa de los Islotes de Langerhans producen el glucagón, hay muchas más que las beta, pues si no tenemos glucagón nos morimos; aunque usted no coma el glucagón sirve no solo para metabolizar las grasas y también las proteínas, con eso el hígado inicia la neoglucogénesis transforma lo que encuentra en glucosa, la biología es extraordinaria, los procesos con el glucagón son simples y no hay defectos o problemas de resistencia. El glucagón no necesita como la

insulina de un receptor, entonces la función del glucagón es mantener la glicemia, si necesitara de receptor como la insulina morirían los pacientes, por eso el glucagón llega cuando se necesita llega sin nada. Pues sin glucagón los pacientes no sobreviven, eso es lo que pasaría en una patología por insuficiencia del glucagón.

En relación con la ingesta de alimentos la supresión del glucagón se produce por un péptido parecido al glucagón llega al hígado y se estabiliza, se suspende la producción de glucagón en el páncreas. Si hay hipoglicemia se activa el glucagón para que haya la glucogénesis, hay personas que creen que pueden comer solo vegetales o solo carnes; nosotros somos omnívoros. Entonces estos pacientes que solo comen carne y no comen nada de vegetales pueden generar una exageración en albuminas y estos pacientes tienen elevado el glucagón para destruir la hiperalbuminemia que hay este aumento de aminoácidos porque también hace daño, se va a producir un trastorno de osmolaridad. Todo proceso metabólico mejora con el ejercicio, el mejor de todos es caminar mínimo 20 minutos al día y verá que su vida cambia. Las patologías de glucagón son raras, si nacieran con este defecto no sobreviven o a lo mejor no nacen, porque el glucagón es la fuente de la vida, si el individuo no ha comido este permite que haya glucogénesis.

Metabolismo de los lípidos

Recordatorio fisiológico

El metabolismo lipídico o lipoproteico tiene una gran importancia, ya que los lípidos son fundamentales para la vida. Por una parte, el colesterol y los fosfolípidos son constituyentes esenciales en todas las membranas celulares y, por ello, necesarios para el mantenimiento de la funcionalidad y supervivencia de las células; además, el colesterol es la base de la síntesis de las hormonas esteroideas (suprarrenales, testiculares y ováricas). Por otra parte, los triglicéridos (TG) contienen los ácidos grasos que son material energético para nuestro organismo, y son el constituyente principal del tejido adiposo y, por ello, de la reserva energética, fundamental para mantener la actividad de nuestro organismo en periodos de ayuno y asegurar la supervivencia de nuestra especie. Respecto al colesterol, existe una paradoja. Como hemos dicho, es fundamental para todas nuestras células, incluyendo obviamente el cerebro, como mecanismo de defensa: si las células no reciben colesterol exógeno de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), vía metabólica que posteriormente veremos, las células tienen la capacidad de sintetizar colesterol desde una molécula tan abundante y sencilla como es el acetato, de tal forma que las células aseguran sus necesidades de colesterol y por ello su supervivencia. El otro lado de esta paradoja es que el exceso de colesterol, consecuencia de una alteración en el metabolismo lipídico, es capaz de producir la lesión aterosclerosa y, como consecuencia de ello, la enfermedad arteriosclerosa, que representa la primera causa de muerte en todo el mundo, y muy especialmente en los países más desarrollados. Por su relación con la patología, describiremos fundamentalmente el metabolismo del colesterol y de los TG. Ambos lípidos, colesterol y TG, son insolubles en agua (sangre), y por ello para su transporte deben unirse a diferentes proteínas, llamadas apolipoproteínas (APO) formando complejas estructuras que se denominan lipoproteínas, formadas por colesterol esterificado y TG en su interior o núcleo y por colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas en la periferia o capa externa que le hacen ser miscible en medio acuoso. Las principales lipoproteínas son: quilomicrones (QM), remanentes de QM (QMR), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), remanentes de VLDL (VLDLR) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] y lipoproteínas de alta densidad (HDL). CE: colesterol esterificado; CL: colesterol libre; FL: fosfolípidos; HDL: high density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad); IDL: intermediate density lipoproteins (lipoproteínas de densidad intermedia); LDL: low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad); Lp(a): lipoproteína (a); QM: quilomicrones; TG: triglicéridos; VLDL: very low density lipoproteins (lipoproteínas de muy baja densidad); VLDLR: VLDL remnants (remanentes de VLDL).

Metabolismo exógeno de las lipoproteínas: La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas hace referencia al transporte de los lípidos desde el tubo intestinal (fundamentalmente procedentes de la dieta y parte de los excretados por vía biliar) al hígado y a las células periféricas, especialmente al tejido adiposo. Los TG alimentarios son hidrolizados por las lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y se emulsionan con ácidos biliares para formar micelas que son captadas por las células intestinales a través de un transportador específico FAT/CD36. El colesterol es captado a través de la proteína Niemann-

Pick C1-like 1 (NPC1L1). En los enterocitos, el colesterol es esterificado (por la unión a un ácido graso) mediante la acción de la enzima acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT), junto a los TG sintetizados en la célula intestinal, se unen a la apoB48 por acción de la proteína de transferencia microsómica (MTP) y se forman los QM; posteriormente, las proteínas del grupo coatomere II (COPII), como SAR1a y SAR1b, son esenciales para el transporte de QM al aparato de Golgi. Los QM formados en las células intestinales son secretados hacia la linfa intestinal y posteriormente a la circulación general, donde experimentan múltiples cambios, fundamentalmente por la acción de la lipoproteína-lipasa (LPL), enzima localizada en el endotelio vascular de muchos tejidos (adiposo, cardiaco, muscular estriado, islotes y en macrófagos). La acción fundamental de la LPL es hidrolizar los TG, localizados en el interior de los QM, con liberación de ácidos grasos libres que serán captados por diversos tejidos, fundamentalmente por el tejido graso y el muscular estriado; en estos tejidos se oxidarán y producirán energía o se almacenarán tras ser esterificados de nuevo, formando TG, contribuyendo así a mantener los depósitos grasos. Esta reacción de hidrólisis por la LPL requiere para su correcto funcionamiento la activación desde la LPL nativa, que es un monómero, a la forma de LPL activa en forma de dímero, y en este proceso y en su posterior inactivación requiere la acción de múltiples enzimas, proteínas, apolipoproteínas y hormonas, que se esquematizan en la; cualquier fallo en esta regulación producirá una disminución de la LPL activa y, por ello, la falta de catabolismo de los QM, que permanecerán elevados en plasma.

Regulación de la LPL: ANGPTL4, 3, 8: proteína relacionada con la angiopoyetina tipo 4, 3 y 8; ApoA5: apolipoproteína A5; ApoCII: apolipoproteína CII; ApoCIII: apolipoproteína CIII; GPIHBP1: proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glucosilfosfatidilinositol tipo 1; LMF1: factor de maduración de LPL (ensamblaje en endotelio); LPL: lipoproteína lipasa. Los QM por acción de la LPL disminuyen progresivamente su contenido en TG y son modificados por trasferencia de colesterol y fosfolípidos con las HDL, por acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la proteína trasferidora de fosfolípidos (FLTP) y por intercambio de apoproteínas con las HDL, enriqueciéndose los QM en apoE. Las partículas resultantes son de menor tamaño, empobrecidas en TG y ricas en ésteres de colesterol y con apoE, y se denominan QM remanentes. Estas partículas son retiradas rápidamente de la circulación tras unirse, en el hígado, a los receptores, proceso donde interviene la apoE. En el hígado existen diversos receptores hepáticos y moléculas capaces de captar QM, entre estos hay que destacar los proteoglicanos que captan QM en el espacio Dise, los receptores de VLDL, de las LDL (R-LDL), LRP1, LPR5, syndecan1. Como consecuencia de este proceso de captación de los QMR, en situaciones con un metabolismo normal, tras 4-6h los QM prácticamente desaparecen del torrente circulatorio y tras 10h de ayuno han desaparecido totalmente.

Metabolismo endógeno de las lipoproteínas: El hígado es el órgano clave en el metabolismo lipoproteico. La llamada vía endógena se inicia en el hígado con la síntesis y secreción de las VLDL y la trasformación en plasma en VLDLR, IDL y LDL. Las partículas VLDL, a semejanza de los QM, son partículas ricas en TG y contienen apoB100, proteína formada por 4.356 aminoácidos y sintetizada en el hígado[4]; la apoB48, característica de los QM, se sintetiza en intestino y está

formada por el 48% de la porción amino-terminal de la apoB100. Los TG de las VLDL derivan predominantemente de la esterificación hepática de los ácidos grasos de cadena larga. El empaquetamiento de los diferentes componentes que forman las VLDL, TG hepáticos, ésteres de colesterol, colesterol libre, fosfolípidos y apoB100 requiere la acción de la enzima proteína de transporte microsómico (MTP), con un mecanismo similar a la formación de QM. Las VLDL adquieren apoE y diferentes apolipoproteínas del grupoC. Tras su síntesis y liberación en plasma las VLDL son hidrolizadas por la LPL, fundamentalmente en el endotelio vascular del tejido muscular y adiposo, de nuevo por un mecanismo similar a la hidrólisis de QM, que hemos visto anteriormente. La hidrólisis de las VLDL hace que se liberen TG, que en forma de ácidos grasos irán a tejidos periféricos, especialmente al tejido adiposo y al muscular. Estas VLDL con pérdida de TG establecen un intercambio con las HDL y van progresivamente modificándose, haciéndose más ricas en colesterol y en apoE, y en esta fase se denominan VLDL residual (VLDLR) e IDL, las cuales contiene cantidades elevadas de colesterol y TG. Entre el 40 y el 60% de las VLDLR e IDL son captadas por el hígado mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL a través de la unión a la apoE y al resto de receptores que captan lipoproteínas ricas en TG y se han descrito en el metabolismo exógeno. La IDL restante es remodelada por la acción de la LPL y la lipasa hepática (HL) para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte de los TG de la partícula son hidrolizados y todas las apolipoproteínas, excepto la apoB100, son transmitidas a otras lipoproteínas, quedando una partícula lipoproteica (LDL) muy rica en colesterol y con apoB como única apolipoproteína. El colesterol de las LDL constituye entre el 60 y el 70% del colesterol plasmático en la mayoría de los individuos con un metabolismo lipídico normal. Aproximadamente el 70% de las LDL plasmáticas son captadas por en el hígado a través de la unión al receptor de las LDL (R-LDL), donde tiene un papel fundamental la apoB; el resto (un 30%) es captado por las células periféricas a través del R-LDL, similar al descrito en el hígado. Este receptor LDL (hepático y periférico) es saturable, por lo que, cuando se satura por exceso de LDL en plasma, deja de captar o capta con menor intensidad las LDL circulantes. En este mecanismo interviene la reducción en la producción de R-LDL, que se produce cuando la célula aumenta su contenido en colesterol; este proceso es regulado por una familia de factores de transcripción unidos a la membrana designados como proteínas de transcripción reguladas por esteroles (SREBP); las isoformas predominantes son SREBP-1c y SREBP-2. Este receptor LDL fue identificado en 1982 por Goldstein y Brown, con los mecanismos de endocitosis o internalización de las LDL a través de unas zonas de la membrana cubiertas de clatrina y que contienen los R-LDL; en este mecanismo interviene la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH), codificada por el gen LDLRAP1. Tras la endocitosis de las vesículas formadas por el LDL +R-LDL, los endosomas disocian las LDL y R-LDL, y el receptor puede ser reciclado de nuevo a la superficie celular o ser dirigido a los lisosomas para su degradación; en este proceso intervine la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo9 (PCSK9), codificada por el gen PCSK9. Las LDL se dirigen al lisosoma para su destrucción a través de la actividad de la lipasa ácida lisosomal (LAL), codificada por LIPA. El exceso de LDL no captada por su receptor específico, junto a otras partículas lipídicas, especialmente VLDLR e IDL, que permanecen en plasma, con tamaño inferior a 70nm, pueden atravesar la pared endotelial y ser retenidas por los proteoglicanos

del espacio subendotelial y ser captada por los macrófagos (receptor scavenger o basurero), iniciando así el proceso ateroscleroso. La lipoproteína (a) es una lipoproteína similar a la LDL en cuanto a su composición lipídico-proteica, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína (a) o apo(a). La apo(a) es sintetizada en el hígado y adherida a la apoB100 mediante un enlace disulfuro. No está aclarado el mecanismo por el cual la lipoproteína(a) es retirada de la circulación, pero sí conocemos que puede atravesar la barrera endotelial y contribuir a la arteriosclerosis.

El trasporte inverso o reverso del colesterol: El colesterol depositado en las células o en la pared arterial no puede ser destruido, porque no tenemos ninguna enzima capaz de su catabolismo o destrucción; por ello, quedará allí depositado. El único mecanismo de eliminar colesterol es a través de las HDL: su función en el transporte del colesterol es la extracción y vehiculización del colesterol tisular hasta el hígado, proceso que se denomina transporte inverso del colesterol. Las partículas de HDL nacientes son sintetizadas por el intestino, el hígado y directamente en plasma desde los QM. Las partículas de HDL recién formadas tienen una estructura discoidal y contienen apoAI y fosfolípidos, y captan en los tejidos periféricos, a través de la membrana celular, colesterol no esterificado y fosfolípidos. Este proceso de captación de colesterol en las células periféricas se realiza a través de un casete proteico de unión a ATP AI (ATP-binding casette protein AI, [ABCA1]) y G1 (ABCG1) situado en la membrana celular; también interviene el receptor de membrana scanveger tipo BI (SR-BI). El eflujo o transporte extracelular del colesterol es vital en la homeostasis del colesterol y en la evolución de la aterosclerosis, e intervienen mecanismos muy complejos. Tras la incorporación de colesterol en la partícula naciente de HDL, esta se hace esférica, el colesterol es esterificado por la lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT) y las HDL van enriqueciéndose en lípidos y diversas apolipoproteínas (A, C, E) por intercambio en la circulación con VLDL y QM. Estas HDL enriquecidas en colesterol y apolipoproteínas son captadas por los hepatocitos por una vía indirecta y una directa a través del receptor de membrana SR-BI; las HDL pueden ser también captadas por otros receptores, como CD36 (miembro de la familia SR-BI), aunque su papel fisiológico se desconoce. Finalmente, el colesterol hepático que ha llegado por la captación de las HDL será reutilizado para la síntesis de nuevas VLDL y el resto será excretado desde los hepatocitos por vía biliar como ácidos biliares o colesterol a través de los cotransportadores ABCG5/G8. Las HDL, por este mecanismo de extracción del colesterol, se han considerado durante muchos años como el colesterol «bueno» y beneficioso por la protección de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las HDL son partículas complejas que experimentan una remodelación dinámica a través de interacciones con varias enzimas, tejidos y otras lipoproteínas a lo largo de su ciclo metabólico, y su función extractora de colesterol puede ser modificada. Además, las HDL tienen otras importantes funciones, que incluyen acción antiinflamatoria, antioxidante, antiapoptótica, mantenimiento del endotelio, antidiabética, etc. Todas las funciones de las HDL pueden ser alteradas y convertirse en una lipoproteína con posibilidad de ser lesiva para el organismo y la pared arterial; por ello, no siempre el aumento de las HDL es beneficioso. Otra acción demostrada de las HDL es no solo la extracción de colesterol, sino el aporte de colesterol a las células de las glándulas productoras de hormonas, suprarrenal, testículo y ovario, como posible mecanismo de seguridad ante otras alteraciones del metabolismo lipídico.

Conclusiones: El metabolismo lipídico es complejo y tiene como objetivo inicial transportar los lípidos localizados en la luz intestinal (principalmente de la dieta) al hígado, órgano central en el metabolismo lipídico, y una parte importante de los TG que son hidrolizados a ácidos grasos libres van a diferentes tejidos, fundamentalmente muscular y graso, reserva energética de nuestro organismo, fundamental en etapas de ayuno. El llamado metabolismo endógeno tiene como función principal llevar colesterol y fosfolípidos a todas las células de nuestro organismo para su utilización en el recambio de membranas celulares y formación de hormonas. Estas necesidades son tan importantes que el organismo tiene la posibilidad de sintetizar colesterol, si lo necesita, en todas las células. La principal paradoja o alteración del metabolismo del colesterol es que el colesterol circulante a través de las lipoproteínas o es captado por las células a través del receptor específico, receptor saturable, o, si hay exceso no captado, podrá atravesar la pared arterial e iniciar el proceso ateroscleroso. (José T. Real, Juan F. Ascaso. 2021).

Trastornos del metabolismo de los lípidos

Introducción

Los Trastornos del metabolismo de los lípidos se definen como entidades de etiología genética en las que hay defectos enzimáticos, que conducen al depósito de lípidos en el organismo. La mayoría se ponen en evidencia en la edad infantil y se produce por una mutación genética, situación que facilita enormemente el diagnóstico clínico y el prenatal.

La β-oxidación de ácidos grasos produce en las mitocondria menos de 20 carbonos y peroxisomas más de 20 carbonos, esta oxidación aporta el 80% de la energía en los niños en situaciones de ayuno y estrés metabólico para suplir a la glucosa. El corazón, músculo e hígado dependen de la oxidación de ácidos grasos:

- El corazón aporta el 60-70% del combustible.
- El músculo es fuente energética importante durante el ejercicio.
- El hígado aporta energía para la gluconeogénesis y ureagénesis.
- El cerebro usa como energía los cuerpos cetónicos.

Hay más de 25 enzimas y transportadores implicados, el producto final de la oxidación de los ácidos grasos es el acetil CoA utilizado; en relación con la síntesis de los cuerpos cetónicos tenemos el ciclo de Krebs donde se forma CO^2 y H^2O para lo cual se requiere varias etapas:

- Captación y activación de ácidos grasos por las células.
- Ciclo de la carnitina que pasa ácidos grasos a la matriz mitocondrial.
- Espiral de la β-oxidación.
- Vía de la transferencia de electrones.
- Enzimas para la oxidación de ácidos grasos insaturados.
- Síntesis de cuerpos cetónicos.

Los Trastornos del metabolismo de los lípidos se han sido descrito recientemente con una base genética autosómica recesiva, clínicamente están vinculados a la muerte súbita, arritmias cardiacas, déficit enzimático, edad del paciente (los dos últimos criterios generan variabilidad clínica y pronóstico); además, su incidencia es subestimada. Una característica común es la hipoglucemia hipocetósica en ayunas y la presentación va desde casos leves a severos. La fisiopatología se produce por el acúmulo intracelular de ácidos grasos y derivados de la Acil-CoA grasos intermediarios. En el hígado, músculo y corazón se producen depósitos micro y macrovesiculares de grasa a consecuencia del déficit de acetil-CoA por lo cual no hay energía:

- No hay activación de la gluconeogénesis.
- No hay activación de la ureagénesis.
- No hay formación de cuerpos cetónicos.

Todo esto genera hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica e hiperamonemia produciendo una grave afectación cardiaca y muscular por la gran necesidad energética que requieren. También hay afectación neurológica por la hipoglucemia y los efectos tóxicos del acúmulo de ácidos grasos o sus metabolitos.

Los tipos de los trastornos del metabolismo de los lípidos son:

- Déficit del transportador de carnitina.
- Déficit de carnitín palmitoiltransferasa 1 (CPT1).
- Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa.
- Déficit de carnitín palmitoiltransferasa 2 (CPT2).
- Déficit de Acil coenzima A deshidrogenasa de cadena corta.
- Déficit de Acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media.
- Déficit de 3-hidroxi Acil-coenzima A deshidrogenasa de cadenas corta y media.

- Déficit de 3-hidroxi Acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga.
- Déficit de Acil coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga.
- Déficit de 2,4 dienoil-coenzima A reductasa.
- Déficit de 3-cetoacil-coenzima A tiolasa de cadena media.
- Déficit de 3-cetoacil-coenzima A tiolasa de cadena larga.
- Déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintetasa.
- Defecto del transportador de ácidos grasos de cadena larga.
- Deficiencia múltiple de Acil-coenzima A deshidrogenasa.
- Déficit de 9 Acil-coenzima A deshidrogenasa.

Clasificación del trastornos de la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos:

- Defectos del ciclo de la beta-oxidación.
- Defectos del ciclo de la carnitina.
- Defectos de la vía de transferencia de electrones.
- Defectos en la vía de síntesis de cetonas.
- Defecto en la utilización de cetonas.
- Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga.
- Trastornos peroxisómicos.
- Adrenoleucodistrofia ligado al cromosoma X.
- Trastorno del metabolismo y transporte de las lipoproteínas.
- Hiperlipoproteinemias.

Las enfermedades por almacenamiento de lípidos o lipidosis

- Gangliosidosis GM1.
- Gangliosidosis GM.
- Enfermedad de Gaucher.
- Enfermedad de Niemann-Pick.
- Enfermedad de Fabry.

- Enfermedad de Schindler.
- Leucodistrofia metacromática.
- Déficit múltiple de sulfatasa.
- Enfermedad de Krabbe.
- Enfermedad de Farber.
- Enfermedad de Wolman o por depósito de ésteres de colesterol.
- Mucolipidosis.
- Enfermedad de las Células I.
- Pseudopolidistrofia de Hurler.

Sospecha clínica de los trastornos de la β-oxidación y del sistema carnitina:

- Hipoglucemia hipocetósica.
- Hipoglucemia con cetonuria.
- Miopatía esquelética.
- Hipotonía.
- Dolor muscular.
- Debilidad muscular.
- Rabdomiólisis.
- Mioglobinuria.
- Neuropatía periférica.
- Hepatopatía transitoria o fulminante.
- Cardiomiopatía dilatada o hipertrófica.
- Arritmias cardiacas.
- Muerte súbita.
- Síndrome de Reye-like.
- Síndrome de los vómitos cíclicos.
- Hígado graso agudo del embarazo.
- Síndrome de HELLP del embarazo.

- Somnolencia o letargia.
- Coma.
- Poca ganancia ponderal.
- Anorexia.
- Retinopatía pigmentaria.

Con la aparición de visceromegalia por acúmulo de ácidos grasos hay Sintomatología común: (cerebro, hígado, bazo, huesos (mucolipidosis), corazón). Hay un síndrome clínico general similar en todas las patologías:

- Retraso psicomotor.
- Hipotonía.
- Deterioro neurológico.
- Convulsiones.
- Macrocefalia.
- Hepatoesplenomegalia.
- Fenotipo tosco: lengua y boca grande.
- Alteraciones esqueléticas.
- Alteraciones hematológicas.
- Depósito de lípidos en la médula ósea.
- Mancha rojo cereza en el fondo de ojo (muy típico de estas enfermedades, pero no está presente en todas).

Sospecha con los análisis laboratorio en los trastornos de la β-oxidación y del sistema carnitina:

- Hipoglucemia hipocetósica.
- Hipertrasaminasemia.
- Hiperamonemia.
- Aumento de la CPK.
- Acidosis metabólica.

Bases para el diagnóstico de los trastornos de la β-oxidación y del sistema carnitina:

- Clínica.
- Analítica.
  - Plasma: (Glucosa, electrolitos, gasometría, Láctico, pirúvico y amonio, Transaminasas, CPK, Carnitina total y libre, Acilcarnitinas, Ácidos grasos libres y 3-hidroxi.
  - Orina: (Cetonas, Ácidos orgánicos, Acilglicinas, Test de provocación, Test de confirmación).
- Test (de provocación, de confirmación, de ayuno, de sobrecarga de LCT, de sobrecarga de MCT, de sobrecarga de ácido fenilpropiónico, de sobrecarga de carnitina).
- Determinación de la actividad enzimática específica en plasma, fibroblastos, linfocitos o tejidos.
- Estudio genético.
- Punción medular (buscar depósitos de grasa en los macrófagos).
- Fondo de ojo (mancha rojo cereza).
- Diagnóstico prenatal, siendo obligatorio hacer un estudio genético familiar.

El tratamiento de para los trastornos del metabolismo de los lípidos es: sintomático, nutricional (evitar ayunos), rehabilitación (en problemas motores), estimulación neurológica, antiepilépticos (si hay convulsiones), sustitutivo enzimático (mejoran el pronóstico de la enfermedad de Gaucher), trasplante de médula ósea (en estadios iniciales). El pronóstico para los trastornos del metabolismo de los lípidos sin tratamiento es malo y puede llegar a la muerte precoz.

Las dislipemias primarias o genéticas son las de mayor trascendencia del grupo de los ECM debido a la elevada frecuencia y enfermedad

cardiovascular precoz; las más prevalentes producen hiperlipemias con tendencia a enfermedad cardiovascular precoz como manifestación bioquímica-clínica; los grupo menos frecuente que origina hipolipemia y afectación neurológica; las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en el metabolismo lipídico ya que vehiculizan los ácidos grasos y el colesterol.

Las dislipemias primarias o genéticas se clasifican según la ruta metabólica afectada:

- Alteración de la vía exógena.
- Alteración de la vía endógena.
- Alteración de ambas.
- Alteración de la vía reversa.
- Según la genética.
- Monogénicas.
- Poligénicas.

Vía exógena: incremento de quilomicrones, incremento de triglicéridos, pancreatitis.

Vía endógena: hiperlipoproteinemias (incremento de triglicéridos, alteración de la ruta VLDL y quilomicrones, incremento de colesterol (defecto del metabolismo de las LDL, incremento del riesgo de arteriosclerosis precoz; Hipolipoproteinemias (disminución del LDL, malabsorción, disminución de las vitaminas liposolubles y riesgo de alteración neurológica.

Vía exógena y endógena: incremento de colesterol y triglicéridos, incremento del riesgo cardiovascular.

Vía reversa: disminución de la HDL, riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular precoz, disminución HDL, clínica variable y gravedad según síntomas.

Según la genética: monogénicas (alteración de un gen específico que interviene en el metabolismo o transporte, son infrecuentes y graves), perfil

lipídico anormal con historia familiar hipercolesterolemia e infartos, responsables del 23-30% de infarto miocardio en menores de 50 años; poligénicas (actuación conjunta de numerosos genes de pequeño efecto, menos severas, niveles de lipoproteínas menos elevados, hipercolesterolemia en niños debida a una forma poligénica e influenciado por factores ambientales).

Entidades clínicas de las dislipemias primarias o genéticas:

- Dislipemias por afectación de la vía exógena.
- Dislipemias por afectación de la vía endógena.
- Dislipemias por afectación de la vía exógena y endógena.
- Dislipemias por alteración de la vía reversa.

Metabolismo del Calcio

Fisiopatología de los trastornos del metabolismo del fosforo, magnesio y calcio

El Hiperparatiroidismo es el funcionamiento anormal de la glándula paratiroides que ocasiona un defecto en el metabolismo del calcio. Que puede ser primario o secundario y rara vez terciario.

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno frecuente que causa hipercalcemia, obedece a tres patologías: adenoma (75-80%), hiperplasia primaria (difusa o nodular), carcinoma de paratiroides (menos del 5% es asintomático y mortal). Conformado por células monoclonales, por lo cual se asocia a una lesión de célula progenitora. Algunos de los adenomas tienen relación con PRAD 1 (10-20%); MEN 1 (20%).

Síntomas hiperparatiroidismo primario

Sistema	Clínica
Óseo	Dolor, fracturas
Riñón	Dolor y uropatía obstructiva
Gastrointestinal	Estreñimiento, náuseas, úlceras, pancreatitis, y cálculos biliares
SNC	Depresión, letargia – convulsiones
Neuromusculares	Debilidad y fatiga
Cardiovascular	Calcificaciones de las válvulas
Ocular	Calcificación del cristalino

El hiperparatiroidismo secundario se debe a un descenso crónico del calcio sérico. Las causas más prevalentes de este trastorno son: insuficiencia renal crónica, ingestión insuficiente, esteatorrea, déficit de vitamina D. Adicionalmente debemos recordar que el aumento de los fosfatos en sangre reduce también el calcio sérico.

Síntomas hiperparatiroidismo secundario

Sistema	Clínica
Óseo	Dolor, fracturas
Riñón	Dolor y uropatía obstructiva
Gastrointestinal	Estreñimiento, náuseas, úlceras, pancreatitis, y cálculos biliares
SNC	Depresión, letargia – convulsiones
Neuromusculares	Debilidad y fatiga
Cardiovascular	Calcificaciones de las válvulas
Ocular	Calcificación del cristalino

En el hiperparatiroidismo secundario se puede presentar calcificaciones en los vasos de la grasa y de la piel pudiendo producir isquemia, patología conocida como “calcifilaxis”, esta es una enfermedad grave y rara; además, puede provocar infecciones graves y mortales.

En el caso del hiperparatiroidismo terciario es una hipercalcemia generada por el incremento de la secreción de PTH autónoma en un paciente con hiperparatiroidismo secundario. Generalmente se presenta en tratamiento fallido del hiperparatiroidismo secundario, se vincula a los pacientes con insuficiencia renal crónica con hemodiálisis; también se puede presentar en los pacientes con trasplante renal, hay remisión espontanea en la mayoría de los pacientes varios meses después del trasplante exitoso. (Rodríguez M. P., 2018)

El Hipoparatiroidismo es una patología rara y su origen puede ser: posquirúrgico, ausencia congénita, atrofia primaria, hipoparatiroidismo familiar.

Síntomas del hipoparatiroidismo

Sistema	Clínica
Dentales	Hipoplasia dental, falta de erupción, abrasión y caries
SNC	Inestabilidad emocional, ansiedad, confusión, alucionaciones y psicosis
Neuromusculares	Tetania, parestesias
Cardiovascular	Defectos de la conducción, prolongación del QT

El Pseudohipoparatiroidismo es la resistencia de los órganos a la PTH, probablemente debido a una interacción inadecuada del complejo receptor-hormona. Existen dos tipos:

- Tipo 1: Déficit de proteína Gs-alfa: Cara redonda, talla corta, MTC y MTT cortos (osteodistrofia hereditaria de Albright)
- Tipo 2: AMP cíclico normal en respuesta a la PTH, pero con respuesta disminuida.

(Vela Desojo, A., Pérez de Nanclares, G., Grau. G., Aguayo, A., Rodríguez, A., Rica, I., 2013)

Capítulo musculoesquelético

Fisiología del sistema musculoesquelético (sistema locomotor)

Recordatorio fisiológico

El sistema musculoesquelético (sistema locomotor) es un sistema del cuerpo humano que nos proporciona movimiento, estabilidad, forma y soporte. Este se encuentra subdividido en dos grandes sistemas:

El sistema muscular, que incluye todos los tipos de músculos del cuerpo. En particular los músculos esqueléticos que son aquellos que forman parte de las articulaciones para producir los movimientos. Así también como los tendones que son los que unen los músculos a los huesos.

El sistema esquelético tiene como componente principal los huesos. Estos se unen entre sí y forman las articulaciones, dando a nuestro cuerpo un esqueleto fuerte y a la vez móvil. La integridad y función de los huesos y articulaciones está dada por las estructuras accesorias del sistema esquelético que son: cartílago articular, ligamentos y bursa (bolsa sinovial).

Además de su función principal que es dar estabilidad y movilidad al cuerpo, el sistema musculoesquelético tiene muchas otras funciones: en el caso del esqueleto, éste tiene un rol importante en funciones homeostáticas como almacenar minerales (ej: calcio) así como en la hematopoyesis, mientras que el sistema muscular almacena la mayoría de los carbohidratos del cuerpo en forma de glicógeno.

Sistema muscular: El sistema muscular es un sistema de órganos compuesto por tejido contráctil especializado llamado tejido muscular. Existen tres tipos de tejido muscular y en base a esto todos los músculos se clasifican en tres grupos:

Músculo cardíaco, que forma la capa muscular del corazón (miocardio).

Músculo liso, que comprende las paredes de los vasos sanguíneos y de los órganos huecos.

Músculo esquelético, que se une a los huesos y proporciona movimientos voluntarios.

Basados en su apariencia histológica, son clasificados en músculos estriados y no estriados; siendo agrupados como estriados los músculos esqueléticos y el músculo cardíaco y como no estriados los músculos lisos. Los músculos esqueléticos son los únicos que podemos controlar con el poder de nuestra voluntad ya que están inervados por la parte somática del sistema nervioso. En contraste, el músculo cardíaco y los músculos lisos son inervados por el sistema nervioso autónomo, siendo controlado de manera involuntaria por los centros autónomos en nuestro cerebro.

Músculos esqueléticos: Los músculos esqueléticos son las principales unidades funcionales del sistema muscular. Existen más de 600 músculos en el cuerpo humano. Estos varían mucho en forma y tamaño, donde el más pequeño es el músculo del estribo en el oído interno y el más grande es el cuádriceps femoral en el muslo. Los músculos esqueléticos del cuerpo humano están organizados en cuatro grupos por cada región del cuerpo:

Músculos de la cabeza y cuello, que incluyen los músculos de expresión facial, de la masticación, de la órbita, de la lengua, de la faringe y del cuello.

Músculos del tronco, que incluye los músculos de la espalda, músculos abdominales anteriores y laterales, así como músculos del piso pélvico.

Músculos de las extremidades superiores, que incluyen músculos del hombro, del brazo, antebrazo y de la mano.

Músculos de las extremidades inferiores, que incluyen músculos de la cadera, muslo, pierna y pie.

Fibra muscular: Estructuralmente, los músculos esqueléticos están compuestos de células musculares esqueléticas que son llamadas miocitos (fibras musculares o miofibrillas). Las fibras musculares son células especializadas cuya característica principal es su habilidad de contraerse. Son células alargadas, cilíndricas, multinucleadas, delimitadas por una membrana celular llamada sarcolema. El citoplasma de las fibras del músculo esquelético (sarcoplasma), contiene proteínas contráctiles llamadas actina y miosina. Estas proteínas están organizadas en patrones, formando las unidades del micro-aparato contráctil llamadas sarcómeros. Cada fibra muscular está rodeada por una vaina de tejido conectivo laxo llamada endomisio. Múltiples fibras musculares están agrupadas en fascículos o haces musculares, que están rodeados por su propia vaina de tejido conectivo llamada perimisio. Por último, un grupo de fascículos musculares que forman el músculo está externamente rodeado por otra capa de tejido conectivo llamada de epimisio. Esta capa es continua a otra capa de tejido conectivo llamada fascia profunda del músculo esquelético, que separa los músculos de otros tejidos y órganos. Esa estructura da al tejido del músculo esquelético cuatro propiedades fisiológicas principales:

Excitabilidad - habilidad de detectar el estímulo neuronal (potencial de acción).

Contractilidad - habilidad de contraerse en respuesta al estímulo neuronal.

Extensibilidad - habilidad de un músculo de ser estirado sin romperse.

Elasticidad - habilidad de regresar a su forma normal después de ser extendido.

Contracción muscular: La propiedad más importante de los músculos esqueléticos es la habilidad de contraerse. La contracción muscular se da como resultado de la interacción de miofibrillas dentro de las células musculares, este proceso acorta el músculo o aumenta su tensión, generando una fuerza que facilita o lentifica un movimiento. Existen dos tipos de contracción muscular; isométrico e isotónico. Una contracción muscular es considerada como isométrica si la longitud del músculo no cambia durante la contracción e isotónica si la tensión permanece inalterada mientras la longitud del músculo cambia. Existen dos tipos de contracción isotónica:

Contracción concéntrica, donde el músculo se acorta debido a que genera suficiente fuerza para superar la resistencia impuesta. Este tipo de contracción sirve para facilitar cualquier movimiento perceptible (ej: levantar una barra o caminar en una pendiente).

Contracción excéntrica, donde el músculo se estira debido a que la resistencia es mayor que la fuerza que el músculo genera. Durante la contracción excéntrica, el músculo mantiene una tensión alta. Este tipo de contracción normalmente sirve para lentificar un movimiento (ej: bajar una barra o caminar cuesta abajo).

Axón de la neurona motora: La secuencia de eventos que resulta en la contracción de una célula muscular comienza cuando el sistema nervioso genera una señal llamada, potencial de acción. Esta señal viaja a través de las neuronas motoras para alcanzar la unión neuromuscular, que es el lugar de contacto entre el nervio motor y el músculo. Un grupo de células musculares inervadas por las ramas de un único nervio motor es llamado unidad motora. El potencial de acción entrante del nervio motor inicia la liberación de acetilcolina (ACh) desde el nervio hasta la hendidura sináptica, que es el espacio entre la terminación nerviosa y el sarcolema. La ACh se une a los receptores en el sarcolema y desencadena una reacción química en la célula muscular. Esto involucra la liberación de iones de calcio desde el retículo sarcoplásmico, que a su vez provoca una reorganización de las proteínas contráctiles dentro de la célula muscular. Las principales proteínas involucradas son actina y miosina que en la presencia de Adenosin trifosfato (ATP), se deslizan una sobre la otra y tiran de los extremos de cada célula muscular juntas, causando la contracción. A medida que disminuye la señal nerviosa, el proceso químico revierte y el músculo se relaja.

Tendones: Un tendón es una banda densa de tejido conectivo resistente y flexible que sirve para unir los músculos esqueléticos a los huesos. Estos son encontrados en el extremo proximal (origen) y distal (inserción) de los músculos, uniéndolos al periostio de los huesos en su porción proximal y distal respectivamente. Cuando los músculos se contraen, los tendones transmiten la fuerza mecánica a los huesos traccionando y causando el movimiento. Por estar formados por tejido conectivo regular denso, los tendones tienen abundantes fibras de colágeno paralelas, que les proporcionan alta fuerza de tensión (resistencia a la fuerza longitudinal). Las fibras de colágeno dentro del tendón están organizadas en fascículos y cada uno de estos están envueltos por una fina capa de tejido conectivo denso llamada endotenon. A su vez, grupos de fascículos están envueltos por una capa de tejido conectivo denso irregular llamada epitenon. Finalmente, el epitenon está rodeado por la vaina sinovial y unido a este por una delicada banda de tejido conectivo llamada mesotenon.

Funciones del sistema muscular: La función principal del sistema muscular es producir los movimientos del cuerpo. Dependiendo del eje y del plano existen varios tipos de movimientos que pueden ser realizados por el sistema musculoesquelético. Algunos de los más importantes incluyen:

Flexión de la rodilla: Flexión y extensión: son movimientos para aumentar o disminuir el ángulo entre los huesos involucrados en estas acciones respectivamente. Este movimiento toma lugar en el plano sagital alrededor de un eje frontal. Un ejemplo de flexión es doblar la pierna en la articulación de la rodilla, mientras que la extensión sería enderezar la rodilla desde una posición flexionada.

Aducción y abducción: son los movimientos de acercar o alejar las partes del cuerpo de la línea media, respectivamente. Estos movimientos se realizan en el plano frontal alrededor del eje sagital. Por ejemplo, la aducción del brazo y la articulación del hombro implica alejar el brazo del costado del cuerpo, mientras que la abducción implica traerlo de vuelta hacia el cuerpo.

Rotación: es el movimiento en que una parte del cuerpo rota alrededor de su eje vertical (longitudinal) en un plano transverso. Este movimiento es definido en

relación con la línea media, donde la rotación interna implica rotar el segmento hacia la línea media, mientras que la rotación externa implica alejarlo de la línea media. Como por ejemplo la rotación lateral o medial del muslo.

Supinación y pronación: son tipos especiales de movimientos de rotación generalmente usados para describir movimientos del antebrazo. La supinación es una rotación lateral del antebrazo que gira las palmas anteriormente (si el brazo está en posición anatómica) o superiormente, cuando el codo está flexionado. Estos movimientos también se utilizan a veces para describir movimientos en el tobillo y el pie, donde la supinación significa rotar el pie hacia fuera, mientras que pronación significa rotar el pie hacia dentro.

Tanto en movimientos como en posiciones estacionarias, los músculos contribuyen al soporte general y la estabilidad de las articulaciones. Muchos músculos y sus tendones pasan sobre las articulaciones estabilizando los huesos articulares y manteniéndolos en su posición. Adicionalmente los músculos tienen un rol importante en mantener la postura. Mientras que los movimientos se producen principalmente debido a que los músculos se contraen y relajan de forma intermitente, la postura se mantiene por una contracción tónica sostenida de los músculos posturales. Estos músculos actúan contra la gravedad y estabilizan el cuerpo al estar en pie o caminar. Los músculos posturales incluyen los músculos de la espalda y abdominales. Otra importante función de los músculos es la producción de calor. El tejido muscular es uno de los tejidos metabólicamente más activos del cuerpo, donde aproximadamente 85% del calor producido es resultado de la contracción muscular. Esto hace de los músculos, esenciales para mantener la temperatura normal del cuerpo.

Sistema esquelético: El esqueleto humano adulto está compuesto por 206 huesos y sus cartílagos asociados. Los huesos están sustentados por ligamentos, tendones, bursa y músculos. Los huesos del cuerpo están agrupados dentro de dos divisiones distintas:

El esqueleto axial, que incluye los huesos a lo largo del eje longitudinal del cuerpo. El esqueleto axial está formado por la columna vertebral, huesos de la cabeza y huesos de la caja torácica.

El esqueleto apendicular, que incluye los huesos del hombro, de la cintura pélvica, y de las extremidades superiores e inferiores.

Hueso: Los huesos son estructuras rígidas formadas por tejido conectivo denso calcificado. El tejido óseo está compuesto por una matriz ósea mineralizada que consiste en fibras de colágeno tipo 1 dispersas por la sustancia fundamental. El componente celular de los huesos está representado por tres tipos de células óseas especializadas llamadas osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. Los huesos están compuestos por dos capas distintas que difieren en apariencia y características histológicas:

El hueso compacto (cortical) es la capa más externa y densa del hueso que le da su aspecto liso, blanco y sólido. La superficie externa está cubierta por una capa de tejido conectivo denso llamado periostio. En su superficie interna el hueso compacto está cubierto por el endostio, que es el límite entre los huesos compacto y esponjoso.

El hueso esponjoso (trabecular) es la capa porosa y profunda del hueso. A diferencia del hueso compacto, este es altamente vascularizado y más activo

metabólicamente. Es encontrado típicamente dentro de los extremos de los huesos largos y en las vértebras. En algunos huesos, como el hueso coxal, esternón o fémur, la parte central del hueso esponjoso alberga la médula ósea, que es el sitio de la hematopoyesis en el adulto. Los huesos pueden ser clasificados de acuerdo con su forma:

Los huesos largos tienen forma tubular, con mayor diámetro longitudinal que transversal. Están compuestos principalmente por hueso compacto, mientras que el tejido esponjoso y la médula ósea se encuentran en los extremos de los huesos. Ejemplos de huesos largos incluyen: húmero, ulna (cúbito), tibia y clavícula.

Los huesos cortos tienen una forma aproximadamente cuboide o redonda, y solo tienen una capa fina de hueso compacto rodeando el hueso esponjoso. Como ejemplos se incluyen los huesos del tarso y del carpo.

Los huesos planos son en su mayoría finos, aplanados y generalmente curvos. Contienen dos capas paralelas de hueso compacto rodeando una capa de hueso esponjoso. Como ejemplos se incluyen la mayoría de los huesos del cráneo, escápula, esternón y sacro.

Los huesos sesamoideos, son tipos de huesos pequeños, redondeados y únicos que están incrustados en los tendones musculares donde el tendón pasa sobre una articulación. El hueso sesamoideo más grande del cuerpo es la rótula, pero existen muchos otros huesos sesamoideos más pequeños en las manos y pies, generalmente muy cerca de las articulaciones.

Los huesos irregulares no entran en ninguna de las otras categorías. Generalmente, estos contienen agujeros a través de los cuales pasan los tejidos blandos y las estructuras neurovasculares. Como ejemplos incluyen las vértebras, el hueso coxal y algunos otros huesos del cráneo.

Un hueso largo típico consta de un eje largo (diáfisis) que se extiende hasta el cuello (metáfisis) y cabeza (epífisis) en sus extremos proximal y distal. También, presentan varias marcas y formaciones que dan paso a estructuras neurovasculares, así como los sitios de unión de los ligamentos y tendones. Algunas de esas formaciones son:

Surco - ranura poco profunda en la superficie del hueso (ej: surco radial del húmero).

Cóndilo - área articular redondeada (ej: cóndilo lateral de la tibia). Epicóndilo- eminencia superior a un cóndilo (ej: epicóndilo medial del fémur).

Cresta - elevación del hueso (ej: cresta ilíaca).

Faceta (carilla) - área lisa, plana, generalmente cubierta por cartílago (ej: faceta articular en la vértebra).

Foramen - aquel que permite el paso a través de un hueso (ej: foramen magno del hueso occipital).

Cartílago hialino: El cartílago es un tejido conectivo flexible que se encuentra en varios sistemas del cuerpo. Está compuesto de células especializadas llamadas condrocitos, fibras de colágeno y sustancia fundamental rica en proteoglicano y fibras de elastina.

El cartílago es basado en los siguientes, según su composición:

Cartílago hialino, que está compuesto por colágeno tipo II y sustancia fundamental abundante, que le da su apariencia brillante. Este es el tipo de cartílago encontrado en mayor cantidad en las articulaciones (cartílago articular). Así como en la nariz, laringe, tráquea y costillas.

Cartílago elástico es similar al hialino, pero contiene más fibras elásticas. Se encuentra en estructuras como el pabellón auricular de la oreja, la trompa auditiva y epiglotis.

Cartílago fibroso o fibrocartílago, está compuesto por muchas fibras de colágeno tipo I, y una pequeña cantidad de sustancia fundamental. Ejemplos de fibrocartílago incluyen discos vertebrales, pubis y otras sínfisis.

El sistema musculoesquelético contiene específicamente cartílago articular, un tipo de cartílago que recubre las superficies articuladas de los huesos. El cartílago articular proporciona congruencia a la articulación y permite soportar peso y deslizarse entre sí con muy poca fricción.

Articulaciones: Cada hueso del sistema musculoesquelético está conectado con uno o más huesos mediante una articulación. Estas proporcionan un punto de apoyo a los huesos, donde ellas giran y por lo tanto permiten movimientos de partes del cuerpo. Sin embargo, el movimiento no es un atributo necesario de una articulación ya que algunas articulaciones no se mueven, como las articulaciones entre los huesos del cráneo. La integridad o estabilidad de una articulación está dada por varios factores, incluyendo la congruencia ósea y estructuras que cruzan la articulación, como tendones y ligamentos. Basado en el tipo de tejido que mantiene los huesos vecinos unidos y el rango de movimiento que exhiben, las articulaciones pueden ser clasificadas de la siguiente manera:

Las articulaciones sinoviales, son articulaciones libremente móviles donde los huesos no están en contacto directo ya que están separados por un espacio llamado cavidad sinovial. Esta se encuentra cubierta por una membrana sinovial que secreta el líquido sinovial que nutre y lubrica las superficies articulares para reducir la fricción. Los huesos articulares de la mayoría de las articulaciones sinoviales están revestidos con cartílago hialino. Estas articulaciones generalmente tienen un amplio rango de movimiento, que está definido por la cápsula articular, los ligamentos de soporte y los músculos que cruzan la articulación. Ejemplos de articulaciones sinoviales incluyen la rodilla, hombro, articulaciones esternoclaviculares y del codo.

Las articulaciones fibrosas, donde los huesos están conectados por tejido conectivo fibroso. Los huesos en este tipo de articulaciones están firmemente unidos de modo que la articulación permite movimientos insignificantes. Estas son encontradas entre las suturas craneales, las articulaciones tibioperonea distal y cubonavicular.

Las articulaciones cartilaginosas, son articulaciones donde los huesos están conectados por cartílago. Los huesos tienen un rango de movimiento entre el rango de las articulaciones sinovial y fibrosa. Estas están subdivididas en sincondrosis (ej: articulaciones costocondrales) y sínfisis (ej: sínfisis del pubis).

Articulación esferoidea. De acuerdo con los movimientos que permiten, las articulaciones sinoviales se subdividen a su vez en:

Articulaciones esféricas (ej: articulación de la cadera).

Articulaciones condíleas (ej: articulación de la rodilla).

Articulaciones en bisagra (ej: articulación del codo).

Articulaciones en pivote (ej: articulaciones proximal y distal radiocubital).

Articulaciones elipsoidales (ej: 2da y 5ta articulación metacarpofalángica).

Articulaciones planas (ej: articulaciones entre los huesos del carpo).

Huesos principales del cuerpo humano. (87 estructuras).

Ligamentos: Los ligamentos son bandas fibrosas formadas por tejido conectivo regular denso que es similar en estructura a los tendones. A diferencia de los tendones que conectan los músculos a los huesos, los ligamentos conectan hueso con hueso. Además del sistema musculoesquelético, los ligamentos también se encuentran en muchas otras partes del cuerpo, donde generalmente estabilizan, mantienen órganos internos en su lugar y trasladan estructuras neurovasculares.

Ligamento iliofemoral: En el sistema musculoesquelético, los ligamentos estabilizan los huesos articulares y refuerzan las articulaciones. Dependiendo de la posición anatómica en relación con la cápsula articular, los ligamentos están clasificados en:

Ligamentos capsulares, que son esencialmente engrosamientos de la cápsula articular que forman bandas alargadas o estructuras triangulares. Estos ligamentos sirven para reforzar la integridad de la cápsula articular. Un ejemplo de ligamento capsular es el ligamento iliofemoral de la articulación de la cadera.

Ligamentos intracapsulares, son los ligamentos que se encuentran dentro de la cápsula articular. Estos refuerzan la conexión de las superficies articulares, pero permiten un rango de movimiento mucho más amplio que otros ligamentos. Ejemplos incluyen los ligamentos cruzados anterior y posterior de la rodilla.

Ligamentos extracapsulares, son aquellos que se encuentran fuera de la cápsula articular. Estos proporcionan la mayor estabilidad a los huesos articulares y son importantes para prevenir dislocaciones. Pueden ubicarse muy cerca de la cápsula articular (ej: ligamento colateral medial de la articulación del tobillo) o un poco más lejos (ligamentos vertebrales).

Bursa suprapatelar: Bursa son pequeñas bolsas en forma de saco de la cavidad articular, revestidas por membrana sinovial. Se encuentran alrededor de las articulaciones, proporcionando amortiguación de los huesos, tendones y músculos asociados y disminuyendo la fricción entre las estructuras adyacentes. La mayoría de las bursas están ubicadas cerca de las grandes articulaciones de brazos y piernas. Por ejemplo, una de las bursas de la articulación de la rodilla es la bursa suprapatelar, encontrada superior a la patela, entre el fémur y el tendón del músculo cuádriceps femoral. La bursa suprapatelar permite que estas estructuras se deslicen una sobre otra sin fricción durante la flexión y extensión de la articulación de la rodilla.

Funciones del sistema esquelético: El sistema esquelético sirve para una variedad de funciones. Los huesos, dan forma al cuerpo y proporcionan el sitio de unión a los músculos, tendones, ligamentos y cartílagos. Estos tejidos funcionan juntos como un todo para generar una fuerza que proporcione la base biomecánica del movimiento. Debido a su integridad estructural, el sistema esquelético protege los órganos internos, principalmente el cerebro, que está

rodeado por el cráneo, así como el corazón y los pulmones, que están protegidos por la caja torácica. Además, el sistema esquelético tiene muchas funciones metabólicas. Los huesos son el lugar de almacenamiento de minerales importantes, principalmente calcio y fósforo. Esto hace que los huesos sean esenciales para equilibrar el calcio en la sangre, lo cual es regulado ajustando la tasa de reabsorción ósea. Por último, la médula ósea que se encuentra en el hueso esponjoso es el lugar de la hematopoyesis, que es un proceso de producción de nuevas células sanguíneas. Las células producidas en la médula ósea son: las células rojas y blancas de la sangre, plaquetas, monocitos, granulocitos y linfocitos. (Serrano Cinthia, 2022)

Artrosis

La artrosis es la enfermedad degenerativa de los huesos, es un proceso en el que las articulaciones van perdiendo sus características propias más importantes, por la disminución de su actividad. Corresponde a un grupo heterogéneo de procesos con variados mecanismos etiopatogénicos que terminan condicionando el fracaso de la articulación, debilitando el cartílago, que no puede soportar fuerzas normales. Esta enfermedad aparece a partir de la quinta década de vida y afectan principalmente a aquellas articulaciones sometidas al apoyo del peso. La patogenia de la osteoartritis o artrosis es una enfermedad articular crónica ocasionada básicamente por el deterioro del cartílago hialino e hiperreactividad osteoblástica del hueso subcondral. Es la resultante de fenómenos mecánicos y bioquímicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago y el hueso subcondral. Este desequilibrio puede ser iniciado por múltiples factores (genéticos, del desarrollo, metabólicos y traumáticos incluido la obesidad). Su distribución es universal, tiene una prevalencia del 40 al 50% en adultos para una articulación. Después de los 80 años la prevalencia es de más del 80%. Hasta los 50 años la relación hombre-mujer es 1:1; después de los 50 años se presenta con mayor frecuencia en las mujeres. Su diagnóstico se realiza con mayor frecuencia como hallazgo clínico y rayos X, que como motivo de consulta. Los principales síntomas son: dolor, rigidez post reposo y limitación del movimiento. El dolor se exacerba con movimientos, cede en reposo, intensidad moderada, la artrosis es mal localizada cuando está en las caderas. La sintomatología se produce por la distensión de cápsula y ligamentos, elevación del periostio de proliferaciones osteofíticas, presiones sobre hueso subcondral denudado, Pellizcamiento o raspado sinovial, aumento de presión venosa intramedular y sinovitis. En el examen articular encontramos: derrame articular, hipotrofia muscular,

deformaciones articulares. La Artrosis de rodilla se asocia o es secundaria a la hipoplasia de cóndilos femorales, genu valgo, genu varo, pie plano, meniscectomía, secuela de traumas de extremidades inferiores, lesiones articulares inflamatorias. Los exámenes complementarios son: el líquido sinovial artrósico (color amarillo, alta viscosidad, claro, con menos de 2.000 leucocitos/mL, PMN menos del 25%, glucosa normal). Los signos radiológicos cardinales son: Estrechamiento de la interlínea por pérdida de cartílago, osteofitos marginales, esclerosis del hueso subcondral y geodas o quistes yuxtarticulares. La Espondiloartrosis o artrosis vertebral es un proceso artrósico que puede afectar la articulación discovertebral (discartrosis), las articulaciones interapofisarias (artrosis interapofisaria) y las articulaciones uncovertebrales de la columna cervical (uncartrosis). La artrosis vertebral puede ser asintomática o bien producir síntomas que comprenden desde dolor localizado en el nivel lesional y territorios inmediatos hasta dolor radicular. La Espondilitis anquilosante es un proceso reumático inflamatorio, de carácter crónico, que afecta principalmente a las articulaciones vertebrales en general y a las sacroilíacas. Etiológicamente hay una relación entre la enfermedad y el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. La Anatomía patológica se caracteriza por una alteración inflamatoria, localizada en las inserciones ligamentarias y acompañada de lesiones reactivas en el hueso adyacente; el diagnostico se realiza de acuerdo a los criterios que se utilizan actualmente en Nueva York: limitación de movimientos de la región lumbar en los tres planos (flexión anterior, flexiones laterales y extensión); historia de dolor o presencia de dolor en la unión dorsolumbar o en la región lumbar; expansión respiratoria igual o inferior a 25 mm, medida en el cuarto espacio intercostal.

Los Criterios para el diagnóstico de la Artritis reumatoide son: rigidez matutina, artritis de tres o más articulaciones periféricas, artritis de

las articulaciones de las manos, artritis simétrica, nódulos reumatoides, factor reumatoide (látex), cambios RX. Los exámenes complementarios son: biometría hemática, VSG, látex (factor reumatoideo), análisis del líquido sinovial, RX, fisioterapia, aspirina y AINES, glucocorticoides intraarticulares y sistémicos, metotrexato, sales oro, anticuerpos monoclonales (RECAMIDE), cirugía.

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es uno de los trastornos neurológicos hereditarios más comunes que afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 personas en los Estados Unidos. En las características generales de los procesos inflamatorios en la sinovial tenemos los siguientes factores: liberación local de sustancias, migración leucocitaria, edema, rasgos típicos (calor, color, tumor, dolor, impotencia funcional). En la Artritis uricémica (gota) la etiología es la hiperuricemia, la etiopatogenia son depósitos de cristales de ácido úrico; la fisiopatología se desarrolla por la inflamación y degeneración articular generando los rasgos típicos provocando consecuentemente: dolor e impotencia funcional. En general las enfermedades osteoarticulares pueden ser: osteopatías, congénitas, infecciosas, traumáticas, osteoporosis, disminución de mineral de la matriz osteoide, osteomalacia, aumento de matriz osteoide, neoplasias y otros. (Granda-Vivanco, V., Jaramillo-Herrera, T., Conza González, L., 2019)

Exámenes complementarios

Después de la historia clínica, las pruebas diagnósticas son herramientas importantes dentro del juicio médico para definir la patología que aqueja al paciente en Atención Primaria. Los exámenes complementarios sirven para el seguimiento de enfermedades, búsquedas de casos, ratificación de enfermedades dudosas, asuntos legales. Hay que evitar duplicar exámenes, los exámenes complementarios no deben modificar el tratamiento, evitar exámenes complementarios innecesarios.

En 1989 Borrell definió las pruebas diagnósticas en Atención Primaria (AP) como aquellas pruebas que son solicitadas directamente por el médico de AP y, aun siendo realizadas fuera de la consulta, no suponen transferencia en la responsabilidad clínica sobre el paciente. La anamnesis y la exploración física del paciente son los pilares fundamentales del proceso diagnóstico con que cuenta el médico de AP, siendo las pruebas diagnósticas una herramienta complementaria en la toma de decisiones en la consulta médica. Antes de solicitar una prueba de laboratorio, el médico de AP debe reflexionar sobre las ventajas y molestias que ésta puede reportar al paciente y el coste sanitario que está ocasionando. Es fundamental relacionar el diagnóstico diferencial que se plantee con las pruebas más útiles para llevarlo a cabo. Por tanto, deberá conocer el valor predictivo de las pruebas solicitadas en cada caso concreto y los requerimientos necesarios que el paciente debe llevar a cabo en su preparación. Son los exámenes diagnósticos más utilizados en AP (se ha visto que aproximadamente del 4-9% de las visitas al médico de AP incluye una prueba de laboratorio).

Los exámenes básicos más comunes y sus rangos son:

Hemoglobina (Hb): define la presencia de anemia. Transporta el oxígeno en sangre. En el adulto el 96% es HbA, un 2-3% HbA2 y un 1% HbF.

Hematíes: células transportadoras de hemoglobina. No son un buen marcador para el diagnóstico de anemia puesto que anemias microcíticas importantes pueden cursar con un recuento de hematíes relativamente conservado y, al contrario, en macrocitosis puede existir un recuento bajo con una Hb normal.

Hematocrito: proporción entre el volumen de hematíes y el volumen de plasma total.

Volumen corpuscular medio: valor medio del volumen de cada hematíe. Permite clasificar las anemias según el tamaño del eritrocito.

Hemoglobina corpuscular media: valor medio de Hb en cada hematíe.

Concentración de hemoglobina corpuscular media: concentración de hemoglobina por unidad de volumen de hematíes. La buena correlación existente entre volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media resta utilidad a este índice.

Amplitud de distribución eritrocitaria: mide el grado de heterogeneidad en el tamaño de los hematíes. Es importante en el diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica y la talasemia. Se eleva en la anemia ferropénica, estados hemolíticos, hemorragia aguda o en el tratamiento con hierro.

Reticulocitos: hematíes inmaduros, grandes y con resto de núcleo. Es la respuesta medular a la anemia. Refleja el grado de eritropoyesis y la capacidad regenerativa de la médula. Su aumento es característico de las anemias regenerativas (hemolíticas o post-hemorragia aguda). El recuento de reticulocitos tiene interés también cuando queremos valorar la respuesta al tratamiento y para medir la capacidad de regeneración medular. La administración de hierro, ácido fólico o vitamina B12 origina un aumento de la cifra de los reticulocitos a los 7-10 días del inicio del tratamiento (es la llamada crisis reticulocitaria).

Ferritina: depósitos de hierro. Alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de ferropenia. Es un reactante de fase aguda, por lo que puede elevarse en procesos inflamatorios, enfermedades hepáticas o neoplasias.

Hierro: tiene una alta variabilidad analítica y biológica. Disminuye en las ferropenias, anemia por enfermedad crónica y en hipoproteinemias. Aumenta en la hemocromatosis, talasemias y anemias hemolíticas.

Transferrina: transporta el hierro en el plasma. Aumenta su síntesis en la anemia ferropénica y disminuye en las hipoproteinemias y estados inflamatorios (reactante inverso de fase aguda).

Vitamina B12 (cobalamina): interviene en la síntesis de hemoglobina. Su sensibilidad es alta en pacientes con clínica típica bien establecida, pero, ante síntomas incipientes, valores en el rango inferior de la normalidad pueden ocultar un déficit real. Podemos encontrar falsos positivos en embarazadas, infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), mieloma, déficit de folatos o de transcobalamina.

Parámetros hematológicos básicos

Hemoglobina	V: 14±2 g/dl M: 12±2 g/dl
Hematíes	V: 5,5±1 10^{12}/l M: 4,8±1 10^{12}/l
Hematocrito	V: 47±6% M: 42±5%
Volumen corpuscular medio	80-100 fl
Hemoglobina corpuscular media	27-31 pg
Amplitud de distribución eritrocitaria	12-14,5%
Reticulocitos	0,2-2%
Ferritina	V: 15-400µg/dl M: 10-200µg/dl
Hierro	50-150µg/dl
Transferrina	200-400µg/dl
Índice de saturación de transferrina	25-35%
Haptoglobina	50-220 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,2-0,7 mg/dl
Deshidrogenasa láctica	130-500 pg/ml
Vitamina B12	200-900 pg/ml
Ácido fólico	6-20 ng/ml

La serie blanca es el componente leucocitario de los elementos formes de la sangre. Se estudia con el recuento total de leucocitos (4.800-10.800/µl) y la llamada fórmula leucocitaria (recuento diferencial de cada uno de los tipos de células blancas presentes en sangre periférica). La fórmula leucocitaria se realiza generalmente con métodos automatizados que pueden completarse con la observación al microscopio. En la interpretación de la fórmula deben considerarse especialmente valores absolutos de cada tipo celular (los valores porcentuales tienen menor significación). No debemos olvidar que no todas las alteraciones fórmula leucocitaria se deben a enfermedades puesto que existen variaciones fisiológicas (edad, raza, embarazo, ritmo circadiano) que producen desviaciones de esta.

Neutrofilia: aumento del número absoluto de neutrófilos circulantes por encima de dos desviaciones estándar del valor medio (1.900-8.000/µl (40-74%)). Es la causa más frecuente de leucocitosis (aumento del número total de glóbulos blancos por encima de 11.000/mm^3. Puede también deberse a causas fisiológicas (edad, embarazo), infecciones (sobre todo bacterianas por grampositivos), inflamación o estrés (enfermedades reumáticas, metabólicas, hemorragias agudas, tabaquismo), fármacos (corticoides, litio, factores de crecimiento granulocítico, ranitidina o alopurinol), neoplasias (carcinoma pulmonar, melanoma, tumores cerebrales o cáncer de próstata), aesplenia (anatómica o funcional) y hemopatías (leucemias agudas mieloides o síndromes mieloproliferativos crónicos). Debemos derivar a Hematología toda neutrofilia con > 50.000células/mm^3 o leucocitosis junto con anemia y/o trombopenia, aparición de blastos, bastones de Auer o cuadro leucoeritoblástico en sangre periférica.

Neutropenia: disminución en el número absoluto de neutrófilos circulantes, por debajo de dos derivaciones estándar del valor medio en individuos normales. Los términos de leucopenia y granulocitopenia no son sinónimos de neutropenia, aunque a veces se usen de esa forma. La cifra total también puede variar según la raza, edad, factores ambientales y genéticos[6]. Clasificación:

Neutropenia leve: 1000-1800 células/mm^3.

Neutropenia moderada: 500-1000 células/mm^3.

Neutropenia severa <500 células/mm^3.

Criterios de derivación: <500 neutrófilos/mm^3 y leucopenia junto con: anemia y/o trombopenia, aparición de blastos, bastones de Auer o cuadro leucoeritoblástico en sangre periférica.

Eosinofilia: aumento en el número absoluto de eosinófilos circulantes por encima de 500 células/mm^3. (Valor normal de eosinófilos: 0-800/µl (80-7%)). La causa más frecuente en nuestro medio son las enfermedades alérgicas, mientras que a nivel mundial son las enfermedades parasitarias. Se debe derivar a Hematología toda eosinofilia con más de 1.500células/mm^3 no filiada y el síndrome hipereosinófilo idiopático.

Linfocitosis: número absoluto de linfocitos superior a $4x10^9$/litro. (Valor normal: 900-5200/µl (19-48%)). Ante su aparición se debe realizar diagnóstico diferencial entre trastorno benigno, infección, reactivo y linfoproliferativo. La causa más frecuente es la mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr. Criterios de derivación: leucocitosis con alteraciones de otras series o frotis con morfologías clonales.

Linfopenia: número absoluto de linfocitos menor de 10^9/litro. Puede presentarse en inmunodeficiencias congénitas o secundaria a fármacos, enfermedades crónicas, etanol, tuberculosis o VIH.

Basofilia: aumento en el número absoluto de basófilos por encima de 200células/mm^3. (Valor normal: 0-200/µl (0-1,5%)). Frecuentemente es una manifestación de neoplasias (carcinoma, leucemia basofílica, enfermedades mieloproliferativas) o enfermedad inflamatoria (enfermedad inflamatoria intestinal, urticaria). Se debe derivar toda basofilia extrema, basofilia asociada a alteraciones de otras series del hemograma o la presencia de células inmaduras en el frotis de sangre periférica.

Monocitosis: recuento superior a $0,9x10^9$/litro. (Valor normal: 160- 1000/µl (3,4-9%)). Habitualmente es una manifestación de enfermedad inflamatoria o neoplásica. Criterios de derivación: monocitosis acompañada de alteraciones en otras series (anemia, trombopenia), células inmaduras en el frotis o cifras aisladas persistentemente elevadas sin causa evidente.

Monocitopenia: número de monocitos inferior a $0,15x10^9$/litro. Derivaremos de forma urgente ante la sospecha de una anemia aplásica. Determinación de la velocidad con la que sedimentan los eritrocitos en solución salina o plasma en un determinado periodo de tiempo. Es una prueba no específica y, por tanto, no diagnóstica de ninguna enfermedad o lesión orgánica determinada. Se considera como una proteína de "fase aguda" o reactante.

Valores normales (método de Westergren):

Varones hasta 15mm/h.

Mujer: hasta 20mm/h.

Niños hasta: 10mm/h.

Recién nacido: hasta 0-2mm /h.

Sus valores están aumentados en la insuficiencia renal crónica, tumores malignos, infección bacteriana, enfermedades inflamatorias, enfermedades tisulares necróticas, hiperfibrinogenemia, macroglobulinemia, anemias graves con ferropenia o déficit de vitamina B12, por fármacos (dextranos, metildopa, anticonceptivos orales, penicilamina, teofilina, vitamina A, procainamida), con la menstruación o el embarazo. Los valores de la VSG disminuyen en la anemia drepanocítica, esferocitosis, hipofibrinogenemia, policitemia vera y con la aspirina, cortisona y quinina. Se pueden encontrar de forma artificial valores bajos cuando la muestra obtenida reposa más de 3 horas antes de realizar la prueba. La coagulación normal de la sangre se produce a través de una reacción en cascada en la que intervienen 12 factores de la sangre. *El paciente no requiere ninguna preparación especial,* no precisa ayuno. Se realiza una extracción de 10ml de sangre y se remite al laboratorio para determinar los siguientes parámetros: Si es menor de 40.000 plaquetas por mililitro, se denomina plaquetopenia.

Recuento plaquetario

Valores normales	Interpretación de resultados	Indicaciones en Primaria
En sangre.	*Aumento:* vivir en grandes altitudes. El recuento automático está sometido a un error de al menos 15% por los agregados	El recuento de plaquetas es de vital importancia para el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos
***Adulto*:150.000-400.000/mm^3 o 150-400 x10$^{9/}$ l (unidades S.I.)**	Ejercicio,	
***Pematuros*:100.000-300.000/mm^3**	Fármacos: anticonceptivos orales	
***Recién nacido*:150.000-300.000/mm^3**	Neoplasias, policitemia vera, síndrome post-esplecnico, artritis reumatoide, anemia por déficit de hierro	
***Niños pequeños*:200.000-475.000/mm^3**	*Disminución*: fármacos: paracetamol, ácido	
Niños:150.000-400.000mm^3	acetilsalicílico, quimioterápicos, colchicina, bloqueantes H2, hidralacina, indometacina, isoniazida, quinidina, estreptomicina, diuréticos tiacidicos	
	Hiperesplenismo, anemia hemolítica y perniciosa, trastornos trombopénicos, lupus eritematoso sistémico, quimioterapia, leucemia y otros trastornos leucémicos	

Mide el tiempo de coagulación del plasma citrado en contacto con calcio y fosfolípidos (cefalina). Estudia la vía intrínseca de la coagulación y vía común. Es útil para valorar la actividad global de todos los factores de la coagulación excepto VII y el XIII (muy sensible a defectos de factor VII y IX).

Tiempo de tromboplastina parcial activada

Valores normales	Interpretación de los resultados	Indicación en Primaria
La prueba se realiza con muestra de plasma pobre en plaquetas (citrato sódico)	Los resultados se expresan en segundos en relación con un control y varían según técnicas empleadas; también puede expresarse como índice de APTT paciente/APTT control	–Monitorización del tratamiento con heparina no fraccionada
Valores normales: 70–120 s	*Tratamiento con ACO*:	–Detección de hemofilia A y B y de anomalías de la coagulación de la vía intrínseca
Intervalo terapéutico de anticoagualción:150–210 s	–Con vitamina K: el índice de APTT paciente/APTT control debe estar entre 1,5–2; se controla con el TP	
	–Con heparina: el índice APTT paciente/APPT control debe estar entre 1,5 y 4; se controlan con el APTT	
	Niveles elevados:	
	–Insuficiencia hepática, anticoagulantes circulantes o CID	
	–Hemofilias A y B	

La vía común se estudia con este parámetro. Está alargado en las enfermedades que producen un déficit de fibrinógeno. Es una proteína sintetizada en el hígado que interviene en el proceso normal de la coagulación. Se puede medir la concentración sanguínea de fibrinógeno de forma directa, por lo que se utiliza para la vía común de la coagulación.

Fibrinógeno

Valores normales	**Interpretación de resultados**	**Indicaciones en Primaria**
La muestra se extrae del plasma	*Niveles elevados:* reacciones inflamatorias agudas. Traumatismos, infección aguda (neumonía), cardiopatía coronaria, tabaquismo, embarazo, ACV, infarto de miocardio, arteriopatía periférica. Fármacos: estrógenos y ACO	-Estudio preoperatorio
***Adulto*:200-400 mg/dl, o 2-4 g/l(U S.I)**	*Niveles disminuidos:* hepatopatías, coagulopatias de consumo, fibrinolisis, afibrinogenia congénita, carcinoma avanzado, desnutrición, transfusión sanguínea de volumen importante. Fármacos: esteroides anabólicos, andrógenos, ácido valproico, fenobarbital	-Sospecha de diátesis hemorrágica
***Recién nacido:* 125-300 mg/ml**	Alimentación rica en ácidos grasos omega 3. Fibrinolisinas	-Está incluido en el perfil de estudio preoperatorio
-Valores críticos posibles: <100 mg/dl		

Se pueden completar con la determinación del tiempo de sangría o de hemorragia, se utilizan poco (el tiempo de sangría cuando está alargado generalmente indica un déficit del número de plaquetas o plaquetopenia).

Mide el tiempo de coagulación del plasma citrado tras la adición de un exceso de tromboplastina y calcio. Valora la vía extrínseca de la coagulación y común. Se expresa en porcentaje o en segundos.

Tiempo de protrombina o INR

Valores normales	Interpretación de resultados	Indicaciones en Primaria
Se realiza en sangre (con citrato sódico)	El TP se alarga: enfermedades hepáticas agudas y crónicas, Obstrucción de vía biliar (se normaliza tras la administración de vitamina K)	-Valoración de la función hepática
Valores normales: 11,0-12,5 s;85-100%	Déficit de vitamina K por mala absorción de vitaminas liposolubles, tratamientos con fármacos que reducen la producción de vitamina K. Coagulopatía de consumo	-Obstrucción de la vía biliar
Si el paciente está en tratamiento con anticoagulación: >1,5-2 veces el valor control;20-30%	Fármacos que aumentan TP: alopurinol, barbitúricos, antibióticos betalactámicos, anticoagulantes orales, digitálicos etc.	-Control de tratamiento con anticoagulantes (warfarínicos)
Valores limites posibles: 20 s. En tratamiento con anticoagulantes: >3 veces el valor normal	Fármacos que disminuyen TP: esteroides anabolizantes, anticonceptivos orales, estrógenos, vitamina K	

El TP es el parámetro de control de la anticoagulación oral. Su medida se ha estandarizado mediante la INR (razón normalizada internacional) siendo el resultado obtenido transferible a todos los laboratorios clínicos. El INR es una prueba cada vez más utilizada en AP, ya que en los últimos años, el número de pacientes en tratamiento anticoagulante oral (TAO) ha aumentado debido principalmente a su indicación en la mayoría de pacientes con fibrilación auricular**,** así como al envejecimiento de la población[14]. Además, la comercialización de unos aparatos que permiten realizar la prueba analítica en sangre capilar ha permitido realizar el control de la anticoagulación oral en AP, con ventajas manifiestas: mayor accesibilidad para los pacientes que ya no tienen que desplazarse a los hospitales, menor traumatismo para el paciente con la extracción, facilidad para la visita a domicilio, resultados inmediatos y no dependientes del envío desde el hospital y menor coste total. Tras la indicación de TAO, el profesional de enfermería cumplirá un papel fundamental en el proceso:

Realizará una valoración de todos aquellos aspectos que pueden influir en el control del INR.

Educación sanitaria: se debe explicar de forma comprensible (verbal y por escrito) para el paciente las características del tratamiento.

Antes de iniciar la TAO es preciso realizar al paciente una analítica básica que incluya hemograma, tiempo de protombina, fibrinógeno, tiempo de cefalina-caolín, INR, función hepática y renal.

Existen múltiples pautas de inicio, la más usada es la siguiente:

Menores de 65 años: comenzar con 14 mg semanales de acenocumarol (es decir, 2mg diarios).

Mayores de 65 años: comenzar con 7 mg semanales.

El primer control debe realizarse al cuarto día de tratamiento, el segundo a los siete días y los siguientes dependerán de los resultados obtenidos.

Coagulómetro portátil Coaguchek S® o ProTime®.

Tira reactiva Coaguchek PT Test® o tira-cubeta ProTime 3®.

Para obtener la muestra, el Coaguchek S® incluye un sistema Softclix® con lancetas, aunque se puede utilizar cualquiera de los que se disponga en el centro de salud. El ProTime® incluye el sistema Tenderlett Plus®, que realiza la incisión y colecciona la sangre en un pequeño depósito que se inserta en el aparato sobre la cubeta. Por tanto, es necesario utilizar este sistema. Algodón o gasas y agua oxigenada. (Rodríguez de Cossío A., Rodríguez Sánchez R. 2011)

Glosario de términos

https://drive.google.com/file/d/1Pn7tkrbv7eM09_fLDUEK62XAk88FBo0J/view?usp=sharing

Glosario de términos de educación médica

Introducción: Muchos de los participantes en conferencias sobre educación médica se enfrentan a menudo a dificultades en la comprensión de los nuevos términos educativos y los conceptos introducidos por los conferenciantes. Además, con frecuencia no es fácil encontrar las definiciones o descripciones de estos términos. En las búsquedas efectuadas en diccionarios y publicaciones, las definiciones de muchos términos -si es que realmente existen- son a menudo de carácter equívoco o bien no están relacionadas con el ámbito de la educación médica. Existe un común acuerdo sobre la importancia del conocimiento de los diferentes términos y métodos, especialmente teniendo en cuenta el rápido crecimiento de la globalización de la educación médica y el uso de diferentes lenguas para la comunicación. Además, el concepto de educación médica continuada que liga la enseñanza universitaria de pregrado con postgraduada y la formación médica continua (FMC) exige que los términos utilizados en los diferentes niveles y por personas diferentes tengan el mismo significado para todos los implicados en el proceso educativo. Este Glosario de términos de educación médica ha sido confeccionado con el objetivo de facilitar la comunicación entre los especialistas en educación médica. La elaboración de las definiciones, los términos y los métodos relativos a la educación médica se ha efectuado a través de fuentes distintas como diccionarios, enciclopedias, glosarios, artículos e Internet. El objetivo ha sido el de presentar las opiniones más ampliamente aceptadas con la mayor claridad posible. La dificultad principal ha residido en que con frecuencia las definiciones de los mismos conceptos y términos muestran diferencias significativas. Por desgracia, este es un problema que se observa a menudo en áreas que implican a la múltiple profesionalidad, como ocurre con la educación médica. A lo largo de los últimos decenios se han introducido numerosas modificaciones en el ámbito de la educación médica, especialmente en la enseñanza de pregrado. Con una frecuencia cada vez mayor se han desarrollado currículos innovadores, métodos y herramientas educativas debido a la colaboración de los profesionales médicos con los pedagogos, sociólogos, psicólogos, especialistas en información y otros muchos profesionales. Sin embargo, todos ellos han introducido en el área de la educación médica conceptos, definiciones y vocablos que eran desconocidos por los profesionales médicos. En muchos casos, la consecuencia ha sido la confusión no intencionada, la controversia y los errores de interpretación, debido a que el vocabulario utilizado por disciplinas distintas de la medicina suele tener objetivos y significados diferentes. Para este glosario se ha elegido el formato de diccionario con objeto de ofrecer respuestas a preguntas específicas, y además se ha incluido una breve descripción para su mayor comprensión básica. Todos los términos recogidos lo son en relación con su relevancia en educación médica. Debido a que la salud pública y la gestión de la información son cada vez más una parte integral de la educación médica en el ámbito de la enseñanza preagrupada, en el glosario también se incluyen los términos más relevantes respecto a estas áreas, así como los términos utilizados en la administración y gestión de los sistemas sanitarios. Además, en este glosario también se incluyen

descripciones breves de algunas de las asociaciones y organizaciones más importantes implicadas en la educación médica. En todas las ramas de las ciencias y las artes se suelen utilizar términos con significados específicos respecto a cada tema y contexto. A medida que se incrementa el número de nuevos conceptos, el significado de algunas definiciones puede no ser claro para todas las personas, especialmente si pertenecen a ámbitos lingüísticos diferentes. Por tanto, en este glosario, no se ha intentado proporcionar en todos los casos, definiciones concluyentes y absolutas. Algunas de las entradas pueden suscitar controversia entre los educadores médicos pertenecientes a contextos profesionales diferentes. Este glosario también persigue el objetivo de estimular la discusión en un área plena de debate y de ideas diferentes. Finalmente, el autor agradece cualquier crítica, corrección, adición o propuesta de cambio en la formulación de los diferentes términos, con objeto de considerar los mismos para la siguiente edición del Glosario. El objetivo fundamental de esta publicación es el de facilitar un mayor entendimiento y comunicación entre los educadores. También persigue el objetivo de poner en su contexto los diferentes aspectos de discusión relativos a la educación médica. (Wojtczak, A. 2003).

Aprendizaje basado en problemas (ABP)

Este método de enseñanza-aprendizaje ha demostrado, hasta la saciedad, que es eficiente y eficaz en las facultades de ciencias de la salud. Es importante seguir o respetar la secuencia de los pasos establecidos en este acápite.

Este documento describe de forma breve el método de aplicación del Aprendizaje Basado en Problemas (ABP) de siete pasos de la Universidad de Maastricht. Al considerar el papel del tutor como una parte sustancial para la aplicación exitosa de este método, este escrito propone algunas sugerencias que permitan mejorar el desempeño del tutor.

El aprendizaje basado en problemas (ABP) inició en 1969, en la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad de McMaster (Canadá), ante la necesidad de reorientar la educación médica para formar médicos integrales y resolutivos. Conforme la experiencia se acumula, el método ha ganado adeptos al grado de que, en algunas universidades se ha conformado la totalidad del currículo a partir de ABP.

La adecuada implementación del ABP ofrece ventajas porque permite enfocar el proceso docente en el alumno, emplea el aprendizaje en contexto, fortalece el trabajo en equipo, integra de forma fluida las asignaturas básicas con la clínica, ejercita el razonamiento clínico y es más motivante para el alumno que los métodos tradicionales.

Los materiales necesarios para aplicar esta metodología son: problema o situación clínica, guía del tutory material para el alumno. Para su aplicación requiere el trabajo en grupos de ocho a 10 participantes. El eje del ABP es el problema o situación clínica que hay que explicar, resolver o reflexionar, el cual se aborda a través de pasos sistematizados.

El proceso comprende siete pasos (según la escuela de Maastricht), en al menos dos sesiones de aula y una de trabajo individual. El objetivo de este artículo es emitir algunas recomendaciones para mejorar el desempeño del tutor, ya que gran parte del éxito del ABP depende de su actuación.

Sugerencias para guiar las sesiones de ABP, después de plantear el problema

Paso 1

- Las definiciones deben ser precisas y aceptadas para el problema en particular, idioma y ámbito en que se aplicará. En problemas que usan términos coloquiales es importante pedir que los alumnos definan los conceptos que pudieran generar confusión, por ejemplo: que la palabra *French* signifique para todos "medida que denota el calibre de las sondas".
- No suponga que los conceptos comunes se conocen, es frecuente que los estudiantes novatos sobreestimen su conocimiento.

Paso 2

- Estimule que el estudiante identifique el problema con el menor número de palabras.
- Propicie la utilización de conceptos dicotómicos o *calificadores semánticos abstractos* (hombre en contraste con mujer, agudo con crónico, súbito con gradual, etc.), de forma que los casos se resuman en enunciados que faciliten el razonamiento clínico. Por ejemplo: "mujer joven con dolor agudo en fosa ilíaca derecha y sangrado genital".
- Realice preguntas detonantes que ayuden al estudiante a delimitar el problema.

Paso 3

- Estimule a los alumnos para que mencionen tantos conceptos como les sean posibles. Esto enriquecerá el diagrama que se construirá después.
- Los conceptos deben enlistarse en un formato legible y visible para todos (en un pizarrón, rotafolios, etc.).
- Se deben omitir sinónimos o conceptos repetidos.
- Tome en cuenta que hay conceptos que pueden expresarse en una sola palabra, por ejemplo "disnea", pero también considere que hay conceptos que pueden ser compuestos, por ejemplo: "disnea paroxística nocturna". Que los alumnos integren conceptos compuestos implica pensamiento crítico y recuperación de conocimiento previo.
- Para asegurar que los conceptos incluidos en la guía del tutor aparezcan, haga preguntas usando los "gatillos" planteados explícitamente en la guía del tutor.

Paso 4

La escuela de Maastricht propone realizar este paso con el dibujo de un diagrama que sea producto de un aprendizaje colaborativo, tangible y común para el equipo.

- Las relaciones entre los conceptos pueden tener como eje la temporalidad, causalidad o, tratándose de casos clínicos, la fisiopatología, topografía, etiología, etc. Estos diagramas deben emular la formación de hipótesis.
- De ser posible, use dos pizarrones o divida el que tiene. Que un estudiante empiece a dibujar mientras otro marca los conceptos incorporados al esquema, esto permite el contraste de puntos de vista y refuerza el trabajo colaborativo.
- Emplee abreviaturas, letras mayúsculas o signos ortográficos. Estimule la limpieza del área de trabajo, el uso de colores o elementos de contraste y símbolos comunes (flechas, líneas punteadas, etc.).
- Propicie que los conceptos vertidos se organicen de forma jerárquica, relacionen conceptos, permitan inferencias y no requieran explicaciones complementarias.
- Las preguntas, ejemplos, comparaciones, analogías y experiencias clínicas son recursos útiles para guiar el diseño del diagrama.
- En el material del tutor debe estar plasmado un diagrama "ideal", pero el coordinador debe tener la flexibilidad para aceptar diagramas diferentes,

si es que replican la complejidad del problema y usan los conceptos de forma adecuada.

Paso 5

- Los objetivos formulados deben construirse de manera consensuada por el equipo, y coincidir con los objetivos establecidos en la guía del tutor y los planes de estudio.
- Ante la falta de acuerdo entre los alumnos, el tutor debe moderar, inclinándose a la decisión que permita alcanzar los objetivos.

Paso 6

Esta es la primera fase de estudio independiente. El punto en común de estas recomendaciones es propiciar la autorregulación del aprendizaje.

- Provea el material básico para el estudio del alumno y estimule la búsqueda en otras fuentes de información.
- Establezca junto con los alumnos, palabras clave (*keywords*) que ayuden en la búsqueda de información.
- Es recomendable facilitar varias referencias bibliográficas, con distinto nivel de profundidad, para estimular que el estudiante elija las que mejor satisfagan los objetivos.
- Es importante alcanzar los objetivos estipulados, pero sin limitar la revisión de temas relacionados a ellos, los cuales estimulan las habilidades de búsqueda de información del alumno y enriquecen la sesión de reporte.

Paso 7

- Aunque el reporte debe centrarse en cumplir los objetivos elaborados en el paso 5 (los cuales pueden enunciarse en forma de recomendaciones, predicciones e inferencias, dependiendo del tipo de problema en estudio), puede enriquecerse con el conocimiento previo y el adquirido de temas relacionados.
- El tutor debe propiciar la comunicación de lo aprendido, ejercicio que permite el desarrollo de esta competencia.
- Se sugiere que los alumnos utilicen esquemas para explicar los nuevos conceptos y, de ser posible, integrarlos al diagrama realizado en el paso 4.

(Mendoza-Espinosa H., Méndez-López J., Torruco-García U. 2012).

Referencias bibliográficas

Andrea, R., Falces, C., Sanchis, L., Sitges, M., Heras, M., & Brugada, J. (2013). Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o reducida mediante una consulta de alta resolución [Diagnosis of heart failure with preserved or reduced ejection fraction in a one-stop clinic]. *Atencion primaria*, *45*(4), 184–192. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2012.09.009

Arthritis Foundation. (2016). *Análisis de sangre*. Recuperado 21 de diciembre de 2016, de http://espanol.arthritis.org/espanol/la-artritis/tengo-artritis/pruebas-laboratorio/tengo-artritis-pruebas-analisis-sangre/

Balcázar-Hernández L, Rodríguez Manzo A, Vargas-Ortega G, Mendoza-Zubieta V, González-Virla B. Hiperparatiroidismo terciario como presentación de enfermedad ósea metabólica en trasplante renal: un reto diagnóstico-terapéutico. Presentación de un caso clínico. Rev Nefrol Dial Traspl. 2021; 41(1):72-8. http://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/620/1116#:~:text=El%20hiperparatiroidismo%20terciario%20(HPT3)%20se,hiperparatiroidismo%20secundario%20(HPT2)%20persistente.

Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J., & Ranson, J. H. (1990). Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, *174*(2), 331–336. https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296641

Bullón-Vela, V., Abete, I., Zulet, M. A., Xu, Y., Martínez-González, M. A., Sayón-Orea, C., Ruiz-Canela, M., Toledo, E., Sánchez, V. M., Estruch, R., Lamuela-Raventós, R. M., Almanza-Aguilera, E., Fitó, M., Salas-Salvadó, J., Díaz-López, A., Tinahones, F. J., Tur, J. A., Romaguera, D., Konieczna, J., Pintó, X., … Alfredo Martínez, J. (2020). Urinary Resveratrol Metabolites Output: Differential Associations with Cardiometabolic Markers and Liver Enzymes in House-Dwelling Subjects Featuring Metabolic Syndrome. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(18), 4340. https://doi.org/10.3390/molecules25184340

Caminati, A., Lonati, C., Cassandro, R., Elia, D., Pelosi, G., Torre, O., Zompatori, M., Uslenghi, E., & Harari, S. (2019). Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, *28*(153), 190044. https://doi.org/10.1183/16000617.0044-2019

Carmena, R., Ascaso, J. F., & Redon, J. (2020). Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *Journal of hypertension*, *38*(11), 2110–2121. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002506

Contreras, C., Nogueiras, R., Diéguez, C., Medina-Gómez, G., & López, M. (2016). Hypothalamus and thermogenesis: Heating the BAT, browning the WAT. *Molecular and cellular endocrinology*, *438*, 107–115. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.002

Echeverri, D. Fontanilla, M. Buitrago, L. (2004). *El macrófago.* Rev. Col. Cardiol. 2004; 11: 164-173—*V11n3a5.pdf*. (s. f.). Recuperado 21 de diciembre de 2016, de http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v11n3/v11n3a5.pdf

Elani A. S. (2015). Long-acting muscarinic antagonists. *Expert review of clinical pharmacology*, *8*(4), 479–501. https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1058154

Elsevier. (2019) *Apuntes de Fisiología: La función circulatoria*. Recuperado 19 de octubre de 2021, de https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/principios-basicos-de-la-funcion-circulatoria-distribucion-y-presiones-sanguineas

Fernández Fernández R. (2006). Fisiopatología del intercambio gaseoso en el SDRA [Pathophysiology of gas exchange in ARDS]. *Medicina intensiva*, *30*(8), 374–378. https://doi.org/10.1016/s0210-5691(06)74551-x

Fernández-Mestre, M., Salazar-Alcalá, E., Matos-González, G., & Márquez, I. (2020). *Archivos de cardiologia de Mexico*, *91*(4), 10.24875/ACM.200003301. Advance online publication. https://doi.org/10.24875/ACM.200003301

Fernández-Solà J. (2020). The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*, *12*(2), 572. https://doi.org/10.3390/nu12020572

Fournier, JG., Escaig-Haye, F., Billette de Villemeur, T. *et al.* (1998). Distribución y localización inmunoscópica submicroscópica de la proteína priónica celular (PrPc) en tejidos extracerebrales. *Cell Tissue Res* **292,** 77–84. https://doi.org/10.1007/s004410051036

García-Escovar, C. A. (2020). *Sistema de Salud en el Ecuador. Un modelo universal. La antigua práctica de la salud colectiva desde el libre derecho al cuidado de la salud familiar* (1° Edición). Editorial Académica Española. https://drive.google.com/file/d/1D-ytd-CeqracqsXdHV6s8Z4O-e260SKB/view?usp=sharing

García-Escovar, C. A., & García, R. D. (2021). *Estrés o Burnout por el encierro ciudadano en la pandemia por la COVID-19*. 49. https://drive.google.com/file/d/1BdmE8DzS8T_eQ8w-aYNUAQ_D0oKk_xxX/view?usp=sharing

García-Escovar, C. A., & García-Endara, R. D. (2020). *Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Tiroideas para Médicos no Especialistas* (3° Edición). Editorial Académica Española. https://drive.google.com/file/d/1pJYcT-6L_KLnpnLS7vfnoz0xVzJovXek/view?usp=sharing

García-Escovar, C. A., & García-Endara, R. D. (2020). *Patrón Epidemiológico y perfil fisiopatológico del COVID-19*. 52. https://drive.google.com/file/d/1fHuch7EDNzb2PgQTJQ7I67jam7Vg5Bn5/view?usp=sharing

García-Escovar, C. A., & García-Endara, R. D. (2021). *Prevalencia de la Depresión y Deterioro Cognitivo en Adultos Mayores en la Pandemia por el COVID-19*, *202*. 62. https://drive.google.com/file/d/1uUXvvVKVWPqb9Wh1ywLAHrgitjZA0y6t/view?usp=sharing

García-Escovar, C. A., & García-Endara, R. D. (2021). *Sistema de Formación Académica Modular por Competencias Para las carreras de Medicina* (2° edición). Editorial Académica Española. https://drive.google.com/file/d/1JmnMYFG5jxLNZ0IKDsd6C4NxbM7wiI6H/view?usp=sharing

Granda-Vivanco, V., Jaramillo-Herrera, T., Conza González, L. (2019). Neuropatía sensitiva y motora hereditaria: Enfermedad de Charcot Marie Tooth. https://revistamedicavozandes.com/media/2019-1/RMV2019v30n104_REVISION_CLINICA01.pdf

Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2016). Guyton y Hall: Compendio de fisiología médica. 3a ed. Barcelona: Elsevier.

Harrison's (2008). Principles of Internal Medicine, 17° Edición, McGraw Hill.
Cossio, Fustinoni, Rospide. (2001) "Semiología Medica Fisiopatológica", Séptima edición, CTM servicios Bibliográficos, Buenos Aires

Herrera Ponce M. Soledad, Elgueta Rosas Raúl, Fernández Lorca M. Beatriz, Giacoman Hernández Claudia, Leal Valenzuela Daniella, Rubio Acuña Miriam, Marshall De la Maza Pío, Bustamante Palma Felipe. (2021). Calidad de vida de las personas mayores chilenas durante la pandemia COVID-19. https://sociologia.uc.cl/wp-content/uploads/2021/07/libro_calidad-de-vida-pm-y-covid-19-.pdf

Iade, Beatriz, & Umpierre, Verónica. (2012). Manejo del paciente con constipación. *Archivos de Medicina Interna*, *34*(3), 67-79. Recuperado en 09 de julio de 2022, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2012000300002&lng=es&tlng=es.

Instituto Europeo de Química, Física y Biología. (2021). ¿Qué es la fisiopatología? Todo lo que debes saber. Recuperado en 15 de agosto de 2022, de https://ieqfb.com/que-es-la-fisiopatologia-todo-lo-que-debes-saber/

José T. Real, Juan F. Ascaso. (2021). Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, Vol. 33. Núm. S1. páginas 3-9 (Mayo 2021). DOI: 10.1016/j.arteri.2020.12.008

Ladrón de Guevara Cervera, Michele, Hincapié, Jhoana, Jackman, Joseph, Herrera, Omar, & Caballero Uribe, Carlo Vinicio. (2008). Revisión por pares: ¿Qué es y para qué sirve? Revista Salud Uninorte, 24(2), 258-272. Retrieved August 07, 2022, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522008000200011&lng=en&tlng=es.

Lizarazo Rodríguez, Jorge Iván. (2008). Fisiopatología de la pancreatitis aguda. *Revista colombiana de Gastroenterología*, *23*(2), 187-191. Retrieved November 07, 2021, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572008000200011&lng=en&tlng=es.

Martín Domínguez Verónica, González Casas Rosario, Mendoza Jiménez-Ridruejo Jorge, García Buey Luisa y Moreno-Otero Ricardo. 2013. "*Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica*". Servicio de Aparato Digestivo y CIBERehd (Instituto de Salud Carlos III). Hospital Universitario La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP). Universidad Autónoma de Madrid. Madrid https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf

Mendoza-Espinosa Haydee, Méndez-López Jafet Felipe, Torruco-García Uri. (2012). Aprendizaje basado en problemas (ABP) en educación médica: sugerencias para ser un tutor efectivo. Elsevier, Investigación en Educación Médica Vol. 1. Núm. 4. páginas 235-237. https://www.elsevier.es/es-revista-investigacion-educacion-medica-343-articulo-aprendizaje-basado-problemas-abp-educacion-X2007505712427376

Minzer, S., Losno, R. A., & Casas, R. (2020). The Effect of Alcohol on Cardiovascular Risk Factors: Is There New Information? *Nutrients*, *12*(4), 912. https://doi.org/10.3390/nu12040912

Monteserín, R., Roberts, H. C., & Sayer, A. A. (2014). Papel de los profesionales de la atención primaria en el manejo de la sarcopenia [Role of primary care professionals in the management of sarcopenia]. *Atencion primaria*, *46*(9), 455–456. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.02.008

Ortega Páez, E., & Barroso Espadero, D.. (2013). Estreñimiento. *Pediatría Atención Primaria*, *15*(Supl. 23), 61-70. https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000300007

Otero R, William, & Sierra A, Fernando. (2003). El hígado en cirugía. *Revista colombiana de Gastroenterología*, *18*(4), 230-238. Consultado el 18 de octubre de 2021 en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572003000400007&lng=en&tlng=es.v

Pérez Carreras, M., & Castellano Tortajada, G. (2005). Hepatopatía grasa no alcohólica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *97*(5), 377. Recuperado en 10 de julio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082005000500009&lng=es&tlng=es.

Prat, H., Araos, P., & Michea, L. (2021). La inflamación en la hipertensión arterial, mecanismos de producción e implicancias terapéuticas [Role of inflammation in

hypertension]. *Revista médica de Chile*, *149*(2), 255–262. https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000200255

Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., Cuervo, M., Goni, L., & Martinez, J. A. (2019). Interplay of an Obesity-Based Genetic Risk Score with Dietary and Endocrine Factors on Insulin Resistance. *Nutrients*, *12*(1), 33. https://doi.org/10.3390/nu12010033

Rey, E. (2006). Estreñimiento. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *98*(4), 308. Recuperado en 09 de julio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000400010&lng=es&tlng=es.

Riverón Corteguera, Raúl L. (1999). Fisiopatología de la diarrea aguda. *Revista Cubana de Pediatría*, *71*(2), 86-115. Recuperado en 09 de julio de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000200005&lng=es&tlng=es.

Roa, Ignacio, & Meruane, Manuel. (2012). Desarrollo del Aparato Digestivo. *International Journal of Morphology*, *30*(4), 1285-1294. https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400006

Robbins y Cotran. (2015). "Patología Estructural y Funcional", 9°Edición, Elsevier Saunders Goldman y Austello. "Cecil Tratado de Medicina Interna", 23° Edición, Elsevier Saunders, 2010.

Rodríguez de Cossío A., Rodríguez Sánchez R. (2011). Pruebas de laboratorio en Atención Primaria (I). Medicina de Familia. SEMERGEN, Vol. 37. Núm. 1. páginas 15-21. https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-pruebas-laboratorio-atencion-primaria-i--S1138359310003667

Rodríguez M. P. (2018). Hiperparatiroidismo asociado a la enfermedad renal crónica. Acta Médica Colombiana Vol. 43 N°3. Julio-Septiembre 2018. http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v43n3/0120-2448-amc-43-03-00126.pdf

Rodríguez Palomo, David, & Alfaro Benavides, Andrea. (2010). Actualización de la Fisiología Gástrica. *Medicina Legal de Costa Rica*, *27*(2), 59-68. Retrieved July 09, 2022, from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152010000200007&lng=en&tlng=es.

Rojas Martínez, JA., Céspedes Salazar C., (2014). Síndromes de resistencia hormonal por patología de receptores: mecanismos moleculares y fenotipos clínicos. Revista Especializada Endocrinología Pediátrica, Volumen 5, Número 2. https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E10/P1-E10-S308-A210.pdf

Rondon-Berrios H. (2011). Avances en la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico [New insights into the pathophysiology of oedema in nephrotic syndrome]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, *31*(2), 148–154. https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10724

Ros, E., Martínez-González, M. A., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Martínez, J. A., & Corella, D. (2014). Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, *5*(3), 330S–6S. https://doi.org/10.3945/an.113.005389

Sánchez, Alejandra Consuelo, & García Aranda, José Alberto. (2012). Pancreatitis aguda. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, *69*(1), 3-10. Recuperado en 07 de noviembre de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000100002&lng=es&tlng=es.

Sánchez-Marteles, M., Rubio Gracia, J., & Giménez López, I. (2016). Pathophysiology of acute heart failure: a world to know. *Revista clinica espanola*, *216*(1), 38–46. https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.010

Schwab, M., Jayet, P. Y., Allemann, Y., Sartori, C., & Scherrer, U. (2007). Edema pulmonar de altura. Modelo de estudio de la fisiopatologia del edema pulmonar y de la hipertension pulmonar hipoxica en humanos [High altitude pulmonary edema. An experiment of nature to study the underlying mechanisms of hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary edema in humans]. *Medicina*, *67*(1), 71–81.

Serrano Cinthia (2022). Sistema musculoesquelético. Kenhub. Recuperado en 7 de agosto de 2022, de https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/sistema-musculoesqueletico

Soler, M. J., Lloveras, J., & Batlle, D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina [Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system]. *Medicina clinica*, *131*(6), 230–236. https://doi.org/10.1157/13124619

Solís Herruzo, J. A. (2006). Indicaciones actuales de la biopsia hepática. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *98*(2), 122-139. Recuperado en 10 de julio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000200007&lng=es&tlng=es.

Stephen J. McPhee, SJ. Gary D. Hamme, GD. (2015). Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica. 7° Edición, McGraw Hill.

Tramont, C. V., Faria, A. C., Lopes, A. J., Jansen, J. M., & Melo, P. L. (2009). Influence of the ageing process on the resistive and reactive properties of the respiratory system. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *64*(11), 1065–1073. https://doi.org/10.1590/S1807-59322009001100006

Umbrello, M., Fumagalli, J., Pesenti, A., & Chiumello, D. (2019). Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, *40*(1), 40–56. https://doi.org/10.1055/s-0039-1685179

UNAM. (2019). Excitabilidad, origen y conducción de la actividad eléctrica del corazón: Potencial de acción cardiaco. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM Unidad temática II: sesión I. https://fisiologia.facmed.unam.mx

UNINET. (1999). Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Capítulo 9.3. Síndromes Hipertérmicos 4. La unión neuromuscular. Universidad de Burgos – FBIS. https://uninet.edu/tratado/c090304.html#:~:text=La%20relajaci%C3%B3n%20o%20recuperaci%C3%B3n%20de,consumo%20de%20energ%C3%ADa%20(ATP).

Valdés, J. T., Contreras, C., Cárcamo, M., San Martín, P., Valdés, N., Sbarra, A., & Valenzuela, M. T. (2019). Impacto de los programas de salud ERA y GES en la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad en personas de 65 años o más en Chile [Impact of the ERA and GES health programs on mortality from community-acquired pneumonia in persons aged ≥65 years in ChileImpacto do programa de saúde ERA e do GES na mortalidade por pneumonia adquirida na comunidade em indivíduos com idade acima de 65 años no Chile]. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, *43*, e41. https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.41

Vela Desojo, A., Pérez de Nanclares, G., Grau. G., Aguayo, A., Rodríguez, A., Rica, I. (2013). Hipoparatiroidismo. Revista de Especialidad Endocrinología Pediátrica. https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E6/P1-E6-S173-A161.pdf

Velásquez-Guillén, Jean M, Díaz-Pazos, Luis C, & Vargas-Soriano, José A. (2020). Retos para la implementación del aprendizaje basado en problemas en facultades de medicina en

América Latina. *FEM: Revista de la Fundación Educación Médica*, *23*(5), 295. Epub 23 de noviembre de 2020.https://dx.doi.org/10.33588/fem.235.1086

Ventura-Clapier, R., Dworatzek, E., Seeland, U., Kararigas, G., Arnal, J. F., Brunelleschi, S., Carpenter, T. C., Erdmann, J., Franconi, F., Giannetta, E., Glezerman, M., Hofmann, S. M., Junien, C., Katai, M., Kublickiene, K., König, I. R., Majdic, G., Malorni, W., Mieth, C., Miller, V. M., … Regitz-Zagrosek, V. (2017). Sex in basic research: concepts in the cardiovascular field. *Cardiovascular research*, *113*(7), 711–724. https://doi.org/10.1093/cvr/cvx066

Wojtczak, Andrzej. (2003). Glosario de términos de educación médica. Educación Médica, 6(Supl. 2), 21-56. Recuperado en 08 de agosto de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-18132003000400004&lng=es&tlng=es.