



Religación
Press

Manual esencial de fisiopatología y farmacología

Tomo II

**Luis José Ramírez Osorio, Fernando Javier Cáceres Carranza,
German Humberto Ramos Baca, Kelin Janeth Ávila Godoy,
Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Gabriel Ricardo Oliva Hernández,
Génesis Saraí Henríquez Pérez, Nancy Danubia Zelaya Sorto
[Editores]**

Colección Salud

**Manual esencial de fisiopatología y
farmacología**
Tomo II

Luis José Ramírez Osorio, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto
Ramos Baca, Kelin Janeth Ávila Godoy, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Gabriel Ricardo
Oliva Hernández, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Nancy Danubia Zelaya Sorto
[Editores]



Religación
Press
Ideas desde el Sur Global

Religación **P**ress

Equipo Editorial

Eduardo Díaz R. Editor Jefe
Roberto Simbaña Q. Director Editorial
Felipe Carrión. Director de Comunicación
Ana Benalcázar. Coordinadora Editorial
Ana Wagner. Asistente Editorial

Consejo Editorial

Jean-Arsène Yao | Dilrabo Keldiyorovna Bakhronova | Fabiana Parra | Mateus Gamba Torres
| Siti Mistima Maat | Nikoleta Zampaki | Silvina Sosa

Religación Press, es parte del fondo editorial del Centro de Investigaciones CICSHAL-RELIGACIÓN.

Diseño, diagramación y portada: Religación Press.

CP 170515, Quito, Ecuador. América del Sur.

Correo electrónico: press@religacion.com

www.religacion.com

Disponible para su descarga gratuita en <https://press.religacion.com>

Este título se publica bajo una licencia de Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)



Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II

Essential manual of pathophysiology and pharmacology. Volume II

Manual esencial de fisiopatología e farmacología. Volume II

Derechos de autor: Religación Press© Luis José Ramírez Osorio, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Kelin Janeth Ávila Godoy, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Ada Fernanda Anduray Lozano, Wilson Ricardo Lanza Osorio, Milca Siloe Valladares Valeriano, Marco Antonio Leon Suarez, Anielka Sofía Mayes Anduray, Karla Virginia Jiménez Mendoza, Gerardo Henrique Romero Vargas, Génesis Fabiola Discua Cálix, Luis Carlos Rodriguez Pacheco, Eduardo Josué Hernández Hernández, Aaron Enrique Lainez Blen, Daniel Enrique Galvez Diaz, Valeria Sofía Bustillo Herrera, Anna Carolina Velásquez Mejía, Diana Gissell Carías Velásquez, Angeles Denisse Robles Ochoa, Linda Celeste Padilla Triminio, Jose Andres Giron Galindo, Daniel Oswaldo Andino Rodriguez, Enrique Espinal Soriano, Oliver Andrés Castellanos Ayala, Noldin Arnaldo Chinchilla Santos, Angela Miguel Navarro, Peggy Rebecca Hernández Miralda, Olga Stefany Alemán Arguijo, Merlyn Enrique Lara Cartagena, Eliana Briyith Ruiz Padilla, Julio César Anariba Ulloa, Leny Vanessa Oliva Sánchez, David Alejandro Ordoñez Montano, Carlos Eduardo Solórzano Flores, Sindy Michelle Vásquez Pineda, Mónica Gisella Castro Banegas, Anthony Smelin Bautista Toro, Sara Gabriela Rivera Flores, Valeria Clarissa Bellorin Castejon, Daniel Arturo Hernandez Ayala, Josias Hiram Martinez Gomez, Natalia Isabel Muñoz Caballero, Josué David Sánchez Padilla, Rina Maritza Castillo Montoya, Alba Ruth Mairena Mejía, Héctor Alfredo Hernández Romero, Josué David Vasquez Tercero, Jean Kenneth García Canales, Kristopher Joshuá Varela Barrientos, María José Flores Romero, Samantha Cristina Salomón Dominguez, Brescia Naomi Rivera Figueroa, Yissel Azucena Rodríguez Ramírez, Luis Fernando Mejía Castro, Eglá Maríta Herrera Ramos©

Primera Edición: 2024

Editorial: Religación Press

Materia Dewey: 610 - Ciencias médicas Medicina

Clasificación Thema:
MKGW – Psicofarmacología
MFGG - Fisiología regional
MFGC - Fisiología celular
MJAD - Examen de pacientes

BISAC:
MED058170 MEDICAL / Nursing / Pharmacology
MED075000 MEDICAL / Physiology

Público objetivo: Profesional / Académico

Colección: Salud

Soporte/Formato: PDF / Digital

Publicación: 2024-11-06

ISBN: 978-9942-664-53-2

APA 7

Ramírez Osorio, L. J., Caceres Carranza, F. J., Ramos Baca, G. H., Ávila Godoy, K. J., Suazo Barahona, R. D., Oliva Hernández, G. R., Henríquez Pérez, G. S., y Zelaya Sorto, N. D. (Eds.) (2024). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II*. Religación Press. <https://doi.org/10.46652/ReligionPress.195>

[Revisión por pares]

Este libro fue sometido a un proceso de dictaminación por académicos externos (doble-ciego). Por lo tanto, la investigación contenida en este libro cuenta con el aval de expertos en el tema quienes han emitido un juicio objetivo del mismo, siguiendo criterios de índole científica para valorar la solidez académica del trabajo.

[Peer Review]

This book was reviewed by an independent external reviewers (double-blind). Therefore, the research contained in this book has the endorsement of experts on the subject, who have issued an objective judgment of it, following scientific criteria to assess the academic soundness of the work.

Sobre los editores y editoras

Luis José Ramírez Osorio

Universidad Nacional Autónoma de Honduras | Choluteca | Honduras

<https://orcid.org/0009-0005-1799-7243>

ljramirez@unah.hn

ramirezluisjose97@gmail.com

Doctor en Medicina y Cirugía (UNAH), Valedictorian clase 2023. Laboratorio de Fisiopatología y Farmacología UNAH.

Fernando Javier Caceres Carranza

Universidad Nacional Autónoma de Honduras | Tegucigalpa | Honduras

<https://orcid.org/0000-0002-6824-2781>

fjcaceres@unah.hn

fernandocaceres@gmail.com

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Asociación de Educación Médica Hondureña (AEMH). Laboratorio de Fisiopatología y Farmacología UNAH.

German Humberto Ramos Baca

Universidad Nacional Autónoma de Honduras | Tegucigalpa | Honduras

<https://orcid.org/0009-0005-1004-3578>

ghramos@unah.hn

ramosg.2312@gmail.com

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) distinción Magna Cum Laude.

Laboratorio de Fisiopatología y Farmacología UNAH.

Kelin Janeth Ávila Godoy

Universidad Nacional Autónoma de Honduras | Tegucigalpa | Honduras

<https://orcid.org/0009-0007-8919-8154>

kjavila@unah.edu.hn

kavila0307@gmail.com

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Laboratorio de Fisiopatología y Farmacología UNAH.

Gabriel Ricardo Oliva Hernández

Universidad Nacional Autónoma de Honduras | Tegucigalpa | Honduras

<https://orcid.org/0009-0009-8713-9294>

gabriel.oliva@unah.hn

golivahernandez@gmail.com

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Laboratorio de Fisiopatología y Farmacología UNAH.

Génesis Saraí Henríquez Pérez

Universidad Nacional Autónoma de Honduras | Tegucigalpa | Honduras

<https://orcid.org/0009-0001-8321-2716>

genesis.henriquez@unah.hn

sarai.henriqz96@gmail.com

Doctora en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH).

Miembro de la Asociación de Educación Médica Hondureña (AEMH). Laboratorio de Fisiopatología y Farmacología UNAH.

Nancy Danubia Zelaya Sorto

Universidad Nacional Autónoma de Honduras | Tegucigalpa | Honduras

<https://orcid.org/0009-0007-7665-4114>

ndzelaya@unah.edu

danubia.zelaya@yahoo.es

Doctor en medicina y Cirugía Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Residente de primer año Especialidad de Cirugía General UNAH.

Autores y Autoras

Luis José Ramírez Osorio, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Kelin Janeth Ávila Godoy, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Ada Fernanda Anduray Lozano, Wilson Ricardo Lanza Osorio, Milca Siloe Valladares Valeriano, Marco Antonio Leon Suarez, Anielka Sofía Mayes Anduray, Karla Virginia Jiménez Mendoza, Gerardo Henrique Romero Vargas, Génesis Fabiola Discua Cálix, Luis Carlos Rodriguez Pacheco, Eduardo Josué Hernández Hernández, Aaron Enrique Lainez Blen, Daniel Enrique Galvez Diaz, Valeria Sofia Bustillo Herrera, Anna Carolina Velásquez Mejía, Diana Gissell Carías Velásquez, Angeles Denisse Robles Ochoa, Linda Celeste Padilla Triminio, Jose Andres Giron Galindo, Daniel Oswaldo Andino Rodriguez, Enrique Espinal Soriano, Oliver Andrés Castellanos Ayala, Noldin Arnaldo Chinchilla Santos, Angela Miguel Navarro, Peggy Rebecca Hernández Miralda,

Olga Stefany Alemán Arguijo, Merlyn Enrique Lara Cartagena, Eliana Briyith Ruiz Padilla, Julio César Anariba Ulloa, Leny Vanessa Oliva Sánchez, David Alejandro Ordoñez Montano, Carlos Eduardo Solórzano Flores, Sindy Michelle Vásquez Pineda, Mónica Gisella Castro Banegas, Anthony Smelin Bautista Toro, Sara Gabriela Rivera Flores, Valeria Clarissa Bellorin Castejon, Daniel Arturo Hernandez Ayala, Josias Hiram Martinez Gomez, Natalia Isabel Muñoz Caballero, Josué David Sánchez Padilla, Rina Maritza Castillo Montoya, Alba Ruth Mairena Mejía, Héctor Alfredo Hernández Romero, Josué David Vasquez Terceiro, Jean Kenneth García Canales, Kristopher Joshuá Varela Barrientos, María José Flores Romero, Samantha Cristina Salomón Domínguez, Brescia Naomi Rivera Figueroa, Yissel Azucena Rodríguez Ramírez, Luis Fernando Mejía Castro, Eglá Maritza Herrera Ramos

Resumen

Este segundo volumen sobre fisiopatología y farmacología es una obra esencial que se sumerge en los intrincados procesos que gobiernan la enfermedad, desde sus fundamentos moleculares hasta sus manifestaciones clínicas, así como las intervenciones farmacológicas necesarias para influir en estos procesos. Este texto integra de manera holística ambas disciplinas, examinando cómo las perturbaciones en los sistemas biológicos conducen a la disfunción orgánica y al desarrollo de enfermedades. Además, explora detalladamente el papel de la farmacología en el tratamiento de estas condiciones, ofreciendo un enfoque práctico, enriqueciendo cada capítulo con actividades prácticas, buscando afianzar el conocimiento. Con un lenguaje claro y directo, este manual se convierte en una herramienta invaluable para estudiantes y profesionales de la salud, promoviendo una comprensión profunda y aplicable de la relación entre la patología y su tratamiento.

Palabras claves: Farmacología; Fisiología; Patología; Ciencias médicas.

Abstract

This second volume on pathophysiology and pharmacology is an essential work that delves into the intricate processes that govern disease, from its molecular underpinnings to its clinical manifestations, as well as the pharmacological interventions needed to influence these processes. This text holistically integrates both disciplines, examining how perturbations in biological systems lead to organ dysfunction and the development of disease. In addition, it explores in detail the role of pharmacology in the treatment of these conditions, offering a practical approach, enriching each chapter with practical activities, seeking to consolidate knowledge. With a clear and direct language, this manual becomes an invaluable tool for students and health professionals, promoting a deep and applicable understanding of the relationship between pathology and its treatment.

Keywords: Pharmacology; Physiology; Pathology; Medical sciences.

Resumo

Este segundo volume sobre fisiopatologia e farmacologia é uma obra essencial que investiga os intrincados processos que regem as doenças, desde seus fundamentos moleculares até suas manifestações clínicas, bem como as intervenções farmacológicas necessárias para influenciar esses processos. Esse texto integra holisticamente as duas disciplinas, examinando como as perturbações nos sistemas biológicos levam à disfunção dos órgãos e ao desenvolvimento de doenças. Além disso, ele explora em detalhes o papel da farmacologia no tratamento dessas condições, oferecendo uma abordagem prática, enriquecendo cada capítulo com atividades práticas, buscando reforçar o conhecimento. Com linguagem clara e direta, este manual é uma ferramenta inestimável para estudantes e profissionais da saúde, promovendo uma compreensão profunda e aplicável da relação entre a patologia e seu tratamento.

Palavras-chave: Farmacologia; Fisiologia; Patologia; Ciências médicas.

CONTENIDO

[Peer Review]	6
Sobre los editores y editoras	8
Autores y Autoras	9
Resumen	10
Abstract	10
Resumo	11

UNIDAD 1

Unidad El arte de la anamnesis y la exploración física 21

CAPÍTULO 1

Examen Neurológico

German Humberto Ramos Baca, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Ada Fernanda Anduray Lozano, Wilson Ricardo Lanza Osorio 23

CAPÍTULO 2

Síndrome de Motoneurona

Fernando Javier Caceres Carranza, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, German Humberto Ramos Baca, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Milca Siloe Valladares Valeriano

CAPÍTULO 3

Síndrome Convulsivo

Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Marco Antonio Leon Suarez

CAPÍTULO 4

Síndrome de Hipertensión Endocraneana

German Humberto Ramos Baca, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Ada Fernanda Anduray Lozano

UNIDAD 2

Trastornos del Sistema Endocrino 102

CAPÍTULO 5

Síndrome Metabólico

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, German Humberto Ramos Baca, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Génesis Fabiola Discua Cálix, Luis Carlos Rodriguez Pacheco

CAPÍTULO 6

Trastornos Tiroideos

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Eduardo Josué Hernández Hernández, Aaron Enrique Lainez Blen, Daniel Enrique Galvez Diaz, Valeria Sofia Bustillo Herrera

CAPÍTULO 7

Trastornos suprarrenales

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Anna Carolina Velásquez Mejía, Diana Gissell Carías Velásquez, Angeles Denisse Robles Ochoa, Linda Celeste Padilla Triminio, Jose Andres Giron Galindo.

CAPÍTULO 8

Diabetes Mellitus

Daniel Oswaldo Andino Rodriguez, Eduardo Josué Hernández Hernández, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Enrique Espinal Soriano, Oliver Andrés Castellanos Ayala, Noldin Arnaldo Chinchilla Santos, Angela Miguel Navarro, Peggy Rebecca Hernández Miralda, Olga Stefany Alemán Arguijo, Merlyn Enrique Lara Cartagena, Eliana Briyith Ruiz Padilla, Julio César Anariba Ulloa

UNIDAD 3

Trastornos Renales

187

CAPÍTULO 9

Lesión Renal Aguda e Enfermedad Renal Crónica

Luis José Ramírez Osorio, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, German Humberto Ramos Baca, Leny Vanessa Oliva Sánchez, David Alejandro Ordoñez Montano, Carlos Eduardo Solórzano Flores, Sindy Michelle Vásquez Pineda, Mónica Gisella Castro Banegas, Anthony Smelin Bautista Toro, Sara Gabriela Rivera Flores, Valeria Clarissa Bellorin Castejon

UNIDAD 4

Principales Síndromes Clínicos

217

CAPÍTULO 10

Choque, Deshidratación, Trastornos electrolíticos & Ácido-Base. Gases Arteriales

Génesis Saraí Henríquez Pérez, German Humberto Ramos Baca, Héctor Alfredo Hernández Romero, Daniel Arturo Hernandez Ayala, Josias Hiram Martinez Gomez, Natalia Isabel Muñoz Caballero, Josué David Sánchez Padilla, Rina Maritza Castillo Montoya, Alba Ruth Mairena Mejía

CAPÍTULO 11

Anemias & Hemograma - serie roja

Génesis Saraí Henríquez Pérez, Josué David Vasquez Tercero, Jean Kenneth García Canales

CAPÍTULO 12

SRIS, Sepsis y Antibióticos

Génesis Saraí Henríquez Pérez, Kristopher Joshuá Varela Barrientos, María José Flores Romero, Samantha Cristina Salomón Dominguez, Josué David Vasquez Tercero, Brescia Naomi Rivera Figueroa, Yissel Azucena Rodríguez Ramírez, Mónica Gisella Castro Banegas, Jean Kenneth García Canales, Luis Fernando Mejía Castro, Eglá Maritza Herrera Ramos

FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1-1 Defectos del campo visual asociados a lesiones de la vía óptica.	28
Figura 1-2 Función de los músculos extrínsecos del ojo.	30
Figura 1-3 Inervación sensitiva de la cabeza y el cuello.	31
Figura 1-4 Exploración de la rama coclear del nervio vestibulococlear.	32
Figura 1-5 Receptores cutáneos.	37
Figura 1-6 Dermatomas.	38

CAPÍTULO 2

Figura 2-1 Homúnculo motor.	48
Figura 2-2 Organización de la médula espinal.	49
Figura 2-3 Motoneuronas.	50
Figura 2-4 Huso muscular.	51
Figura 2-5 Reflejo miotáctico.	52
Figura 2-6 Vía piramidal.	53
Figura 2-7 Clonus.	56
Figura 2-8 Signo de Babinski.	57
Figura 2-9 Signo de navaja.	57
Figura 2-10 Médula espinal y cauda equina.	58

CAPÍTULO 3

Figura 3-1 Neurona y sinapsis.	68
Figura 3-2 Potencial de acción.	69
Figura 3-3 Epileptogénesis.	72
Figura 3-4 Clasificación operacional de las crisis.	73
Figura 3-5 Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivantes.	75

CAPÍTULO 4

Figura 4-1 Anatomía de los Ventrículos.	89
Figura 4-2 Reabsorción de LCR en las Vellosoidades Subaracnoideas.	90
Figura 4-3 Circulación del Líquido Cefalorraquídeo	90
Figura 4-4 Regulación del Flujo sanguíneo cerebral (FSC)	91
Figura 4-5 Barrera Hematoencefálica (BHE)	91
Figura 4-6 Teoría de Monro Kellie	92
Figura 4-7 Curva presión volumen intracranegal.	93
Figura 4-8 Herniaciones cerebrales.	95

CAPÍTULO 5

Figura 5-1 Regulación de la ingesta de alimentos	105
Figura 5-2 Metabolismo de las lipoproteínas.	106
Figura 5-3 Regulación hormonal de la ingesta de alimentos.	107
Figura 5-4 Inflamación del tejido adiposo.	108
Figura 5-5 Fisiopatología del síndrome metabólico.	109
Figura 5-6 Inflamación sistémica de bajo grado.	111

CAPÍTULO 6

Figura 6-1 Síntesis y Liberación de hormonas Tiroideas.	124
Figura 6-2 Regulación de la Función Tiroidea	125
Figura 6-3 Receptor de Hormona Tiroidea.	126
Figura 6-4 Fisiopatología de la Enfermedad de Graves.	129
Figura 6-6 Patogenia de la tiroiditis de Hashimoto.	132
Figura 6-7 Mecanismo de acción de Fármacos antitiroideos.	134

CAPÍTULO 7

Figura 7-1 Estructura de la Glándula Suprarrenal.	143
Figura 7-2 Síntesis y metabolismo de las hormonas esteroideas.	144
Figura 7-3 Regulación de las hormonas esteroideas por el Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal.	145
Figura 7-4 Regulación hormonal del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).	145
Figura 7-5 Procesamiento de la POM.	146
Figura 7-6 Fisiopatología de la Insuficiencia Suprarrenal.	147
Figura 7-7 Etiologías del Síndrome de Cushing en relación al Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal.	151
Figura 7-8 Fisiopatología del exceso de hormonas corticosuprarrenales.	152

CAPÍTULO 8

Figura 8-1 Islote de Langerhans.	162
Figura 8-2 Síntesis de insulina.	163
Figura 8-3 Mecanismo de secreción de insulina.	164
Figura 8-4 Translocación de GLUT-4.	164
Figura 8-5 Receptor de insulina.	165
Figura 8-6 Homeostasis de la glucosa.	166
Figura 8-7 Fisiopatología de la Cetoacidosis diabética (CD).	170
Figura 8-8 Fisiopatología del Estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH).	171
Figura 8-9 Análogos de insulina.	177
Figura 8-10 Sitios de inyección de insulina.	177
Figura 8-11 Regímenes de insulina.	178

CAPÍTULO 9

Figura 9-1 Anatomía macroscópica renal.	189
Figura 9-2 Corte coronal de riñón derecho.	189
Figura 9-3 Unidad morfológica renal, la nefrona.	189
Figura 9-4 Barrera de filtración glomerular.	190
Figura 9-5 Papel de las prostaglandinas Angiotensina II en la filtración glomerular.	191
Figura 9-6 Ultrafiltrado glomerular.	192
Figura 9-7 Función renal en la homeostasis de la presión arterial.	193
Figura 9-8 Equilibrio ácido-base a nivel del túbulos contorneados proximal.	194
Figura 9-9 Excreción urinaria de Nitrógeno Úreico y Creatinina.	194
Figura 9-10 Involucramiento renal sobre el Calcio.	195
Figura 9-11 Involucramiento renal en la eritropoyesis y excreción de productos finales de la hemólisis.	196
Figura 9-13. Complicaciones de la Insuficiencia Renal Crónica.	205
Figura 9-14 Patogenia, manifestaciones clínicas y laboratoriales del síndrome urémico.	208

CAPÍTULO 10

Figura 10-1 Distribución del agua corporal total.	220
Figura 10-2 Funciones del Agua en el Organismo.	221
Figura 10-3. Tipos de Choque, patogenia y complicaciones.	225

Figura 11-1 Componentes sanguíneos.	245
Figura 11-2 Hematopoyesis: serie blanca y roja.	245
Figura 11-3. Estructura microscópica de la hemoglobina en eritrocitos.	247
Figura 11-4 Metabolismo del hierro.	249
Figura 11-5 Tipo de Sangre según el sistema ABO.	258
Figura 11-6 Diferentes tipos de anemias según patrón fisiopatológico, morfológico o endocrinológico alterado.	260

CAPÍTULO 12

Figura 12-1 Estructura celular básica de una bacteria.	271
Figura 12-2 Organización de la pared celular de las bacterias gram positivas.	272
Figura 12-3 Organización de la pared celular de las bacterias gram negativas.	273
Figura 12-4 Infección bacteriana localizada.	275
Figura 12-5 Infección bacteriana sistémica.	276
Figura 12-6 Cultivo de bacterias y antibiograma.	279
Figura 12-7 Mecanismos de acción de las distintas familias de antibióticos y Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos.	280

TABLAS

CAPÍTULO 1

TABLA 1-1 ESCALA DE COMA DE GLASGOW	21
TABLA 1-2 PARES CRANEALES	24
TABLA 1-3 INERVACIÓN Y FUNCIÓN DE LOS MÚSCULOS EXTRÍNSECOS DEL OJO	26
TABLA 1-4 HIPOACUSIAS	29
TABLA 1-5 ESCALA DE FUERZA DE DANIELS	32
TABLA 1-6 ESCALA DE REFLEJOS	34
TABLA 1-7 REFLEJOS SUPERFICIALES	35

CAPÍTULO 2

TABLA 2-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA	54
--	----

CAPÍTULO 3

TABLA 3-1 ETIOLOGÍA DE CONVULSIONES SEGÚN GRUPO ETARIO	71
TABLA 3-2 EFECTOS ADVERSOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES	78
TABLA 3-3 MECANISMO DE ACCIÓN Y DIANA FARMACOLÓGICA DE ANTICONVULSIVANTES	79

CAPÍTULO 4

TABLA 4-1 MEDIDAS PARA DISMINUIR LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEA	96
--	----

CAPÍTULO 5

TABLA 5-1 SUSTANCIAS OREXÍGENAS Y ANOREXÍGENAS	102
TABLA 5-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICO	105
TABLA 5-3 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO	112

CAPÍTULO 6

TABLA 6-1 ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEOS	127
TABLA 6-2 CAUSAS DE TIROTOXICOSIS EN FUNCIÓN DE LA CAPTACIÓN DE RADIYODO	128
TABLA 6-3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	133
TABLA 6-4 TRATAMIENTO DE TRASTORNOS TIROIDEOS	135

CAPÍTULO 7

TABLA 7-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON	147
TABLA 7-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON	148
TABLA 7-3 PREPARADOS COSTICOIDES TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL	149

TABLA 7-4 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME DE CUSHING	150
TABLA 7-4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS SÍNDROME DE CUSHING	153
CAPÍTULO 8	
TABLA 8-1 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA	163
TABLA 8-2 REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE MACROMOLÉCULAS POR INSULINA Y GLUCAGÓN	165
TABLA 8-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS	168
TABLA 8-4 COMPLICACIONES MATERNAZAS Y FETALES DE LA DM GESTACIONAL	169
TABLA 8-5 MANIFESTACIONES DE HIPOGLICEMIA	169
TABLA 8-6 COMPLICACIONES CRONICAS EN LA DIABETES	172
TABLA 8-7 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN ADULTOS	173
TABLA 8-8 ANTIABÉTICOS ORALES.	176
CAPÍTULO 9	
TABLA 9-1: CAUSAS DE LRA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ANATÓMICA	187
TABLA 9-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LRA A TRAVÉS DE ÍNDICES URINARIOS	198
TABLA 9-3 CRITERIOS DE ESTADIOS DE LRA	199
TABLA 9-4 PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA E HIPERTENSIVA	204
TABLA 9-5 CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA HIPERTENSIÓN GLOMERULAR QUE CONLLEVAN A GLOMÉRULO-ESCLEROSIS	204
TABLA 9-6 CLASIFICACIÓN DE KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOME (KDIGO) DE NEFROPATÍA CRÓNICA (CKD).	206
TABLA 9-7 DIFERENCIAS ENTRE HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL	210
CAPÍTULO 10	
TABLA 10-1 HOMEOSTASIS ENTRE LOS INGRESOS Y PÉRDIDAS DE AGUA DIARIOS EN UNA PERSONA PROMEDIO DE 60 KG (ML/DÍA)	219
TABLA 10-1 ETAPAS DE MADURACIÓN DE LA ERYTROPOYESIS	246
TABLA 10-2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ANEMIAS	252
TABLA 10-3 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA	255
TABLA 10-4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA	257
TABLA 10-5 PRINCIPALES FÁRMACOS QUE CAUSAN AAA	261
TABLA 10-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN ANEMIA APLÁSICA	262
TABLA 10-7 CRITERIOS DE ANEMIA SEGÚN VALORES DE HGB DE ACUERDO A LA EDAD Y SEXO	262
TABLA 10-8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DE LA ANEMIA	262
CAPÍTULO 12	
TABLA 12-1. CLASIFICACIÓN Y SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA A LAS CEFALOSPORINAS	281
TABLA 12-2 ESPECTRO DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS DIVERSOS ANTIBIÓTICOS	285

Manual esencial de fisiopatología y farmacología
Tomo II

UNIDAD

1

Trastornos del Sistema Nervioso

CONTENIDO

- Capítulo 1: Examen Neurológico
- Capítulo 2: Síndrome de Motoneurona
- Capítulo 3: Síndrome Convulsivo
- Capítulo 4: Síndrome de Hipertensión Endocraneana

OBJETIVOS:

- Conocer las características y elementos del examen neurológico.
- Realizar correctamente un examen neurológico, e inferir con él, alteraciones en el sistema nervioso.
- Comprender la fisiopatología y farmacología de los principales síndromes del sistema nervioso.

Examen Neurológico

German Humberto Ramos Baca, Luis José Ramírez Osorio,
Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Ada Fernanda Anduray Lozano, Wilson Ricardo Lanza Osorio

Resumen

La exploración neurológica es la herramienta clínica más importante para la detección y diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso. La integración de los datos clínicos obtenidos mediante la exploración neurológica, junto con los conocimientos de anatomía y fisiología, favorece la correcta interpretación de patologías del sistema nervioso. Resulta indispensable realizar de manera sencilla la enseñanza de las distintas disciplinas neurocientíficas al estudiante de medicina. Por lo tanto, el objetivo primordial de este capítulo es crear un esquema sistematizado para la realización del examen físico neurológico básico, que le permita al estudiante identificar eficazmente la integridad del sistema nervioso y alteraciones que requieran la instauración de un tratamiento adecuado o la referencia oportuna. Para optimizar su entendimiento y ejecución, la exploración neurológica cuenta con una serie de apartados: examen mental (consciencia y funciones corticales superiores), pares craneales, motilidad, coordinación, sensibilidad, signos meníngeos y reflejos patológicos.

Palabras clave:

Examen neurológico; Neurología; Neurociencias.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Conocer las características y apartados de un examen neurológico básico.
- Detallar la estructura y funcionalidad de los pares craneales, así como la fisiopatología de las lesiones comunes.
- Distinguir las técnicas de exploración para un examen físico neurológico normal.
- Analizar sistemáticamente al paciente para determinar la ubicación de las alteraciones.

CÓMO CITAR

Ramos Baca, G. H., Ramírez Osorio, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Suazo Barahona, R. D., Anduray Lozano, A. F., y Lanza Osorio, W. R. (2024). Examen Neurológico. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 23-44). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c294>

INTRODUCCIÓN

La exploración neurológica es, junto con la anamnesis, la base del diagnóstico de las patologías del sistema nervioso.¹ Su realización acuciosa permitirá establecer un correcto diagnóstico sindromático, topográfico y etiológico, además de una estrategia terapéutica eficaz.²

El examen neurológico es sin lugar a duda la herramienta diagnóstica más importante en las neurociencias clínicas. De manera que no existe un estudio o escala que pueda sustituirle.

¡RECUERDA!

El examen neurológico, como cualquier técnica exploratoria en medicina, siempre debe estar precedido y guiado por un exhaustivo interrogatorio que incluya la semiología de los síntomas neurológicos.³

Los propósitos que persigue la exploración neurológica son los siguientes:³

- » Establecer la existencia de una lesión o alteración funcional en el sistema nervioso central o periférico.³
- » Señalar la ubicación topográfica de la lesión (a nivel del tallo o corteza cerebral, medular o en nervio periférico).³
- » Determinar la etiología de la lesión (hemorragia, infarto, tumor, absceso).³

EXAMEN NEUROLÓGICO

La exploración del examen físico **inicia desde el primer contacto con el paciente**, es importante estar atento una vez se inicia la atención médica.

EXAMEN NEUROLÓGICO

I. Examen Mental

Estado de Consciencia
Funciones Corticales Superiores

II. Pares Craneales

III. Motilidad

Trofismo Muscular
Tono Muscular
Fuerza Muscular
Reflejos
Signos Frontales

IV. Coordinación

V. Sensibilidad

Superficial
Profunda

VI. Exploración neurológica especial (signos meníngeos)

I. Examen mental

Toda exploración neurológica debe comenzar con la identificación del estado de conciencia y las funciones corticales superiores.³

La **conciencia** es un proceso fisiológico en el cual un individuo mantiene un estado de alerta, con conocimiento de sí mismo y de su entorno. Esto es logrado a través de la integridad de la corteza cerebral y el sistema reticular activador ascendente (SRAA).⁹

Exploración: Las alteraciones de la conciencia se evalúan de forma cuantitativa y/o cualitativa. La primera se realiza a través de la escala del coma de Glasgow, donde se valora la respuesta verbal, ocular y motora del paciente. La escala se valora con un puntaje máximo de 15 y mínimo de 3 (ver tabla 1-1).

TABLA 1-1 ESCALA DE COMA DE GLASGOW

PÁRAMETRO	DESCRIPCIÓN	VALOR
RESPUESTA OCULAR	Espontánea	4
	A una orden verbal	3
	Al dolor	2
	No responde	1
RESPUESTA VERBAL	Orientado y conversando	5
	Desorientado y hablando	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	No responde	1

TABLA 1-1 ESCALA DE COMA DE GLASGOW		
PÁRAMETRO	DESCRIPCIÓN	VALOR
RESPUESTA MOTORA	Obedece una orden verbal	6
	Localiza el dolor	5
	Retira y flexiona ante el dolor	4
	Flexión anormal	3
	Extensión	2
	No responde	1

Para evaluar la forma cualitativa se toman en cuenta 5 estados.⁴

Alerta: el paciente tiene los ojos abiertos, interactúa y responde adecuadamente a los estímulos verbales.⁴

Confusión (Obnubilación): el paciente tiene los ojos abiertos e interactúa, pero la capacidad de atención está disminuida, por lo que responde inadecuadamente a las preguntas que se le realizan.³

Somnolencia o letargo: el paciente tiende a quedarse dormido si no es estimulado de alguna manera, generalmente es suficiente el estímulo verbal o táctil.⁴

Estupor: el paciente tiene los ojos cerrados y solo responde a estímulos muy intensos o doloroso.⁴

Coma: no existe respuesta a ningún tipo de estímulo.⁴

¿SABÍAS QUE...

La hipersomnia, narcolepsia, mutismo aquinético, estado vegetativo, afasia completa y hasta hipotermia, son diagnósticos diferenciales del coma.

Funciones corticales superiores

Se denominan así por tres aspectos:

1. Son exclusivas del hombre y no pueden ser descritas en los demás animales.
2. Son producto del aprendizaje en la vida individual.

3. Son indispensables para otros procesos de aprendizaje.⁵

Para evaluar este apartado se toman en cuenta los siguientes ítems:

a. Orientación: la evaluación considera, la orientación autopsíquica donde el paciente identifica aspectos de su persona y la orientación alopsíquica basada en identificarse en un lugar y tiempo.^{3,6}

Exploración: se le pide al paciente que diga su nombre completo, lugar donde se encuentra y la fecha actual.

b. Lenguaje: se debe evaluar el lenguaje de comprensión y el lenguaje de elocución.

La comprensión del lenguaje se realiza al decodificar el mensaje que se recibe, y la elocución implica organizar el propio lenguaje al emitir un mensaje.

Las alteraciones en la comprensión afectan por igual la recepción y la producción del mensaje. Estas se denominan “afasias sensoriales” o “afasia de Wernicke”.^{6,4}

En las alteraciones de la elocución el paciente comprende todo lo que se le dice, pero falla en la producción del lenguaje hablado. Se puede establecer la profundidad del trastorno según la deficiencia. La imposibilidad de emitir vocalizaciones o articular de manera correcta las palabras, se denomina **disartria**; las formas intermedias son fonemas, palabras defectuosas o elocución lantificada; mientras que la limitación más grave en la expresión del lenguaje hablado, se denomina “afasia de Broca” o anártricos.^{6,4}

Exploración: Se realizan preguntas al paciente para valorar la comprensión del lenguaje y la calidad de la respuesta.

c. Memoria: se denomina así a la facultad del cerebro para registrar las experiencias nuevas y recordar las pasadas. Se distinguen tres tipos:^{4,5,6}

- Inmediata: 30-60 minutos
- Reciente o mediata: minutos-horas
- Remota: años

Exploración: Se recita una serie de dígitos lentamente y al cabo de un minuto se pide al

paciente que los recuerde. Lo normal es recordar 5 o más dígitos. También se dicen cinco palabras no vinculables y al cabo de 5 o 10 minutos se pide que las repita. Se puede solicitar un relato de actividades que cumplió el día anterior o más antiguo.

Las alteraciones de la memoria más frecuentes son la amnesia, paramnesia, amnesias selectivas.^{6,4,5}

¿SABÍAS QUE...

Dependiendo del tipo de memoria alterada, se podrá identificar la posible área anatómica comprometida:

- Memoria inmediata: lesión de lóbulos prefrontales
- Memoria mediata o reciente: lesión posible en hipocampo, la corteza entorrinal, fórnix y cuerpos mamilares
- Memoria remota: lesión posible en el hipocampo y en el lóbulo temporal inferolateral.^{6,4,5}

d. Cálculo: la incapacidad de realizar cálculos se conoce como acalculia, esta es dependiente de la escolaridad.⁴

Exploración: se pide al paciente que a 100 reste 7 de manera consecutiva en 5 ocasiones.

e. Praxia: es la capacidad de ejecutar movimientos aprendidos, simples o complejos, en respuesta a estímulos apropiados visuales o verbales.⁴

f. Gnosia: son las percepciones de las características de los objetos. Se dividen en olfatorias, visuales, gustativas, acústicas, vestibulares, somestésicas.

Exploración: con los ojos cerrados, se ofrece al paciente, por separado, objetos comunes como una naranja, un durazno, unas llaves, entre otros; primero se solicita que reconozca el olor, el sabor, el sonido, la forma, el tamaño, la textura y el peso.

Luego, se le indica al paciente que abra los ojos e identifique la forma, los colores, el tamaño y la textura del objeto. Po último, se le solicita que diga el nombre del objeto.

Para explorar las gnosias vestibulares, se indica al paciente que se siente en un banco giratorio y que cierre los ojos; se gira a la derecha y a la izquierda, luego se le debe detener; en cada caso se le pregunta “¿Qué estoy haciendo?” y valorar sus respuestas.^{4p}

¡RECUERDA!

El examen físico neurológico debe ser visto como una evaluación integral, que comienza desde el primer contacto con el paciente. Por tanto, muchas de las técnicas exploratorias a utilizar son las mismas que sirvieron durante el interrogatorio, el examen físico o apartados previos de la exploración neurológica.

III. Exploración de los pares craneales

La exploración de los nervios craneales depende la función que éstos realizan, ya sea sensitiva, motora o mixta (ver tabla 1-2); tenerlo en cuenta es importante para evitar omisiones durante el examen.

• Nervio olfatorio (I)

Las neuronas sensoriales ubicadas en la mucosa superior de la cavidad nasal, por encima del cornete superior, dan origen a los nervios olfatorios. Estas células receptoras son neuronas bipolares que reaccionan a estímulos olorosos a través de cilios y prolongaciones, estos se continúan como fibras nerviosas amielínicas que atraviesan la lámina cribosa del etmoides para unirse en el bulbo olfatorio.

El tracto olfatorio es una prolongación del bulbo, este tracto recibe fibras contralaterales para formar una integración; se dirige a las áreas olfatorias de la corteza cerebral (corteza olfatoria primaria y secundaria) que interactúan entre sí para lograr la sensación olfatoria.^{8,9}

TABLA 1-2 PARES CRANEALES

NERVIO CRANEO	TIPO DE FUNCION
I PC (Olfatorio)	Sensitivo
II PC (Óptico)	Sensitivo
III PC (Motor ocular común)	Motor
IV PC (Patético)	Motor
V (Trigémino)	Mixto
VI (Motor ocular externo)	Motor
VII (Facial)	Mixto

TABLA 1-2 PARES CRANEALES	
NERVIO CRANEO	TIPO DE FUNCIÓN
VIII (Auditivo)	Sensitivo
IX (Glosofaríngeo)	Mixto
X (Neumogástrico)	Mixto
XI (Espinal)	Motor
XII (Hipogloso)	Motor

Exploración: se pide al paciente que cierre los ojos y se tape una fosa nasal con un dedo, se debe colocar una sustancia cerca de la narina, no tapado para que el paciente reconozca el olor al inhalarlo profundamente 3 o 4 veces, el mismo procedimiento se realiza con la otra fosa nasal. Debe usarse sustancias conocidas y no irritantes, como café, tabaco, esencia de vainilla y chocolate. El paciente debe contestar si huele, si es agradable o desagradable, y cuál es el olor que identifica.^{9,10}

¿SABÍAS QUE...

- » La corteza olfatoria primaria está formada por el área prepiriforme y periamigdalina (Área 27 y 34 de Brodmann).
- » La corteza olfatoria secundaria está compuesta por el área entorinal (Área 28 de Brodmann).

En la mayoría de los casos, los trastornos olfatorios son provocados por patologías o problemas nasosinusales y no de origen central, por tanto, la mayoría cursan con alteraciones del gusto. En caso de que el paciente refiera una alteración, es importante considerar sus antecedentes e identificar factores que se encuentren asociados a ella (tabaquismo, infección reciente de vías respiratorias altas, exposición a sustancias tóxicas o ilícitas, etc.).^{8,9}

Las alteraciones que se pueden encontrar son, la anosmia o ausencia de olfacción, hiposmia o reducción de la olfacción, parosmia o percepción equivocada de olores, cacosmia o percepción de olores desagradables, alucinaciones olfatorias o percepción de olores sin estímulos reales y la hiperosmia o aumento de la olfacción.

• Nervio óptico (II)

El nervio óptico es un par craneal sensitivo que se forma en la capa ganglionar de la retina; está compuesto por fibras nerviosas temporales y nasales, que discurren a través de la papila óptica. Al salir por el canal óptico, envía sus fibras mielinizadas al interior de la cavidad craneal, en donde las fibras provenientes de la mitad nasal de la retina se decusan en la línea media para formar el quiasma óptico y se dirigen al tracto óptico opuesto. Las fibras de la mitad temporal de la retina pasan al tracto óptico homolateral sin decusarse.^{8,9,10}

Los tractos ópticos discurren posterolaterales al pedúnculo cerebral. La mayor parte de las fibras terminan en el cuerpo geniculado lateral. Las fibras que abandonan el cuerpo geniculado forman la radiación óptica, la que se redirigen a la corteza visual primaria (área 17) y área de asociación visual (áreas 18 y 19) encargadas del reconocimiento de objetos y percepción a colores. Las demás fibras del tracto óptico alcanzan el núcleo pretectal y el colículo superior donde se relacionan con los reflejos fotomotores.^{8,9}

Las fibras nasales de ambas retinas perciben el campo visual temporal, y viceversa, las fibras temporales perciben el campo visual nasal.

En la visión binocular, el campo de visión derecho se proyecta sobre la mitad nasal del ojo derecho y la mitad temporal del ojo izquierdo. El campo de visión izquierdo se proyectará en la mitad nasal del ojo izquierdo y en la mitad temporal del ojo derecho.

Los campos visuales superiores se perciben en la parte inferior del surco calcarino y los campos inferiores en la superior.^{8,10}

Exploración: su evaluación comprende cinco pasos que deben realizarse en orden:

1. Agudeza visual lejana y cerca

La agudeza visual es una medida objetiva de la capacidad para discriminar objetos a distancia, requiere una correcta focalización de la imagen, que a su vez depende de la capacidad de refracción del cristalino, de su curvatura y acomodación. Esta capacidad permite fijar y enfocar objetos sobre la retina a una distancia igual o menor a 6 metros; al estar conservada se le denomina emétreope.^{8,9}

Para evaluar la agudeza visual lejana, se utiliza la tabla de Snellen, que consiste en una serie de letras de tamaño decreciente colocadas a una distancia de seis metros (20 pies); el paciente debe leer cada línea con un ojo cerrado para evaluarlos de forma individual desde la primera línea hasta que no sea capaz de distinguir más detalles.

En caso de no contar con este instrumento, el médico puede realizar una evaluación “gruesa” mostrándole al paciente su mano a distintas distancias y pidiéndole que cuente el número de dedos que distingue.

Para la agudeza visual cercana, se utiliza la tabla de Jaeger, que muestra una serie de texto en tamaño decreciente, o la carta de Rosenbaum, que muestra letras y números colocados a 30 cm de distancia y se identifica el menor nivel al cual se puede leer correctamente. Si no se tiene este instrumento, también puede ser de utilidad pedirle al paciente que lea cualquier otro texto.¹¹

2. Visión cromática (a colores)

La forma más sencilla de evaluarla es mostrarle al paciente objetos de colores primarios (azul, amarillo, rojo y verde), evaluando cada ojo por separado, es decir, ocluyendo el ojo contralateral. Primero se le pregunta si distingue el color y después se le pide que lo nombre.

Una alternativa es realizar la prueba de Ishihara, que consiste en mostrarle una serie de láminas donde aparecen círculos llenos con múltiples puntos de diferentes colores, cada lámina está especialmente diseñada para que una persona con visión cromática normal pueda identificar el texto dibujado en su interior, normalmente un número. Las alteraciones de esta visión se denominan discromatopsias.¹¹

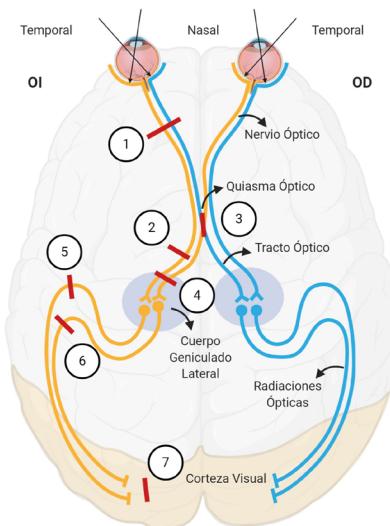
3. Campos visuales

La prueba clínica más sencilla para evaluarlos es la campimetría por confrontación, en la que el evaluador compara sus campos visuales (asumiendo que su visión periférica es normal) con los del paciente.

Se colocan frente a frente, sentados, a una distancia de 1 metro, ambos cubren un ojo de manera contralateral y deberán mantenerse mirando fijamente el ojo descubierto del otro. El evaluador desplaza su dedo índice a lo largo de los ejes superior, inferior, temporal y nasal del campo visual, a la misma distancia de ambos y el paciente deberá indicar cuando vea o deje de ver el dedo.

Esta técnica detecta defectos importantes del campo visual, como las hemianopsias y cuadrantanopsias (ver figura 1-1).¹¹

VÍA VISUAL



1		Anopsia de Ojo Izquierdo (OI)
2		Hemianopsia nasal izquierda
3		Hemianopsia heterónima bitemporal
4		Hemianopsia homónima derecha
5		Cuadrantanopsia homónima superior derecha
6		Cuadrantanopsia homónima inferior derecha
7		Hemianopsia homónima derecha con respeto macular

Figura 1-1 Defectos del campo visual asociados a lesiones de la vía óptica.

La lesión del nervio óptico causa anopsia del lado afectado. Las lesiones de las fibras temporales ocasionan hemianopsia nasal, ya que las retinas temporales recogen información del campo visual nasal, y la información del campo visual temporal captada por la retina nasal. La hemianopsia heterónima bitemporal puede ser consecuencia de tumores de la glándula hipofisaria. Las lesiones vasculares o neoplásicas del tracto óptico conducen a hemianopsia homónima del lado contralateral, en este caso, la lesión es el tracto óptico derecho, pero se manifiesta como hemianopsia izquierda. La cuadranopsia homónima superior derecha se debe a compromiso de las fibras inferiores en la radiación óptica. La cuadranopsia homónima inferior derecha se debe a compromiso de las fibras superiores en la radiación óptica. Las lesiones de la corteza visual dan lugar a ceguera cortical, en algunas ocasiones puede estar acompañada de anosognosia o síndrome de Anton, en donde la persona no reconoce el déficit visual e intenta actuar o moverse con normalidad. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender.

4. Oftalmoscopia directa o fondo de ojo

Para realizar este examen es indispensable que la habitación se oscurezca, favoreciendo la dilatación pupilar y facilitando la exploración; adicionalmente se le indica al paciente que mire hacia un punto fijo y distante.

Se sostiene el oftalmoscopio con la mano ipsilateral al lado que se está explorando, colocando el dedo índice en el disco de las dioptrías, se puede elevar el párpado del paciente con la otra mano. Se hace incidir el rayo de luz en el ojo a explorar a una distancia de 30-35 cm en dirección nasal. Una vez identificado el reflejo rojo, se acerca el oftalmoscopio lentamente hasta que se obtenga una imagen, teniendo precaución para no incomodar al paciente.

Se observará la retina, se siguen los vasos hacia la retina nasal hasta encontrar el disco óptico. A continuación, se examinan los vasos hacia la periferia en cada una de las cuatro direcciones. Al final, se pide al evaluado que mire directamente a la luz, con el objetivo de inspeccionar la mácula.¹¹

5. Reflejos oculares

Al estimular las pupilas con luz, estas se contraen. Cuando se contrae la pupila iluminada se le denomina reflejo fotomotor directo, y cuando a su vez se contrae la pupila contralateral no iluminada, se denomina reflejo fotomotor consensual. Estos impulsos aferentes viajan por el nervio óptico, haciendo sinapsis con los núcleos pretectales, y estos con el núcleo parasimpático de Edinger-Westphal del III par craneal de ambos lados, quien a través de los nervios ciliares cortos alcanzan el músculo constrictor de la pupila. Esta es la razón de que ambas pupilas se contraigan como reflejo consensual.^{9,10}

El **reflejo de acomodación** se da cuando el individuo acerca o aleja su vista de un objeto. En caso de acercamiento, la contracción de los músculos rectos mediales permite la convergencia de los ejes oculares, a su vez el cristalino aumenta su grosor logrando mayor poder de refracción por la contracción ciliar.^{9,10}

• Nervios oculomotores (III, IV y VI)

El nervio motor ocular común o III par craneal, nace en el núcleo oculomotor principal y en el

núcleo parasimpático accesorio o núcleo de Edinger-Westphal.^{8,9} Este inerva los músculos recto inferior, recto superior, recto medial, oblicuo inferior y elevador del párpado (ver tabla 1-3).

TABLA 1-3 INERVACIÓN Y FUNCIÓN DE LOS MÚSCULOS EXTRÍNSECOS DEL OJO

INERVACIÓN	MÚSCULO	FUNCIÓN
N. Motor ocular común (III)	Elevador del párpado superior	Eleva el párpado superior.
	Oblicuo inferior	Abduce, eleva, y rota lateralmente el globo ocular.
	Recto superior	Eleva, abduce y rota lateralmente el globo ocular.
	Recto inferior	Desciende, abduce y rota lateralmente el globo ocular.
	Recto medial	Abduce el globo ocular.
N. Troclear (IV)	Oblicuo superior	Abduce, desciende y rota medialmente el globo ocular.
N. Abducens (VI)	Recto lateral	Abduce el globo ocular.

Las ramas posganglionares parasimpáticas inervan el músculo constrictor de la pupila y el músculo ciliar.⁹

El IV par craneal o nervio patético, se ubica a nivel del colículo superior e inerva el músculo oblicuo superior. Este gira el ojo hacia abajo y hacia fuera.^{8,9}

El núcleo del VI par o motor ocular externo se encuentra en la protuberancia, en la parte lateral de la eminencia medial, lo circundan las fibras del nervio facial. Inerva el músculo recto externo, su función es llevar el ojo hacia afuera (abducción).⁹

Exploración: el III, IV, VI par craneal se evalúan a la vez, pues su función en conjunto es la motricidad ocular. Se debe tener en cuenta las funciones de acomodación y reflejos por el III par, como la movilidad simétrica de ambos ojos.¹¹

A. Motilidad extrínseca del ojo

Durante esta exploración, el médico debe mirar continuamente los movimientos oculares del paciente para evaluar si son conjugados y simétricos.¹¹

Inspeccionar la amplitud y simetría de la hendidura palpebral. La paresia completa del III par craneal produce caída del párpado o ptosis palpebral.¹¹

Inspeccionar la mirada conjugada, también que ambos globos oculares se encuentran simétricos y en posición central cuando se encuentran en reposo.

Para explorar los movimientos oculares, se pide al paciente que siga con la vista un objeto o dedo del

explorador, el cual debe moverse en las direcciones de la mirada, como se muestra en la figura 1-2.

Se debe explorar el diámetro de las pupilas, la forma (circular), contorno (regular), situación (central), tamaño (2-5 mm) y simetría (iguales en tamaño o isocoria, asimetría en el diámetro o anisocoria).¹¹

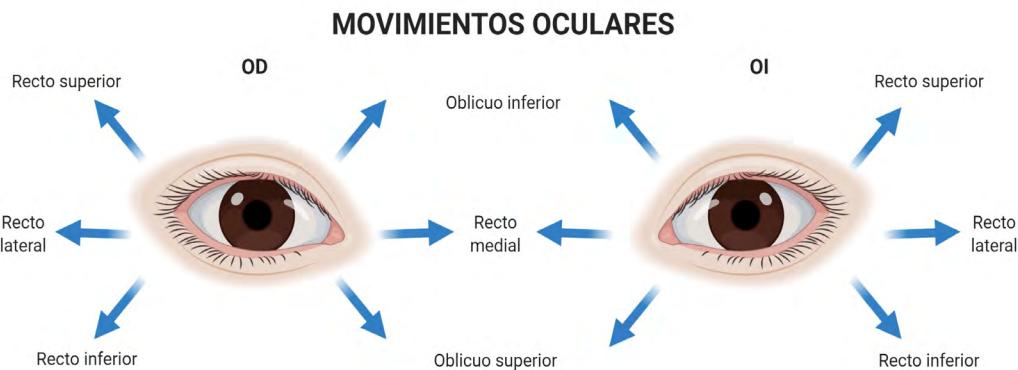


Figura 1-2 Función de los músculos extrínsecos del ojo.

Una causa significativa de desviación de los ojos es la paresia o plejía de un músculo extraocular. La parálisis de estos músculos se diagnostica mediante la exploración de las seis posiciones diagnósticas de la mirada. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender.

Nervio trigémino (V)

Este nervio proporciona la mayor parte de la sensibilidad de la cabeza y la actividad motora de los músculos de la masticación.

Consta de tres núcleos, el núcleo sensitivo principal ubicado en la parte posterior del puente, el núcleo mesencefálico que se encuentra por encima del núcleo sensitivo y el núcleo motor, ubicado en el puente.^{8,9}

La raíz sensitiva del nervio trigémino recibe las aferencias de dolor, tacto, temperatura y presión de la cara.^{8,9} La raíz motora inerva los músculos de la masticación, el tensor del tímpano, del velo del paladar, el milohioideo y vientre anterior del digástrico.^{9,10}

El nervio trigémino abandona la cavidad craneal como una fina raíz motora y una gruesa raíz sensitiva, que tras formar el ganglio de Gasser, origina los nervios oftálmico, maxilar y mandibular. Este último nervio lleva un componente sensitivo y motor, a excepción de los otros que son puramente sensitivos (ver figura 1-3).⁵

Exploración:

A. Función motora

Palpe los músculos temporales y compruebe su contracción pidiendo al paciente que mastique.

Luego se palpan los maseteros por delante y por debajo de la articulación temporomandibular, se comprueba su contracción pidiendo al paciente que cierre la mandíbula. Se solicita al paciente mueva la mandíbula en sentido lateral.

Con la boca entreabierta, el pulgar apoya-do sobre el mentón y el índice por debajo, se percute sobre el pulgar del examinador. La respuesta es el cierre de la boca por contracción de los músculos maseteros, llamado reflejo maseterino.¹¹

B. Función sensitiva

Se explora a nivel facial el tacto, la sensibilidad dolorosa y la térmica. Usando una mecha de algodón o un alfiler, evaluando las diferentes áreas del nervio, la frente, las mejillas y la mandíbula.¹¹

La rama oftálmica del V par recoge la sensibilidad de la superficie del ojo y se evalúa examinando el reflejo corneal. Se solicita al paciente que mire en dirección contraria al ojo a explorar, con suavidad se dirige un algodón hacia la córnea, acción que provocará el cierre del párpado.¹¹

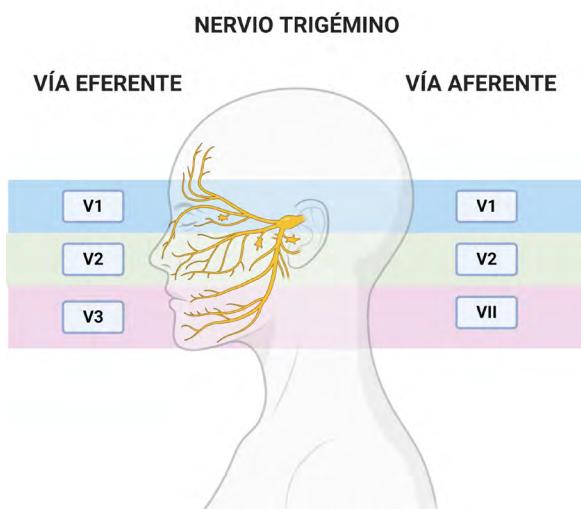


Figura 1-3 Inervación sensitiva de la cabeza y el cuello.

Las sensaciones de dolor, temperatura, tacto y presión de la piel de la cara y las membranas mucosas son recogidas por el nervio trigémino a través de sus tres divisiones oftálmica (V1), maxilar (V2) y mandibular (V3).

• Nervio facial (VII)

Este par craneal tiene funciones motoras, neurovegetativas, sensoriales y sensitivas.⁹

Las fibras motoras inervan los músculos de la mimética facial, del cuello y del vientre posterior del digástrico. Las fibras neurovegetativas estimulan la secreción de las glándulas lagrimales, la mucosa nasal, rinofaringe, el paladar y las glándulas submaxilar y sublingual. Las fibras sensoriales inervan los dos tercios anteriores de la lengua. Y las fibras sensitivas proporcionan sensibilidad al dorso de la oreja y al conducto auditivo externo.⁹

MNEMOTECNIA

Ramas del nervio facial: "Tengo Cien Burros Mansos sin Cerebro". Temporal, Cigomática, Bucal, Mandibular, Cervical.

Exploración

A. Función motora

Observar la simetría facial, sobre todo en la frente, surcos nasolabiales y comisura labial. Pedir al paciente que eleve los párpados y que cierre fuertemente los ojos (músculo orbicular de los párpados).¹¹

Solicitar que sonría o enseñe los dientes, retrayendo los ángulos bucales. Pedir que hinche los carrillos evitando que salga aire por la boca.¹¹

¡RECUERDA!

La exploración del reflejo corneal es imprescindible en un paciente en estado de coma, debido a que evalúa la integridad del tronco cerebral.

B. Función refleja

Realizar la búsqueda de reflejos de parpadeo (amenaza), corneal y orbicular de los ojos o nasopalpebral, percutiendo con un martillo o con los dedos sobre el borde del arco superciliar.¹¹

C. Función sensorial

Determinar el gusto en los dos tercios anteriores de la lengua aplicando sustancias saladas, dulces o ácidas. El paciente debe mantener cerrada la nariz durante la exploración.¹¹

• Nervio vestibulococlear o estatoacústico (VIII)

Posee dos ramas, la coclear, relacionada con la audición y la vestibular, relacionada con el equilibrio y la orientación espacial.

A. Función auditiva

Los estímulos sonoros son conducidos gracias al conducto auditivo externo permeable y la membrana timpánica hacia el laberinto, que posee una porción ósea y la otra membranosa.

En el conducto coclear se encuentran dos estructuras importantes; el órgano de Corti que es receptor del estímulo mecánico el cual transforma en un estímulo nervioso, y el ganglio espiral que es la primera neurona de la vía auditiva. El nervio coclear se une al vestibular para penetrar en el conducto auditivo interno, la rama coclear hace integración en el cuerpo geniculado interno para proyectarse a la corteza auditiva primaria (Área 41) y a la corteza auditiva asociativa (Área 42).⁹

Exploración: puede explorarse la audición susurrando palabras a cada oído del paciente y pidiéndole que las repita, también frotando el pulgar y el índice del explorador, o valiéndose del sonido del tic tac de un reloj a unos 5 cm de cada pabellón auricular y preguntando al paciente si oye el sonido. En el caso de encontrarse hipoacusia o sordera, se deben realizar las siguientes pruebas:¹¹

Prueba de Weber: se hace vibrar un diapasón de 512 Hz situado en el vértice del cráneo. Preguntar si el sonido se percibe igual en ambos oídos o mejor en alguno de ellos y en ese caso, hacia qué oído. En el paciente sano, la conducción por la vía ósea es igual en ambos lados, no hay lateralización. En caso de que se lateralice hacia el lado sano, sugiere una hipoacusia neurosensorial; mientras, si lateraliza hacia el lado enfermo, sugiere una hipoacusia de conducción (ver figura 1-4A).¹¹

Prueba de Rinne: se realiza haciendo vibrar el diapasón y situándolo en la apófisis mastoides del oído a explorar, luego se pide al paciente que avise inmediatamente cuando deje de percibir el sonido, inmediatamente se coloca el diapasón frente al conducto auditivo externo y preguntar si escucha el sonido de la vibración. En condiciones normales se volverá a percibir el sonido. Un Rinne negativo se da cuando la conducción por la vía ósea es mayor que por la vía aérea, e indica una hipoacusia de conducción (ver figura 1-4B).¹¹

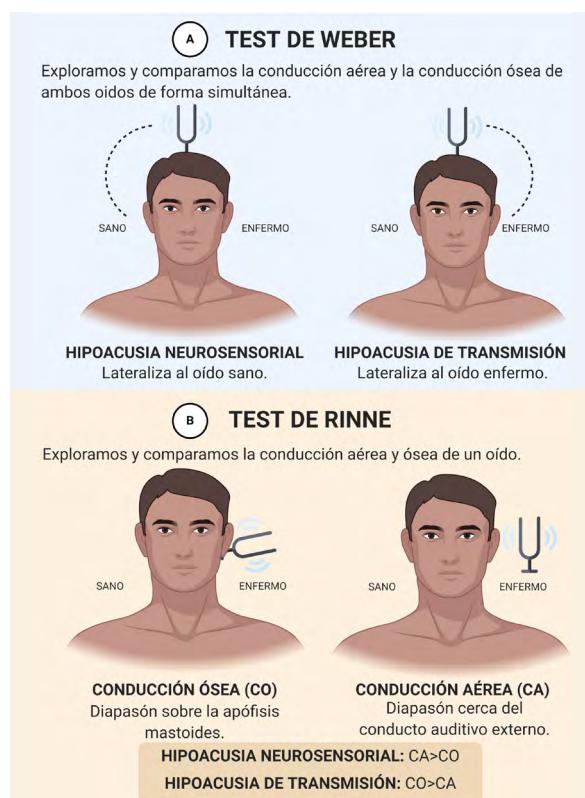


Figura 1-4 Exploración de la rama coclear del nervio vestibulococlear.

La pérdida de la audición puede deberse a defectos en la conducción hacia el oído medio, lesión de las células del órgano de Corti, de la vía auditiva o de la corteza del lóbulo temporal. **A:** La prueba de Weber nos permite inferir si hay o no hipoacusia, pero no nos indica si es de conducción o neurosensorial ni de qué oído es, en cambio, **B:** la prueba de Rinne nos aclara si la hipoacusia es de conducción o si es neurosensorial, según sean los hallazgos en la conducción aérea y la conducción. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender.

Prueba de Schwabach: se coloca el diapasón vibrando sobre la apófisis mastoides, para medir los segundos durante los cuales el paciente percibe el sonido. Si la percepción dura más de 20 segundos, se dice que la prueba está alargada; si dura menos de 16 segundos, que está acortada.

En la hipoacusia de conducción estará alargada, mientras que en la hipoacusia neurosensorial estará acortada, además de los resultados de las otras pruebas, tal como se muestra en la tabla 1-4.⁹

TABLA 1-4 HIPOACUSIAS

DE CONDUCCIÓN	DE PERCEPCIÓN
Weber lateralizado hacia el oído enfermo.	Weber lateralizado hacia el oído sano.
Rinne negativo.	Rinne positivo.
Schwabach prolongado.	Schwabach acortado.

B. Función vestibular

El sistema vestibular está constituido por tres conductos semicirculares (horizontal, anterior y posterior), el utrículo y el sáculo. Los conductos semicirculares intervienen en el equilibrio, mientras que el utrículo y el sáculo se relacionan con la adaptación estática.

Los núcleos vestibulares en el tronco encefálico tienen interconexiones con otras áreas cerebrales, su conexión culmina en la corteza cerebral, específicamente en la circunvolución poscentral adyacente a las áreas 2 y 5 de Brodmann.

Exploración:

Observar los ojos en reposo y buscar la presencia de nistagmo. Realizar las siguientes pruebas:

Prueba de Romberg: consiste en solicitar al paciente que permanezca de pie, en posición firme, con los ojos cerrados. Cuando existe una perturbación

vestibular, el sujeto tiende a inclinarse hacia un lado (lateropulsión), e incluso puede caer.

Prueba de Unterberger: se realiza con el paciente de pie y con los ojos cerrados, se le solicita que, en el mismo lugar, “marque el paso” 30 veces; en caso de trastorno vestibular, se observa una rotación del cuerpo en el sentido del laberinto afectado.

Prueba del índice: el examinador debe extender sus brazos frente al paciente y solicitarle que haga lo mismo, de tal forma que los dedos índices de cada mano del explorador y el paciente se toquen. Se indica al examinado que cierre los ojos y que baje cada uno de los brazos y vuelva a levantarlos hasta tocar exactamente el índice del explorador.

Maniobra de Dix-Hallpike: consiste en provocar un nistagmo en el paciente, tras llevar rápidamente su cabeza desde la posición de sedestación a decúbito e imprimir un giro de 30-45° a cada lado.¹²

• Nervio glosofaríngeo (IX) y nervio vago (X)

Ambos nervios poseen fibras aferentes y eferentes, por tanto están íntimamente ligados. El glosofaríngeo inerva el tercio posterior de la lengua a través de las fibras aferentes viscerales especiales, que también tienen una conexión con el seno carotideo para regular la presión arterial; las fibras aferentes viscerales generales conducen los impulsos táctiles, térmicos y dolorosos de la mucosa del tercio posterior de la lengua, las amígdalas, la pared posterior de la faringe y la trompa de Eustaquio.

El nervio vago comparte fibras especiales como generales, sin embargo, también se agrega una porción motora, en donde estimula la musculatura del constrictor de la faringe. Además, este nervio prolonga sus fibras secretoras hasta la región abdominal, donde estimula las glándulas de los órganos digestivos.⁹

Exploración

- **Paladar Blando:** se solicita al paciente que abra la boca y diga “a”, lo que producirá la elevación del velo del paladar.¹¹
- **Observar la úvula:** que debe estar en posición medial.¹¹
- **Reflejo faríngeo o nauseoso:** solicitar al paciente que abra la boca y, con la ayuda de

un depresor lingual, estimular cada lado de la pared posterior de la faringe, lo que provocará la contracción de ésta, con desplazamiento posterior de la lengua y sensación nauseosa.¹¹

• Nervio espinal (XI)

También llamado accesorio del vago, es exclusivamente motor. Se divide en dos ramas; una interna o craneal y una externa o espinal. Las dos ramas se separan, la espinal se dirige hacia los músculos esternocleidomastoideo (ECM) y trapecio.⁹

Exploración:

- Situarse detrás del paciente y observar la posición de la cabeza.
- Pedir al paciente que gire la cabeza hacia cada lado mientras se opone resistencia colocando la mano en la mejilla del lado hacia el que gira la cabeza y palpando con la otra mano el músculo ECM contralateral. Los dos músculos ECM pueden examinarse simultáneamente solicitando al paciente que flexione el cuello mientras oponemos resistencia contra la frente.
- Solicitar al paciente que eleve los hombros mientras opone resistencia con sus manos.¹¹

• Nervio hipogloso (XII)

Es un nervio exclusivamente motor, proporciona la movilidad de la lengua. El nervio desciende hasta el ángulo de la mandíbula pasando cerca de la arteria carótida interna y de la vena yugular. En la lengua se divide en varias ramas lingüales, que inervan los músculos geniogloso, estilogloso, hiogloso y geniohioides.⁹

Exploración:

- Solicitar al paciente que abra la boca; observar la lengua, su trofismo y la presencia de fasciculaciones.
- Pedir que pronuncie los fonemas: r, l y t.
- Invitarlo a sacar la lengua y a moverla rápidamente dentro, fuera y hacia ambos lados de la boca. Observar desviaciones de la punta de la lengua.

- Explorar la fuerza de la lengua ordenando que la presione contra cada una de las mejillas, oponiendo resistencia el explorador con sus dedos.¹¹
- Espasticidad, fenómeno dependiente de la velocidad de estiramiento y que suele ser mayor al inicio del arco de movimiento presentando después una disminución en forma del fenómeno de “navaja de resorte”.

IV. Exploración del sistema motor

La exploración de la motilidad se realiza evaluando varios aspectos del músculo:

A. Trofismo

Hace referencia al estado de nutrición que tiene un tejido. En el caso del tejido muscular, depende de la inervación, de su irrigación, metabolismo y del movimiento.

Se realiza una valoración subjetiva de la masa muscular y su volumen. Es dependiente de la experiencia del médico, se realiza por simple inspección determinando si un músculo posee una configuración normal, si se encuentra demasiado pequeño (hipotrofia) o demasiado grande (hipertrofia). Se conoce como atrofia cuando el músculo está disminuido de tamaño y con datos de denervación.¹³

¡SABÍAS QUE...

La electromiografía es el estudio utilizado para descubrir pérdida de unidades motoras con signos de denervación.

B. Tono

Se define como la resistencia pasiva al movimiento que presenta un músculo, encontrándose voluntariamente relajado y que mantiene el arco reflejo.

Se explora palpando la masa muscular, realizando estiramientos y acortamientos pasivos de los distintos grupos musculares en las cuatro extremidades. Las alteraciones pueden implicar disminución o aumento del tono muscular, hipotonía e hipertonia, respectivamente. Esta última se puede presentar como:

- Rigidez, donde existe limitación durante todo el arco de movimiento.

La rigidez suele originarse en una alteración del sistema extrapiramidal, la espasticidad sugiere una alteración de la vía corticoespinal (piramidal), la hipotonía suele presentarse en lesiones del sistema nervioso periférico (SNP).¹³

C. Fuerza muscular

Se evalúan los grupos musculares pidiendo al paciente que realice movimientos activos; primero contra la gravedad y luego en contra de una resistencia impuesta.

Existen diferentes escalas para valorar la fuerza, como la escala de Oxford, Daniels y la del Medical Research Council, estas escalas validadas permiten asignar un puntaje del 1 al 5 de acuerdo a los hallazgos en el examen muscular. La escala más utilizada para graduar la fuerza muscular es la escala de Daniels (ver tabla 1-5).

Los músculos que se evalúan de manera rutinaria son: bíceps y tríceps en las extremidades superiores mediante la flexión y extensión del codo; cuádriceps e isquiotibiales, bíceps, semitendinoso y semimembranoso en las extremidades inferiores mediante la extensión y flexión de la rodilla. Esta exploración debe hacerse siempre de manera comparativa entre el lado izquierdo y derecho del paciente y palpando el músculo explorado para percibir la contracción muscular.¹³

TABLA 1-5 ESCALA DE FUERZA DE DANIELS

GRADO	HALLAZGO AL EXAMEN MUSCULAR
0	Ausencia de Contracción.
1	Contracción visible o palpable, pero sin movimiento activo.
2	Movimiento activo horizontal que no vence la gravedad.
3	Movimiento activo que vence gravedad, pero no resistencia.
4	Movimiento activo en toda su amplitud, vence resistencia parcial.
5	Fuerza normal. Movimiento activo que vence resistencia total.

D. Reflejos de Estiramiento Muscular

El reflejo de estiramiento muscular es una respuesta motriz, independiente de la voluntad, provocada inmediatamente después de la aplicación de un estímulo mecánico sobre los tendones.¹³

Es de importancia que el paciente se encuentre relajado. La región a explorar deberá encontrarse libre para permitir el desplazamiento. La mejor posición de la extremidad es con una angulación articular de 90°. Para la exploración, se localiza el tendón del músculo a estimular, utilizando un martillo de reflejos, se percute directamente el tendón o indirectamente sobre el dedo colocado encima del mismo.

Es importante que la percusión sea precisa, suave y rápida (golpe seco). Se realizará bilateral y comparativa. Los reflejos de estiramiento muscular más comunes en extremidades superiores son el reflejo bicipital y el reflejo tricipital; mientras que en las extremidades inferiores son el reflejo patelar y el reflejo aquileo.¹³

El aumento de la amplitud de los reflejos se denomina hiperreflexia; la disminución hiporeflexia, y la ausencia, arreflexia. En ocasiones, la estimulación produce múltiples movimientos rítmicos y repetidos, denominados clonus y se considera el grado máximo de hiperreflexia.¹³ La intensidad de los reflejos se reporta con signos de más (+), tal como se muestra en la tabla 1-6.

TABLA 1-6 ESCALA DE REFLEJOS

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	No hay respuesta
1/+	Hiporeflexia
2/++	Normal
3/+++	Hiperreflexia
4/++++	Clonus

E. Reflejos superficiales

La integración de estos es compleja (ver tabla 1-7), debido a que son multisegmentarios y polisinápticos. En este caso, el órgano receptor es la piel, o inclusive una mucosa. Entre los reflejos superficiales encontramos:

TABLA 1-7 REFLEJOS SUPERFICIALES

REFLEJO SUPERFICIAL	INTEGRACIÓN
Reflejo cutáneo abdominal	Superior: D7 y D8 Medio: D9 Inferior: D11
Reflejo cremastérico	L1-L2
Reflejo bulbocavernoso	S3-S4
Reflejo anal	S2-S4

- Reflejo cutáneoabdominal: se estimula desplazando desde afuera hacia adentro una punta roma sobre la pared anterior del abdomen, se aplica superior, a nivel y por debajo del ombligo. La respuesta consiste en la contracción de los músculos de la pared abdominal homolateral y el mismo desplazamiento del ombligo.
- Reflejo cremasteriano: se estimula, de arriba hacia abajo, el tercio superior de la cara interna del muslo y se produce la contracción del cremáster homolateral con la elevación del testículo de ese lado.
- Reflejo bulbocavernoso: se roza suavemente la mucosa del glande y se obtiene la contracción del músculo bulbocavernoso, palpable con los dedos.
- Reflejo anal: la estimulación por roce o contacto de la región anal origina contracción visible o palpable del esfínter.

F. Reflejos patológicos

Son aquellos que no pueden ser provocados en sujetos normales, su presencia indica una alteración neurológica, por ello son también denominados signos.

SUSCEDÁNEOS DE BABINSKY

Signo de Chaddock: se estimula la cara lateral del dorso del pie, desplazando el estímulo debajo del maleolo externo y hacia los dedos de los pies.

Signo de Oppenheimer: se deslizan hacia abajo los nudillos o los dedos índice y pulgar juntos, sobre el borde anterior de la tibia.

Signo de Gordon: se opina firmemente los músculos de la pantorrilla.

Signo de Schaeffer: se oprime firmemente el tendón de Aquiles.

Signo de Stransky: se abduce pasivamente el quinto dedo.

- **Signo de Babinski:** presente en lesión en la vía piramidal. Al provocar el reflejo cutáneoplantar cuya respuesta normal es flexión de los dedos, se obtiene una dorsiflexión del primer dedo y un movimiento en abanico del resto de los dedos.¹⁴
- **Signo de Hoffmann y Trömner:** considerados patológicos al asociarse a otras alteraciones de la vía piramidal, su presencia por sí sola no indica enfermedad. En ambos casos se obtiene una flexión del dedo índice o del dedo pulgar, ya sea que se presione la falange distal del dedo medio y se libere bruscamente (signo de Hoffmann) o que se percuta la cara palmar de la falange distal del dedo sostenido (signo de Trömner).¹⁴
- **Reflejo de Rossolino:** se realiza al per-cutir sobre la cabeza de los metatarsianos, la respuesta normal consiste en la extensión de los dedos. En las lesiones piramidales, ocasiona una flexión plantar.
- **Reflejo plantar tónico:** se obtiene con el paciente en decúbito dorsal, o bien, sentado en el borde una camilla con las piernas verticales y los pies suspendidos. Se presiona con un objeto romo la piel de la planta sobre la cabeza de los metatarsianos y la de los dedos, produciendo un movimiento sostenido de flexión que se cierran sobre el objeto.

Signos Frontales

Son parte de los reflejos patológicos y característicos en lesiones del lóbulo frontal.

- **Reflejo de succión:** se obtiene al presionar ligeramente los labios con el pulpejo de un dedo.
- **Reflejo de hociqueo:** comprimiendo con un dedo sobre la línea media, ya sea del labio superior o inferior, se produce un movimiento de protrusión de los labios.
- **Reflejo de prensión forzada:** al desplazar un objeto cualquiera, sobre la palma del paciente en sentido proximodistal, ocasiona la flexión

de los dedos con el cierre de la mano sobre el objeto en cuestión. Puede ser bilateral o unilateral.

- **Reflejo palmomentoniano de Marinesco:** al desplazar de forma rápida pero firme la punta de un objeto romo sobre la superficie palmar de la eminencia tenar, se produce la contracción de los músculos de la barba de ese lado con una ligera elevación del hemilabio inferior.

V. Exploración de la coordinación neuromuscular

Ningún músculo funciona de forma aislada, para poder lograr un determinado movimiento se requiere la contracción, el soporte y la relajación de varios grupos musculares. A esta coordinación armónica y ordenada se le denomina taxia. La evaluación de la coordinación se inicia con la inspección de la actitud postural del paciente, observado cómo manipula objetos, su ropa o se incorpora de su lecho. Para la correcta evaluación de la taxia se debe evaluar la taxia o coordinación estática y dinámica, además de la capacidad de realizar movimientos alternantes.

Se habla de ataxia cuando en ausencia de trastornos de la fuerza muscular, existe incoordinación de los movimientos.

A. Exploración de la taxia estática

Clásicamente se explora mediante la maniobra de Romberg, para realizarla se pide la paciente permanecer con los pies juntos y las palmas de las manos pegadas al cuerpo, en actitud militar de "firmes", luego de comprobar que puede mantener esta posición, se le pide cerrar los ojos. Al cerrar los ojos se observará si el paciente se mantiene igualmente derecho o si presenta oscilaciones, si el paciente presenta oscilaciones o tiene a caer, el signo es positivo.

En casos de duda, se puede aplicar Romberg sensibilizado, se hace que el paciente separe colocando un pie delante del otro y se le ordena cerrar los ojos. De igual forma que la maniobra convencional, si el paciente presenta oscilaciones con tendencia a la caída, el signo de Romberg es positivo.

El valor del signo de Romberg es que, al ser positivo, revela la existencia de ataxia estática, o en otras palabras, que existe un trastorno del sistema proprioceptivo, es decir, una falla o déficit en la conducción por las vías aferentes de la sensibilidad profunda o laberíntica. Esta alteración es corregida por el aparato visual, por lo que al hacer que el

paciente cierre los ojos, se libra de la información exteroceptiva, perdiendo el equilibrio y cayendo.

B. Exploración de la taxia dinámica

Se examina la taxia dinámica por medio de una serie de pruebas, indicando un movimiento con un objetivo definido.

» Para el tronco, se solicita al paciente que camine siguiendo una línea determinada y se observará atentamente.

También existen los ejercicios de Fournier, que permiten reconocer precozmente los estados de ataxia, para ello se le pide al paciente:

- Sentarse y levantarse.
- Caminar en una línea recta de adelante hacia atrás.
- Estando en marcha se le ordena detenerse y que gire rápidamente, realizando una vuelta entera.
- Caminar lentamente y luego aumentar la velocidad bruscamente.
- Subir y bajar una escalera.

Para miembros superiores se utiliza la prueba índicenariz e índiceoreja. Con el índice extendido y los restantes de la mano cerrados, se indica al paciente que toque la punta del dedo índice del explorador y luego su nariz, o su nariz y el lóbulo de su oreja, primero mirando y luego con los ojos cerrados. Se observa si el paciente alcanza directa y rápidamente el sitio señalado en forma precisa, o si excede o se detiene antes del lugar elegido.

Para los miembros inferiores, se suele usar la prueba de talón y la rodilla, con el paciente en decúbito supino, se le indica que toque con su talón la rodilla del lado opuesto, deslizándolo luego suavemente hasta alcanzar el primer dedo del pie, primero mirando y luego con los ojos cerrados. De igual forma se debe valorar la velocidad con la que se realiza el movimiento y que este no sea insuficiente o excesivo.

El valor semiológico de estas pruebas es que permiten identificar la presencia de ataxia dinámica. Si al pedirle cerrar los ojos se acentúa la incoordinación, esto indica que es una ataxia medular a diferencia de una ataxia cerebelosa la cual se mantendría igual.

En caso de que el paciente presente ataxia con fragmentación del movimiento se habla de discronometría. Si existe una inadecuación de la amplitud para arribar a su destino se le denomina dismetría. La imposibilidad de precisar el punto, por lo que se sobrepasa se le llama hipermetría o si no se alcanza, hipometría.

Exploración de movimientos alternos

Se debe explorar la capacidad realizar movimientos alternantes sucesivos y rápidos en ambos hemisferios corporales o diadococinecia. Para esto se le puede pedir al paciente que realice movimientos de pronosupinación de los antebrazos y las manos. En los miembros inferiores se le puede pedir colocar ambos pies sobre una superficie y apoyado sobre los talones y que luego realice movimientos alternantes de flexo extensión. La incapacidad de realizar estos movimientos se conoce como disdiadococinecia.¹⁹

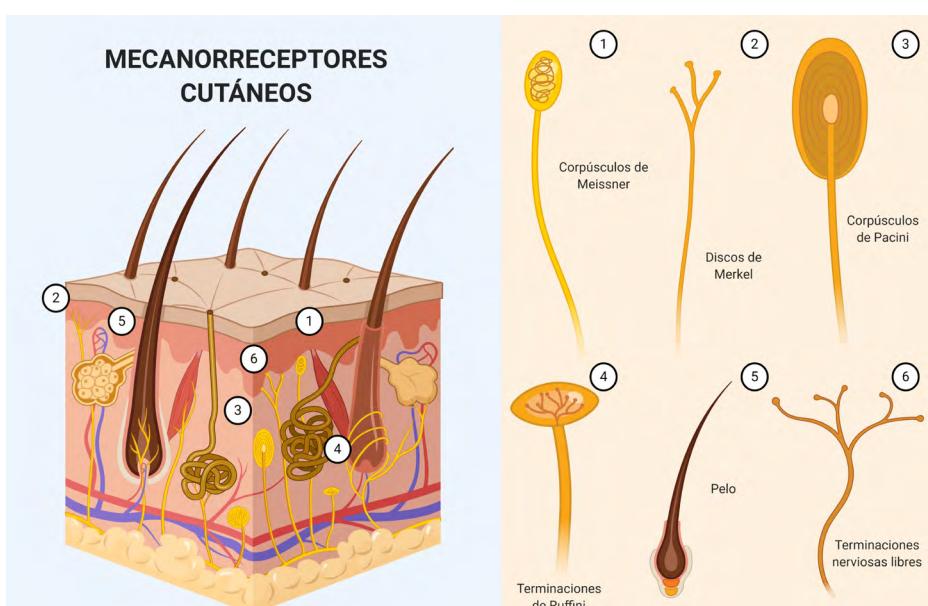


Figura 1-5 Receptores cutáneos.

Una persona recibe información del medio interno y externo a través de los receptores; estos se pueden clasificar en cinco grupos en función del tipo del estímulo al que responden, pero desde el punto de vista anatómico es más fácil clasificarlos en receptores encapsulados y no encapsulados. Los corpúsculos de Meissner, Ruffini y Pacini se clasifican como terminaciones encapsuladas y las terminaciones nerviosas libres, los discos de Meckel y los receptores de los folículos pilosos son receptores no encapsulados. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender.

VI. Exploración de la sensibilidad somática

La sensibilidad surge de la interacción con el medio, tanto externo como interno, a través de receptores nerviosos, vías aferentes y centros de integración; la captación de sensaciones y percepciones puede ser agradable o desagradable.⁵

¿SABÍAS QUE...

La sensibilidad térmica y dolorosa no sólo activa al área somatosensitiva, sino que a través de la sustancia reticular ascendente (SARA, encargada de controlar el despertar, el sueño y la excitabilidad cortical), es capaz de afectar el funcionamiento de toda la corteza cerebral. A ello se debe que el frío intenso y el dolor difuso, sobre todo el visceral, no dejen conciliar el sueño.⁵

Los receptores sensoriales (ver figura 1-5) que se encargan de captar la información del medio ambiente, se encuentran distribuidos por todo el organismo y envían información al sistema nervioso central por diferentes vías aferentes, constituyendo la sensibilidad somática.

Los receptores que participan en la sensibilidad somática responden a estímulos de tacto, presión, vibración, dolor, temperatura, posición y movimiento; entre estos se encuentran los mecanorreceptores, nociceptores y termorreceptores.⁵

Los elementos proprioceptivos como los órganos tendinosos de Golgi y los receptores del huso muscular, son sensibles al estiramiento muscular.⁵

Otros receptores especializados son los quimiorreceptores y los fotorreceptores.

Las vías principales para la transmisión de las señales somatosensitivas son el sistema de la columna dorsalemnisco medial (CD-LM) y el sistema anterolateral. Todas las sensaciones captadas por el organismo se integran en el área somestésica de la corteza cerebral, constituida por las zonas 3, 1 y 2 de Brodmann. La información obtenida por los mecanorreceptores se envía a través del sistema CD-LM. En cuanto a la información somatosensitiva de la cara, es transmitida por las ramas del nervio trigémino, las sensaciones térmicas y de dolor son procesadas por el sistema anterolateral.^{5,17}

La sensibilidad somática puede diferenciarse en dos tipos:

Sensibilidad superficial o exteroceptiva: constituye un mecanismo para conservar la integridad corporal ante un posible daño, comprende la sensibilidad táctil protopática, térmica y dolorosa.

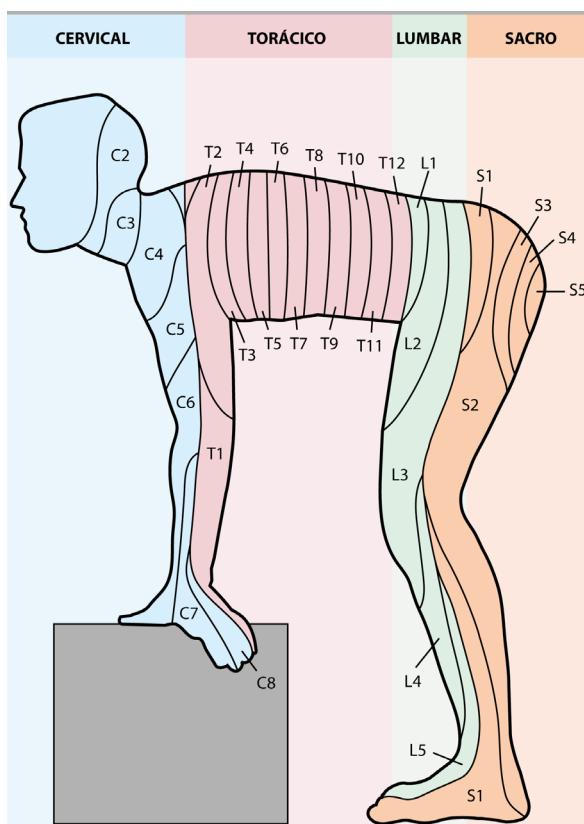


Figura 1-6 Dermatomas.

Un dermatoma es un segmento de la piel inervado por un nervio raquídeo. La exploración de la sensibilidad táctil fina se realiza siguiendo la distribución dermatomérica. Es posible identificar el nervio espinal afectado y dar un diagnóstico anatómico certero. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio. Editado de: Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2018). Berne & Levy Physiology (7th ed.). Elsevier.

SENSIBILIDAD SOMÁTICA

- » Para la exploración de la sensibilidad somática se deben de seguir ciertas recomendaciones generales:⁵
- » Solicitar al paciente que permanezca en ropa interior durante la evaluación.
- » Asegurarse que el paciente permanezca con los ojos cerrados durante toda la exploración.
- » Llevar a cabo la revisión en áreas simétricas del cuerpo, compararlas y tener en cuenta las variantes fisiológicas.
- » Examinar detalladamente las áreas donde existan síntomas como dolor, parestesias,

- cambios tróficos, úlcera o traumatismo.
- » En caso de descubrir un área de alteración sensitiva, se deberán determinar sus límites.
- » No despertar otro tipo de sensibilidad más allá de la que se busca, para lo cual debe usarse el estímulo adecuado e indispensable.
- » Observar la habilidad del paciente para percibir el estímulo.
- » Comparar la sensibilidad de áreas proximales y distales del tronco y las extremidades.
- » Diferir la exploración si el paciente se fatiga.
- » En caso de duda, repetir la exploración al día siguiente después de tranquilizar al paciente. Insistir en detalles que llamaron la atención.

Sensibilidad profunda, propioceptiva o discriminativa: permite captar sensaciones y percepciones del medio interno y externo, para lograr reconocer las cualidades de un objeto. Incluye a la sensibilidad vibratoria o palestesia, a la presión o bárestesia, postural o batistesia, al peso o barognosia, dolorosa profunda, esterognosia y grafestesia.^{5, 9}

Exploración: La evaluación debe realizarse siguiendo el esquema corporal de los dermatomas (ver figura 1-6). Tiene relevancia, en caso de lesiones centrales, periféricas o medulares, ya que permitirá identificar el nivel de la lesión.^{13, 4}

A. Exploración de la sensibilidad superficial

Sensibilidad al tacto protopático: utilizar un trozo de papel o un hisopo, y tocar de forma ligera puntos simétricos en las extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores; preguntar en cada caso qué acción se está realizando, qué parte del cuerpo se evalúa y comparar la sensación percibida.^{13, 4, 5}

Sensibilidad térmica: se emplean dos objetos con diferentes temperaturas, uno frío y otro tibio. Se colocará el estímulo en contacto con puntos simétricos en extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, primero colocando objetos fríos, luego tibios y por último alternarlos. Preguntar cómo percibe el objeto, dónde se aplica y si es percibido de la misma forma.^{13, 4, 5}

Sensibilidad al dolor: con un objeto afilado o un palillo, se apoya sobre la superficie cutánea teniendo

cuidado de no lesionar; el paciente deberá indicar si el objeto “pincha” o “duele”, con qué intensidad, dónde lo siente, y comparar los puntos.^{13, 4, 5}

A. Exploración de la sensibilidad profunda

Estereognosia: poner en cada palma de la mano objetos comunes, como una moneda, una llave, un peine, un cepillo de dientes, una cuchara. El examinado debe tocar e identificar el objeto⁵

Grafestesia: explorarla con un objeto romo, se debe escribir en la palma de la mano un número del 1 al 5, una letra vocal, o una figura geométrica y preguntar en cada caso qué se está trazando.⁵

CONCEPTOS IMPORTANTES

Alteraciones al evaluar la sensibilidad:

A. De forma general:

- » Anestesia: término designado a la abolición de la sensibilidad somática.^{5, 9}
- » Hipostenesia: sensibilidad reducida, puede ser global o ser selectiva (hipostenesia táctil, hipopalestesia).^{5, 9}
- » Hipostenesia: incremento de la sensibilidad cutánea ante un estímulo.^{5, 9}

B. Otras alteraciones específicas:

- » Analgesia: abolición de la sensibilidad dolorosa.⁹
- » Hiperalgesia: disminución de la sensibilidad a estímulos dolorosos.⁹
- » Hiperalgesia: sensibilidad aumentada ante los estímulos dolorosos.⁹
- » Alodinia: situación en la que un estímulo no doloroso se percibe como nociceptivo.⁹
- » Hiperpatía: sensación dolorosa que persiste, de forma anormal, tras estimulación.^{5, 9}
- » Termoalgesia: sensación dolorosa provocada por un estímulo térmico.⁹
- » Termoanalgesia: incapacidad de percibir un estímulo térmico y doloroso.⁹
- » Parestesia: distorsión de la sensibilidad somática, descrita como entumecimiento, hormigueo.⁵
- » Agnosia: incapacidad para captar las características de los objetos a través de los órganos de los sentidos.⁵

- » Baroagnosia: incapacidad para percibir la sensibilidad al peso de los objetos.⁵
- » Estereoagnosia: pérdida de la sensibilidad discriminativa al tacto fino.⁵
- » Abatiestesia: incapacidad para percibir la posición de los segmentos corporales.⁹
- » Abarestesia: pérdida de la sensibilidad a la presión.⁹
- » Apalestesia: pérdida de la sensibilidad vibratoria.⁹

- **Barognosia:** indicar al paciente que ponga las manos extendidas al frente y colocar sobre la palma objetos de peso semejante y diferente, de manera alterna, y preguntar cuál objeto pesa más.⁵
- **Barestesia:** se deberán presionar extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores con la yema del dedo índice, variando la intensidad de un lado a otro y preguntar al paciente en cada caso qué acción se le está realizando, qué parte del cuerpo se evalúa, y comparar la sensación percibida.
- **Batiestesia:** realizar movimientos pasivos de flexión y extensión en las articulaciones del codo, muñeca, rodilla y tobillo, preguntar qué acción se realiza y en qué parte del cuerpo. Luego el explorador tendrá que utilizar sus dedos índice y pulgar para tomar por las partes laterales, los dedos de las manos y de los pies del paciente, y proceder a realizar movimientos pasivos de flexión, hiperextensión y lateralización, preguntar qué acción se le está realizando.^{5,9}
- **Palestesia:** hacer vibrar un diapasón y colocarlo con firmeza sobre las prominencias óseas de las articulaciones metacarpofalángicas, de la muñeca, codo y hombro, de cada lado de forma alterna; luego, sobre las prominencias óseas de las articulaciones metatorsofalángicas, tobillo, rodilla y cadera de cada lado, proceder a preguntarle al paciente qué sensación percibe, en qué lugar y comparar la sensibilidad del hemicuerpo.^{5,9}
- **Sensibilidad dolorosa profunda:** comprimir las masas musculares o los tendones del paciente de forma alternante y simétrica, en condiciones normales son poco sensibles. En caso de dolor se deben de anotar las características.⁹

VII. Exploración neurológica especial

Signos meníngeos

Ante la sospecha de un paciente con síndrome meníngeo, se deben de valorar una serie de manifestaciones que afectan el tono muscular del dorso.^{5, 9, 16} Las contracturas musculares del dorso constituyen el origen de los signos, a continuación descritos:

Rigidez de nuca: es el signo patognomónico de irritación meníngea, es observable de forma temprana en las meningitis agudas, y aparece cuando el cuello resiste la flexión pasiva. Se explora al intentar flexionar o extender pasivamente la cabeza del paciente, y se considera positivo cuando estos movimientos generan dolor.

Otro método que evidencia rigidez de nuca, es cuando se le pide al paciente que se toque el pecho con el mentón, y el paciente no podrá ejecutar la acción sin recurrir a la apertura de la boca, hecho conocido como **signo de Lewinston**.^{5, 9, 16}

Otros signos de irritación meníngea, fundamentales en la exploración física de un paciente con síndrome meníngeo, son el **signo de Kernig** y el **signo de Brudzinski**. Ambos signos se deben a la contractura de músculos flexores, y pueden ser mínimos o estar ausentes en ciertas condiciones como una edad muy corta o muy avanzada, en pacientes inmunocomprometidos o con una depresión profunda del sensorio.¹⁶

Signo de Kernig: se evalúa al paciente en decúbito dorsal, flexionando pasivamente el muslo sobre el abdomen con la rodilla en flexión, es positivo cuando la extensión pasiva de la rodilla desencadena dolor.^{5, 9, 16}

Signo de Brudzinski: se evalúa con el paciente en decúbito dorsal, colocando una

Ideas clave

- » La exploración neurológica es la herramienta clínica más importante para la detección y diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso.
- » La exploración neurológica cuenta con una serie de apartados: examen mental, pares craneales, motilidad, coordinación, sensibilidad, signos meníngeos y reflejos patológicos.
- » La exploración del examen físico neurológico inicia desde el primer contacto con el paciente.
- » El examen físico neurológico debe ser visto como una evaluación integral.
- » La conciencia se puede evaluar cualitativa y cuantitativamente.
- » La exploración de los pares craneales debe estar orientada según la función que realizan (sensitiva, motora, mixta).
- » La comprensión de la vía visual facilita el entendimiento de alteraciones en la campimetria.
- » Se deben tener presentes las aferencias y eferencias de los principales reflejos explorados durante el examen neurológico básico.

- » El objetivo de la exploración de reflejos superficiales y osteotendinosos es determinar la integridad del nivel de integración medular.
- » Las escalas de fuerza muscular y gradación de reflejos permiten reportar un dato más objetivo en la historia clínica.
- » La coordinación debe ser evaluada siempre y no limitarla a las exploraciones del VIII par craneal.
- » La sensibilidad debe examinarse siguiendo los dermatomas.
- » Ante la sospecha de un paciente con meningitis, deben realizarse técnicas de exploración neurológica especial.
- » La rigidez de nuca es el signo patognomónico de irritación meníngea.
- » Durante la redacción de un examen neurológico, es preferible describir el hallazgo, en lugar de utilizar un término del cual no se está completamente seguro, y que posiblemente, intervenga en realizar un diagnóstico precoz.
- » El conocimiento de anatomía y fisiología facilita la comprensión de los hallazgos de determinadas alteraciones del sistema nervioso.

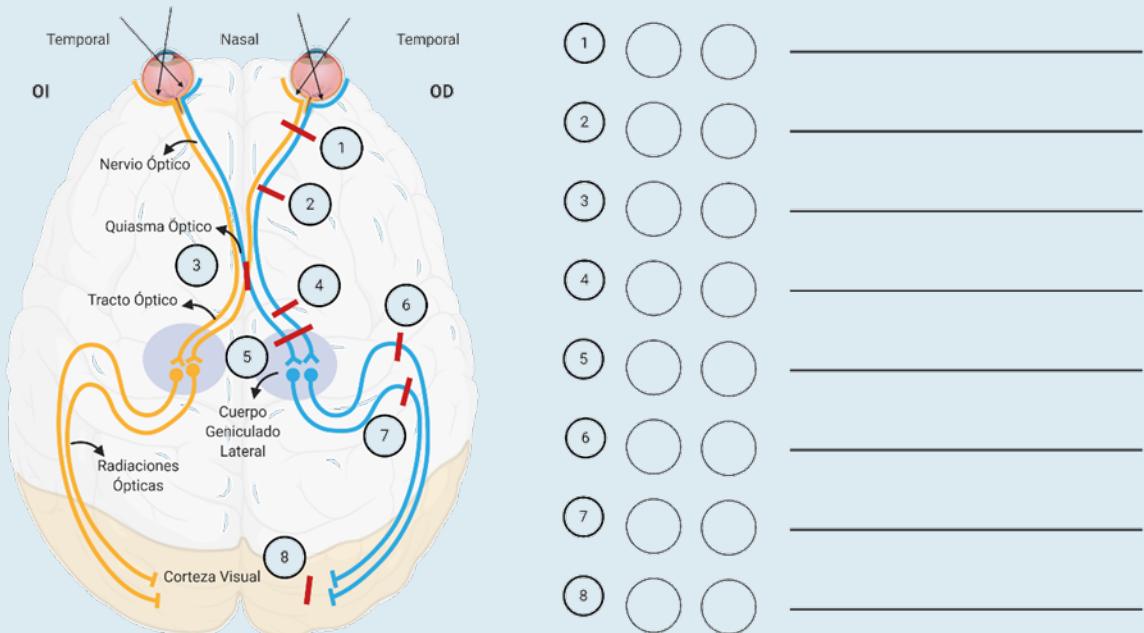
Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Qué es el examen neurológico?
2. ¿Cuáles son los apartados del examen neurológico?
3. ¿Cuál es la utilidad del examen neurológico?
4. ¿Qué relevancia tiene el Examen Mental dentro de una exploración neurológica?
5. ¿Qué pares craneales son sensitivos, motores, mixtos y cuáles tienen función parasimpática?
6. ¿Qué elementos se evalúan en cada par craneal?
7. ¿Qué pares craneales se evalúan en conjunto? ¿Por qué?
8. ¿Cuál es la alteración campimétrica según el nivel afectado en la vía visual?
9. ¿Cuál es la diferencia entre una hipoacusia de conducción y una hipoacusia de percepción?
10. ¿Qué datos se exploran en la evaluación neurológica del sistema motor?
11. ¿Cuáles son las alteraciones más comunes de fuerza, trofismo y tono muscular?
12. ¿Qué escalas se utilizan para valorar la fuerza muscular? ¿Cuál es la más utilizada?
13. ¿Cómo se clasifican las respuestas de los reflejos osteotendinosos? ¿Cómo se reporta un reflejo normal?
14. ¿Cuáles son los reflejos osteotendinosos más importantes? ¿Dónde se integran?
15. ¿Qué información brinda la integridad o afección de un reflejo de estiramiento muscular?
16. ¿Cuáles son los reflejos superficiales más comúnmente evaluados? ¿Dónde se integran?
17. ¿Qué datos aporta la integridad o afección de un reflejo de superficial?
18. ¿Cuáles son los reflejos patológicos más comunes?
19. ¿Cuáles son los sucedáneos de Babinski más comunes? ¿Cómo se evalúan?
20. ¿Cuál es la utilidad de indagar en los signos frontales?
21. ¿Qué tipos de sensibilidad conforman la sensibilidad superficial? ¿Cuáles forman parte de la sensibilidad profunda?
22. ¿Cuáles son los principales receptores y vías involucradas en la transmisión de sensibilidad somática?
23. ¿Cuáles son las principales alteraciones generales y específicas de la sensibilidad?
24. ¿Cuál es la importancia de no obviar la exploración de la coordinación? ¿Qué otro apartado la explora?
25. ¿Cuáles son las principales alteraciones de coordinación? ¿Qué información brindan?
26. ¿En qué pacientes se realiza la exploración neurológica especial? ¿Qué importancia tiene?
27. ¿Cuál es el signo patognomónico de irritación meníngea? ¿Cuándo es positivo?

CASO CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

1. Asuma que durante su rotación por la sala de neurología se le asignan ocho pacientes, se sospecha un daño en la vía visual, cada uno a diferente nivel. Según el sitio de afección, ¿Cuál es el resultado a la evaluación de la campimetría en estos ocho pacientes? Coloree el área afectada y nombre la alteración.



El paciente número 3, masculino de 45 años de edad, refiere sentirse decaído y con disminución de la libido durante el último año, hace 3 meses comenzó con prurito en mama derecha junto con telorrea. Cefaleas y trastornos visuales, con la pérdida discreta de visión que usted descubrió.

2. ¿Qué etiología sospecharía en este paciente?

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 48 años de edad, acude a la consulta externa de medicina interna como parte del control de su Diabetes Mellitus diagnosticada hace 10 años. Al momento de su consulta, comienza a experimentar mareos, sudoración y siente que las cosas a su alrededor dan vuelta; el médico le solicita ponerse de pie para examinarla, en ese momento pierde el equilibrio y se apoya en una mesa. Al explorar sus oídos no encuentra ninguna alteración, la paciente niega disminución de la audición, acúfenos y tinnitus; sin embargo, al evaluar la oculomotricidad, se observa un nistagmo bien pronunciado, persistente, en ambos ojos, con una duración aproximada de un minuto. Siguiendo su sospecha clínica le pide a la paciente quedar estática en bipedestación con los brazos extendidos y luego marchar en el mismo lugar, ambas pruebas con los ojos abiertos; evidenciando una lateralización de la paciente hacia el lado derecho. Ante la anterior exploración, se le solicita una Tomografía Computarizada (TC) cerebral y cuando tenga el resultado volver para reevaluar.

3. ¿Cómo se llaman las dos pruebas que realiza el médico? ¿Para qué sospecha clínica se realizan?

4. ¿Qué significancia clínica tiene la positivización de las pruebas con los ojos abiertos?

5. ¿Qué otros signos no evaluó el médico y pueden estar presentes en esta patología?

La paciente vuelve una semana después al internista. El resultado de la TC reporta una masa hiperdensa de 5cmx4cm en la región derecha, comprimiendo el lóbulo occipital y cerebelo. La paciente refiere pérdida progresiva de la visión en ambos ojos, fotofobia, y sensación de cuerpo extraño en sus ojos.

6. ¿Qué técnicas exploratorias realizaría a la paciente para llegar a su sospecha diagnóstica por pérdida de la visión?

7. ¿Cuál es el nombre de la alteración en el examen que realizó?

8. Como parte de su evaluación integral, y debido a los síntomas de fotofobia y sensación de cuerpo extraño, el médico sospecha otra alteración. ¿Qué otra patología presenta la paciente?

9. El médico internista decide examinar la agudeza visual y la visión a colores, ¿Cómo se llaman las cartillas para evaluar cada una?

REFERENCIAS

1. García Ballesteros, J.G, Garrido Robres, J.A, Martín Villuendas, A.B. Exploración neurológica y atención primaria. Bloque I: pares craneales, sensibilidad, signos meníngeos. Cerebelo y coordinación. *SE-MERGEN, Medicina de Familia* 2011; 37(6):293–302.
2. Romero Cea. Examen neurológico. Available from: URL: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4605/Romero-CamiloAndres-2013.pdf>.
3. Carrillo-Mora, P. B-MKG. Exploración neurológica básica para el médico general. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2016; 59(5). Available from: URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/fac-med/un-2016/un165h.pdf>.
4. Moreno, S., Parrada, A., Castellanos, J. Examen neurológico para estudiantes de ciencias de la salud Primera parte. *Revista de la Universidad de Colombia*. 2017.
5. Contreras González, N. Manual para la exploración neurológica y las funciones cerebrales superiores (4a. ed.). Editorial El Manual Moderno; 2000.
6. Azcoaga, J.E. Investigación de las funciones cerebrales superiores. Available from: URL: <http://www.adinarosario.com/fotos/biblioteca/invfcs4d.pdf>.
7. Rodríguez Rey, R, Toledo, R, Díaz. Funciones cerebrales superiores: semiología y clínica. *Revista de la Facultad de Medicina* 2006; 7(2). Available from: URL: <http://eduteka.icesi.edu.co/gp/upload/b3ea4e8c50847579d297f36f3660bd6f.pdf>.
8. Splitgerber, R, Snell, RS. Snell, Neuroanatomía clínica. 8^a edición. Available from: URL: <https://thepoint.lww.com/espanol-snell8e>.
9. Argente, HA, Alvarez, ME. *Semiología médica: Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica : enseñanza aprendizaje centrada en la persona*. 2a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2013.
10. Uribe Mesa, AL. *Manual para el examen físico del normal y métodos de exploración*. 4a ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010.
11. Calle Escobar, M, Casado, I. Exploración de los pares craneales. Available from: URL: <https://medfamcom.files.wordpress.com/2012/08/parec-craneanos.pdf>.
12. Megías Gámiz, D, J. A. Ibáñez Rodríguez. Exploración de la función vestibular. Available from: URL: <https://seorl.net/PDF/Otologia/>
13. García Orellana, N.R. Joseph Babinski [cited 2020 Sep 5]. [http://www.bvs.hn/Honduras/SUN.THEPIXIE.NET/files/BUN_SYN_2006_1\(2\)D.pdf](http://www.bvs.hn/Honduras/SUN.THEPIXIE.NET/files/BUN_SYN_2006_1(2)D.pdf).
14. Moreno García, S. Examen neurológico para estudiantes de ciencias de la salud Primera parte. *Morfolia* 2017; 9(3):35–68. Available from: URL: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfolia/article/view/70107>.
15. Moreno García, S., et al. Exploración neurológica para estudiantes de ciencias de la salud 2018 [cited 2020 Sep 5]; 10(1). Available from: URL: <http://bdigital.unal.edu.co/68112/1/72247-383187-1-PB.pdf>.
16. Harrison, TR. *Principios de medicina interna [de] Harrison*. 19a ed. -Hill Interamericana; 2016.
17. Guyton, A.C, Hall, J.E. *Guyton & Hall, tratado de fisiología médica*. 13^a ed. Barcelona: Elsevier España
18. Fustioni, J. *Semiología del sistema nervioso*. 14 ed., Editorial El Ateneo. Buenos Aires. 2006

Síndrome de Motoneurona

Fernando Javier Caceres Carranza, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, German Humberto Ramos Baca, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Milca Siloe Valladares Valeriano

Resumen

La lesión en las neuronas motoras son un grupo de trastornos neurológicos progresivos, que destruyen las células encargadas de controlar la actividad muscular esencial, como hablar, caminar, respirar y deglutar, en otras palabras, las encargadas del aparato ejecutor o efector. En las astas de la sustancia gris medular se ubican las interneuronas que controlan la actividad motora, actúan en respuesta a las aferencias de los centros superiores del sistema nervioso central (SNC) y los receptores propioceptivos musculares, estos últimos reaccionan a la estimulación activa de patrones de movimientos. La placa motora es el sitio donde las neuronas motoras establecen contacto con el músculo, mediante fibras mielínicas, con axones que se ramifican en varias terminaciones. La estimulación desencadena una respuesta refleja monosináptica o polisináptica, llamada arco reflejo. Las lesiones de motoneuronas se clasifican en dos tipos: síndrome de motoneurona superior o piramidal, y el síndrome de motoneurona inferior. El primero se caracteriza por una falla del haz corticoespinal, ocasionando una sobreestimulación eferente no regulable; mientras que el segundo, se presenta con infraestimulación eferente.

Palabras clave:

Examen neurológico; Neurología; Neurociencias.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Relacionar el síndrome de la neurona motora en base a su estructura neuroanatómica afectada.
- Describir el mecanismo fisiopatológico de las lesiones de la primera y segunda neurona motora, incluyendo su etiología, características clínicas y complicaciones.
- Definir el estudio de electromiografía, examen diagnóstico en las lesiones de motoneurona.
- Contrastar los diferentes trastornos de paresia y plejía..

CÓMO CITAR

Caceres Carranza, F. J., Ramírez Osorio, L. J., Ávila Godoy, K. J., Ramos Baca, G. H., Oliva Hernández, G. R., Suazo Barahona, R. D., Zelaya Sorto, N. D., y Valladares Valeriano, M. S. (2024). Síndrome de Motoneurona. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 47-64). Religión Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c295>

INTRODUCCIÓN

Normalmente, los mensajes de las células nerviosas en el cerebro (neuronas motoras superiores) se transmiten a las células nerviosas en el tallo cerebral y la médula espinal (neuronas motoras inferiores), y de ahí a los músculos particulares.

Las neuronas motoras superiores dirigen a las neuronas motoras inferiores para producir movimientos de todo tipo; como los realizados con los brazos, las piernas, el tórax, la cara, el cuello y la lengua.

Cuando están afectadas las neuronas motoras superiores, las manifestaciones incluyen hipertonia de tipo espasticidad en los músculos, e hiperreactividad de los reflejos tendinosos como el rotuliano y el aquiliano, hasta el punto de transformarse en clonus. Cuando están afectadas las neuronas motoras inferiores, las manifestaciones incluyen debilidad muscular, hiporreflexia, atrofia muscular y fasciculaciones. Las causas de las enfermedades de la neurona motora no heredadas, son desconocidas, pero pueden estar implicados factores ambientales, tóxicos o virales.

Las enfermedades de las neuronas motoras son relativamente raras, lo que podría conllevar a una falta de conocimiento en la identificación y clasificación de los signos y síntomas de los casos particulares, ocasionando un retraso en el diagnóstico. Considerando que es una enfermedad progresiva multisistémica, es imprescindible conocer los signos característicos de cada síndrome, para orientar un diagnóstico más rápido y preciso.

BASES NEUROLÓGICAS

Influencias de la Corteza Cerebral sobre el Control Motor

La corteza cerebral es la entidad cúspide en la regulación de las actividades motoras voluntarias, no controla directamente la mayoría de las actividades motoras que se realizan; en su defecto, su estimulación activa patrones de movimiento guardados en áreas subcorticales (núcleos basales, médula espinal y el cerebelo), que funcionan en conjunto para generar una experiencia motora global.

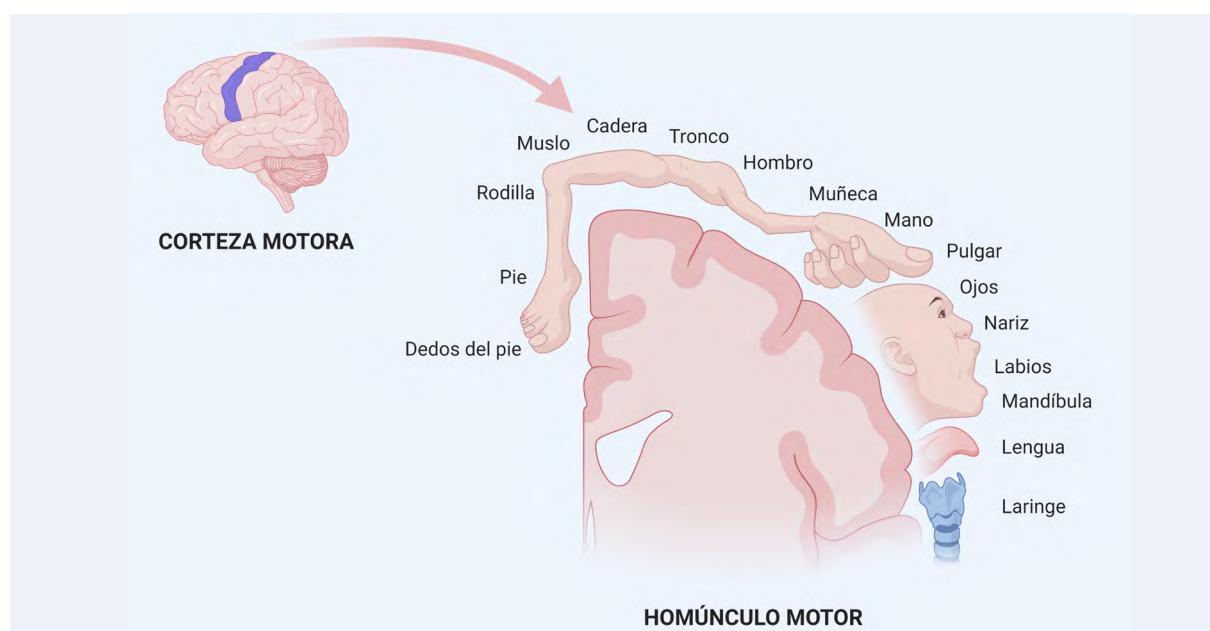


Figura 2-1 Homúnculo motor.

La palabra homúnculo proviene del latín “hombrecillo”. El homúnculo motor es una esquematización de la representación que tienen las partes del cuerpo en la corteza motora primaria. Poseen una importancia mayor: las manos, la boca, los ojos y la cara, los cuales son desproporcionadamente grandes en comparación con el cuerpo. Imagen por Luis José Ramírez, adaptada de Biorender. Editada de: Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2021). Tratado de fisiología médica.

¡RECUERDA!

La corteza cerebral participa en la acción motora del ser humano a través de áreas: la **Corteza Motora Primaria (Área 4 de Brodmann)**, la **Corteza Motora Secundaria o Asociativa (Área 6 de Brodmann)**, que se divide en **área premotora** y **área motora suplementaria**.

En el surco precentral de la corteza cerebral se encuentra la corteza motora primaria, que ofrece una representación topográfica del cuerpo, las áreas rostrales se representan en los laterales y las áreas caudales en la región medial del surco. Esta distribución se conoce como Homúnculo Motor (ver figura 2-1).

Otras áreas de la corteza tienen funciones específicas, por ejemplo:

- La función de el área premotora es la planificación del movimiento y la formación de engramas eferentes, es decir, mapas de la actividad motora en colaboración con los núcleos basales.
- El área motora suplementaria se relaciona con los movimientos de grupos musculares bilaterales; su función es crucial para mantener la postura y para coordinar los movimientos oculares y de la cabeza.¹

¡SABÍAS QUE...

El aprendizaje de nuevas técnicas por imitación esta regulado por el área premotora. Cuando una persona realiza una tarea motora específica u observa la misma tarea siendo realizada por otra persona, se activan las neuronas en espejo que captan la actividad motora y la reflejan.

Organización de la Médula Espinal para las funciones motoras

La medula espinal esta compuesta por sustancia gris en su porción central, adoptando la forma de una H o mariposa; esta misma se separa en astas de sustancia gris anteriores, laterales y posteriores (ver figura 2-2).

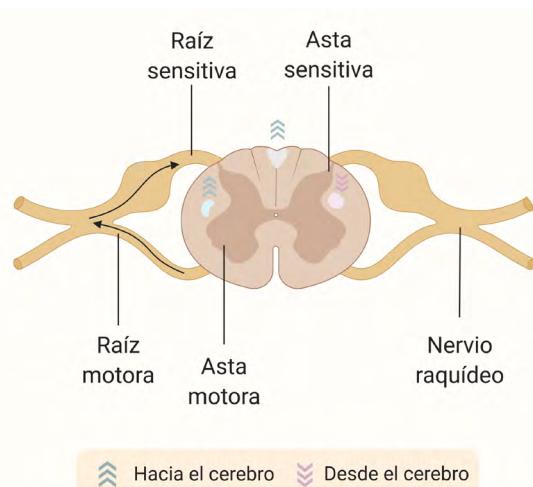


Figura 2-2 Organización de la médula espinal.

La sustancia gris de la médula espinal se compone de astas anteriores, posteriores y laterales. Las primeras cumplen funciones motoras, las segundas sensitivas. Las raíces sensitivas y motoras permiten formar los 31 nervios raquídeos a lo largo de la médula espinal. La sustancia blanca se localiza alrededor de la sustancia gris, se compone de las vías ascendentes y descendentes de la médula espinal, las cuales hacen sinapsis en estructuras como la corteza cerebral, núcleos rojos o tálamo. Imagen por Luis José Ramírez, adaptada de Biorender. Editada de: Splittgerber, R. (2019). Snell. Neuroanatomía clínica.

Alrededor de la sustancia gris se encuentra una serie de axones mielinicos que forman la sustancia blanca, esta se constituye por los tractos ascendentes y descendentes de la médula espinal.

Las motoneuronas son las neuronas de mayor tamaño de la médula espinal, sus axones emergen desde las astas anteriores para inervar los diversos grupos musculares. Estas y un grupo de interneuronas, controlan la actividad motora al responder los estímulos aferentes que llegan a los centros superiores del SNC, después ser captados por medio de los receptores propioceptivos musculares.

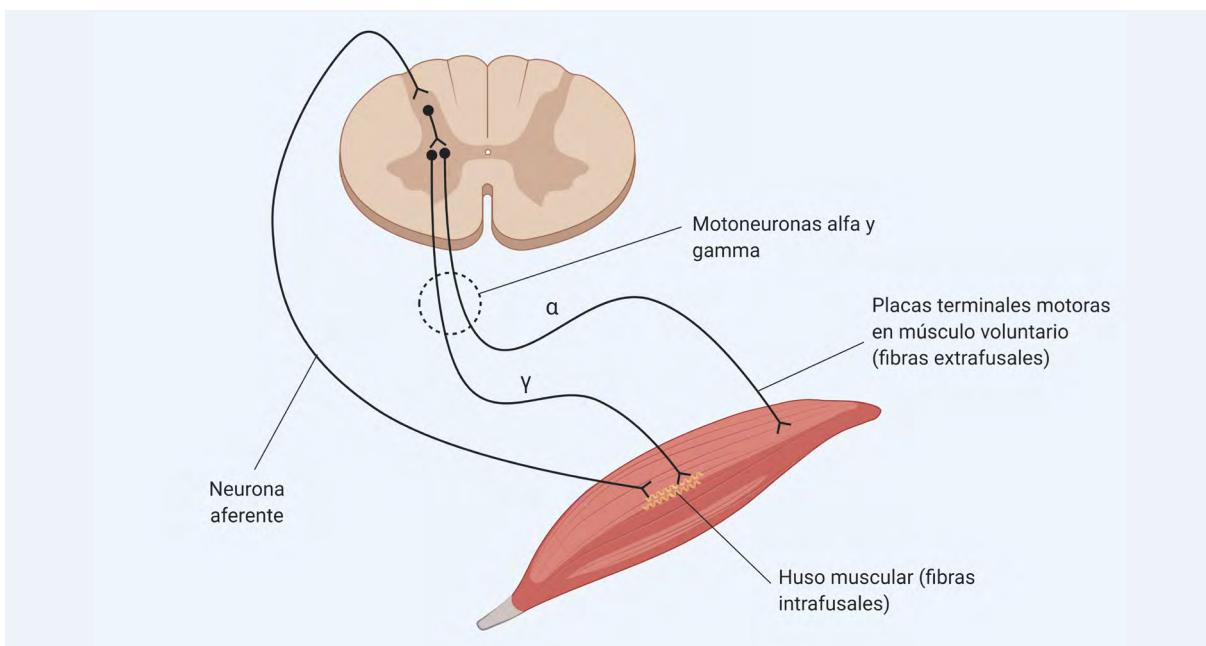


Figura 2-3 Motoneuronas.

Las motoneuronas inferiores de la médula espinal se dividen en alfa y gamma. Dan inervación motora a las fibras musculares extrahusiales (neuronas alfa) y las intrahusiales (neuronas gamma). Las neuronas motoras alfa son responsables directas de que el músculo genere fuerza, cada una de ellas y las fibras musculares que inerva forman la unión neuromuscular o placa motora. Las motoneuronas gamma inervan fibras del huso muscular, intervienen en la detección del cambio de longitud del músculo. Imagen por Luis José Ramírez, adaptada de Biorender. Editada de: Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2021). Tratado de fisiología médica.

Los tipos de motoneuronas son (ver figura 2-3):

- Las **motoneuronas** gamma, son neuronas relativamente pequeñas, transmiten su información a través de fibras mielínicas tipo A_γ. Su función principal es inervar los extremos de las fibras intrafusales de los husos neuromusculares, manteniendo el tono muscular en reposo, detectando cambios de longitud y permitiendo que el huso esté en armonía con el grado de contracción de las fibras extrafusales. Hay dos tipos de motoneuronas Gamma, las dinámicas y las estáticas.
- Las **motoneuronas** alfa, son la vía final común para las funciones motoras, toda la actividad, en última instancia llega a ellas. Emiten fibras mielínicas tipo A_a a lo largo de su trayecto se ramifican, por lo que termina inervando una gran cantidad de células musculares.

¿SABÍAS QUE...

Cuando se contrae un conjunto de músculos agonistas, simultáneamente, hay inhibición de los músculos antagonistas, debido a una señal inhibitoria que bloquea la motoneurona de esos músculos; a esto se le llama Inhibición Reciproca.

Placa Neuromuscular y Contracción Muscular

La unión o placa neuromuscular es el sitio donde las neuronas motoras establecen contacto con el músculo inervado.

Las fibras mielínicas llegan hasta el músculo donde sus axones se ramifican y cada una de ellas termina en una depresión profunda de la fibra muscular. Esta fibra nerviosa es una estructura presináptica que contiene vesículas llenas del neurotransmisor **Acetilcolina**.

La liberación de este neurotransmisor a la placa neuromuscular hace que se difunda y llegue a los **receptores nicotínicos** musculares de acetilcolina. Estos receptores colinérgicos funcionan como canales de Na⁺ activados, que al estimularse, inician el flujo de iones Na⁺ hacia el sarcoplasma de la fibra muscular, provocando la despolarización de esta, y a su vez, iniciando la contracción muscular.

El estímulo despolarizante se regula debido a la **acetilcolinesterasa**, una enzima que se encuentra en la hendidura sináptica. Esta enzima degrada el neurotransmisor acetilcolina con rapidez deteniendo la despolarización y la contracción.

La inervación de las células musculares es indispensable para que el músculo mantenga su integridad funcional. Debido a ciertos factores tróficos liberados por los axones de las neuronas motoras y el propio estímulo eléctrico, los músculos conservan su integridad; cuando se pierde la inervación, el músculo comienza a atrofiarse hasta quedar solo un tejido cicatrizal que no puede volver a ser funcional.²

¿SABÍAS QUE...

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmunitaria, esta imposibilita la conducción nerviosa, alterando la disponibilidad de acetilcolina en la placa neuromuscular; se manifiesta con debilidad muscular, diplopía, dificultad para deglutar y masticar.

Huso Neuromuscular

Los husos neuromusculares son pequeños receptores fusiformes, que se encuentran en los vientres musculares y funcionan como receptores propioceptivos que informan al SNC sobre la longitud o grado de estiramiento muscular (ver figura 2-4).

Cada huso tiene tres componentes elementales:

- Fibras musculares intrafusales contráctiles con un centro no contráctil.
- Nervios aferentes mielinizados de gran tamaño, que inervan las fibras intrafusales y se dirigen a la médula espinal.
- Motoneuronas Gamma, que se originan en la médula espinal y se dirigen al huso para inervar sus extremos contráctiles.

Los husos musculares se localizan paralelos a las fibras estriadas esqueléticas que son responsables de la contracción muscular, conocidas como fibras musculares extrafusales. En contraste, las fibras musculares intrafusales se encuentran dentro de los husos y no proporcionan apoyo a la contracción del músculo.

En el huso muscular existen dos tipos de terminaciones sensitivas, un grupo primario, el Grupo IA y otro grupo secundario, el Grupo II.

Las fibras aferentes IA son muy sensibles a la velocidad del cambio de la longitud muscular durante un estiramiento, esto se conoce como respuesta dinámica. Estas fibras informan sobre el movimiento y permiten realizar movimientos correctores rápidos. Las fibras IA en conjunto con las II proporcionan información del músculo en estado de equilibrio, a esto se le conoce como respuesta estática.

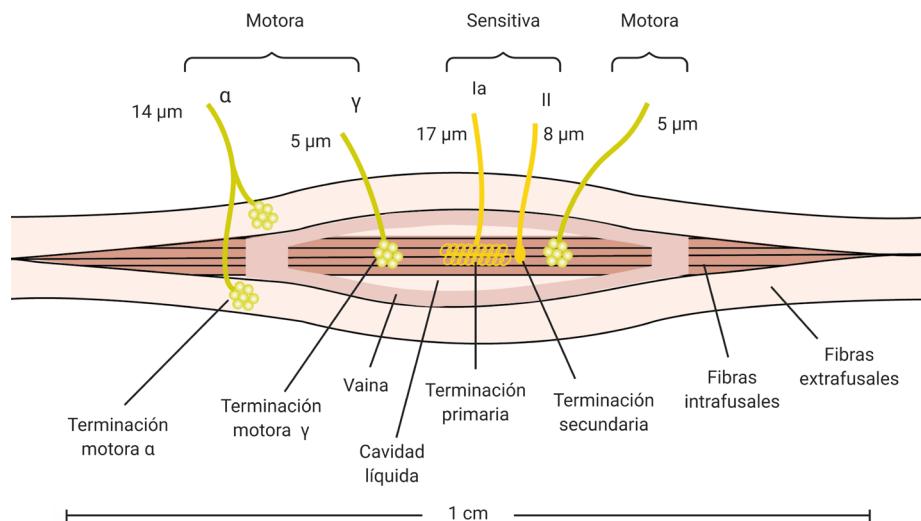


Figura 2-4 Huso muscular.

El huso muscular se sitúa dentro de las fibras musculares esqueléticas, corresponden a receptores encapsulados y fusiformes. Cada huso contiene de ocho a diez fibras en su interior, las que reciben el nombre de fibras intrafusales; están rodeadas por las fibras extrafusales, las que representan la mayor parte de la masa muscular esquelética. Imagen por Luis José Ramírez, adaptada de Biorender. Editada de: Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2021). Tratado de fisiología médica.

¿SABÍAS QUE...

Cuando un huso neuromuscular se estira, genera un estímulo de retroalimentación que mantiene la longitud del músculo. Si el músculo se estira mucho, el huso provoca su acortamiento reflejo para evitar dañarse. Una vez que el músculo se acorta, la actividad aferente del huso disminuye y el músculo se relaja.

Reflejo miotáctico o estiramiento muscular

Los reflejos son respuestas estereotipadas automáticas y rápidas que se dan a cualquier nivel del sistema nervioso, con el efecto de proteger al organismo. Se pueden clasificar de diversas maneras, una forma común es tomando como referencia el número de neuronas involucradas en el circuito neuronal correspondiente.

El reflejo más sencillo es el reflejo monosináptico que consta de un receptor periférico, su neurona aferente, la neurona eferente y su efecto. Estos se conocen como arcos reflejos. Los reflejos que involucran más neuronas se conocen como polisinápticos, que pueden variar desde tres neuronas hasta cientos de ellas³.

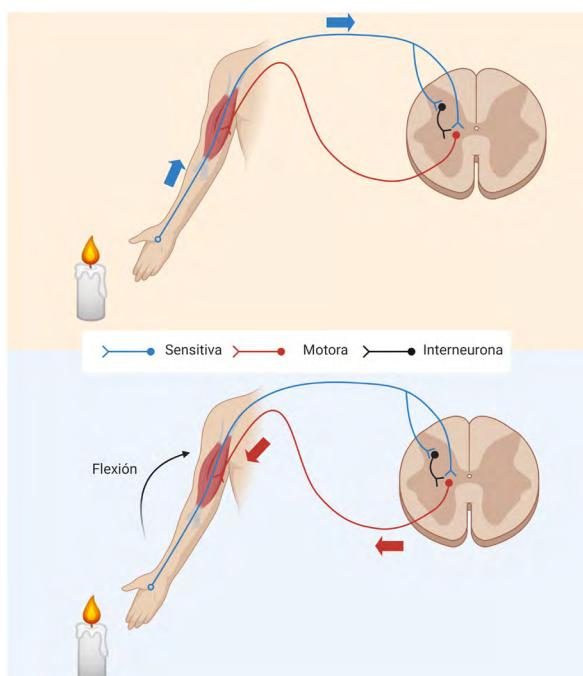


Figura 2-5 Reflejo miotáctico.

Es un reflejo monosináptico. Consiste en una respuesta automática y estereotipada ante la estimulación de diferente tipo. El reflejo de estiramiento, junto con el huso muscular, protege al músculo de un exceso de tensión. Imagen por Luis José Ramírez, adaptada de Biorender. Editada de: Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2021). Tratado de fisiología médica.

El reflejo miotáctico es monosináptico (ver figura 2-5), consiste en el estiramiento del huso muscular, estimulando una fibra nerviosa tipo IA que se origina en el huso e ingresa en la raíz dorsal de la médula espinal. Una rama de la fibra se dirige al asta anterior de la sustancia gris donde hace sinapsis con interneuronas, o directamente con motoneuronas anteriores, que envían fibras nerviosas de nuevo al mismo músculo. La importancia de este reflejo de estiramiento es que sigue provocando la contracción mientras el músculo se mantenga con una longitud excesiva.

Vías de Conducción nerviosa motora

Vía Corticoespinal

La vía de salida más importante de la corteza motora es el fascículo corticoespinal, también llamado vía piramidal. Esta vía, ilustrada en la figura 2-6, no solo proviene de la corteza motora primaria, a partir de las neuronas piramidales gigantes (células de Betz), sino también de la corteza premotora y de la corteza somatosensorial primaria.

Cuando el fascículo corticoespinal sale de la corteza pasa por el brazo posterior de la capsula interna, entre el núcleo caudado y el putamen (componentes de los ganglios basales) después desciende por el tronco encefálico atravesando el mesencéfalo y la región ventral del puente. A medida que desciende el tronco cerebral, a través del haz geniculado, envía fibras a los núcleos motores de los nervios craneanos del otro lado.

A nivel del bulbo y la medula espinal ocurre la decusación de las fibras nerviosas (decusación de las pirámides) aquí es donde el 85% de las fibras se cruzan y descienden por el cordón dorsolateral opuesto recibiendo el nombre de haz corticoespinal lateral. El 15% que no se cruza, sigue su descenso ipsilateral recibiendo el nombre haz corticoespinal ventral o anterior.

Fascículo Corticoespinal Lateral y Ventral

El fascículo corticoespinal lateral inerva los diversos grupos musculares de forma indirecta, ya que sus sinapsis llegan principalmente a través de interneuronas. El fascículo corticoespinal anterior se relaciona principalmente con la inervación de los segmentos torácicos encargados del control postural bilateral.⁶

Haz Geniculado

Las fibras de este fascículo se originan en los campos oculares, corteza somatomotora y somatosensitiva. Algunas fibras de este fascículo llegan a la formación reticular del tronco del encéfalo y a los colículos superiores⁴.

El haz geniculado corticonuclear o corticobulbar acaba en los núcleos motores de los nervios craneales oculomotor, troclear, trigémino, abducens, facial, glosofaríngeo, vago, accesorio e hipogloso.

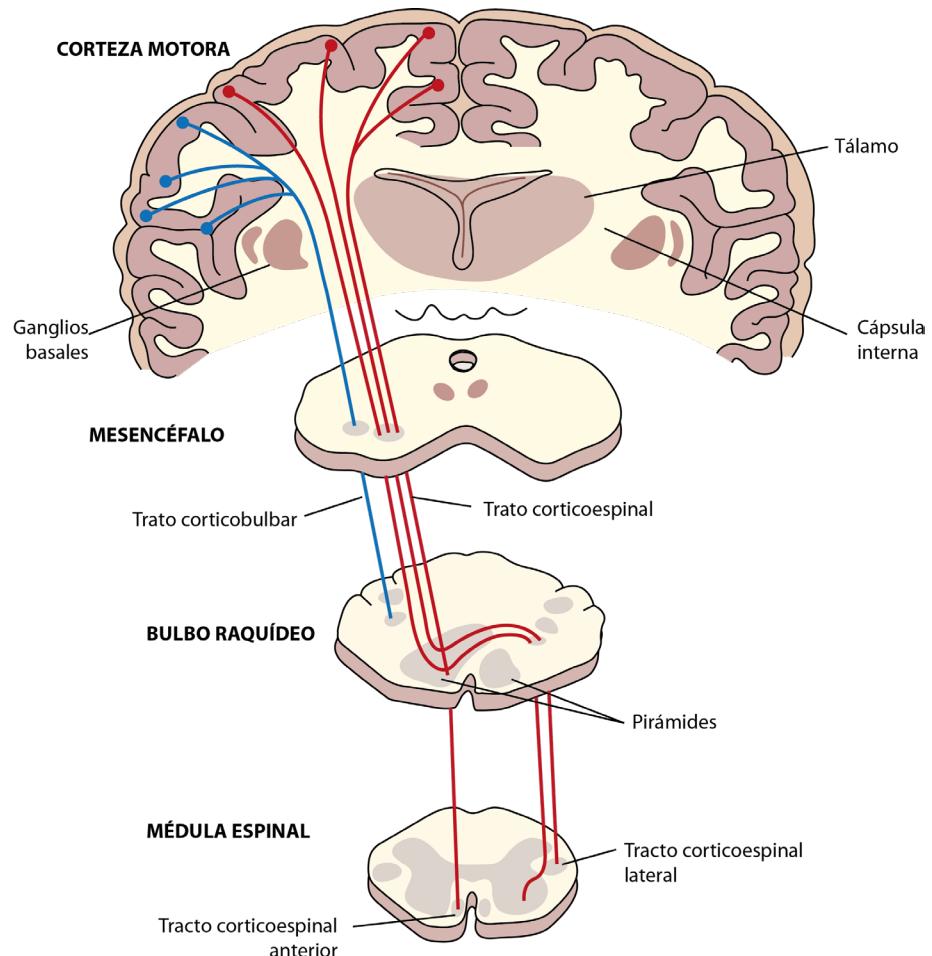


Figura 2-6 Vía piramidal.

La vía piramidal inicia en la corteza cerebral, donde las motoneuronas de primer orden tienen sus cuerpos celulares, su axón desciende para formar sinapsis con la motoneurona inferior en la médula espinal. Funcionalmente la vía piramidal se divide en dos partes: el tracto corticobulbar o corticonuclear, y el corticoespinal. El tracto corticobulbar surge en la parte lateral de la corteza motora y viaja hasta los núcleos motores de los nervios craneales. Este dirige los músculos de la cabeza y el cuello.

El tracto corticoespinal inicia en la corteza cerebral a partir de las células gigantes de Betz, en su descenso convergen en la capsula interna, y a nivel de las pirámides este tracto se divide en dos: el tracto corticoespinal lateral y el tracto corticoespinal anterior. En este punto las fibras se decusan, luego descienden hasta el asta ventral de la médula, donde se conectan con las motoneuronas inferiores. Este tracto controla el movimiento voluntario del cuerpo. Imagen por Luis José Ramírez, adaptada de Biorender. Editada de: Norris, T. L. (2019). Porth. Fisiopatología: Alteraciones de la Salud. Conceptos Básicos. LWW.

Su distribución en la cápsula interna está muy próxima al fascículo corticoespinal, por lo que las lesiones que afectan las extremidades, generalmente cursan con afectación facial.

Los músculos de la expresión facial inferiores reciben casi de forma exclusiva la inervación por el hemisferio cerebral contralateral por eso las lesiones

centrales del nervio facial desvían la comisura de la boca y de la porción inferior de la cara hacia el lado afectado.

La distribución de las fibras corticonucleares en los núcleos motores del trigémino hace que cada núcleo reciba un mismo número de fibras de ambos hemisferios cerebrales.

Los nervios craneales glosofaríngeo y vago tienen inervación doble, pero la inervación de la úvula es principalmente contralateral, por lo tanto, la lesión de las fibras corticonucleares de la derecha se manifiestan con debilidad de los músculos del paladar izquierdo impidiendo su elevación, además se observa la desviación de la úvula al lado sano. En cuanto al nervio accesorio sus fibras se distribuyen principalmente al núcleo del accesorio ipsilateral.⁵

¿SABÍAS QUE...

Las fibras del Haz Geniculado reciben su irrigación por las arterias lentículoestriadas, si estas se lesionan, no solo se altera la función motora cortical, sino también los movimientos asociados a los ganglios basales y a las fibras sensitivas que comparten la misma irrigación.

MOTONEURONA SUPERIOR

Las enfermedades de la neurona motora son un grupo de trastornos neurológicos progresivos que destruye las mismas. La integridad de las motoneuronas es imprescindible para la actividad muscular voluntaria como hablar, caminar y respirar.

Etiología

Las enfermedades de la neurona motora se clasifican en esporádicas o no heredadas y en hereditarias, como se muestra en la tabla 2-1. Hasta ahora, las causas de los casos esporádicos son desconocidas, pero pueden estar implicados factores ambientales, tóxicos, virales, o genéticos. Se sabe que pueden estar desencadenados por la exposición a radioterapia, rayos u otra lesión eléctrica, cánceres, o exposición prolongada a drogas tóxicas o toxinas ambientales. Si la enfermedad es heredada, también se clasifica de acuerdo con el modo de herencia, ya sea autosómico dominante o recevisor.⁸

TABLA 2-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

NEOPLASIAS

- Tumores del lóbulo frontal (tumores prefrontales)
- Tumores precentrales
- Quiste epендimario (Ependimoma)

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Neurocisticercosis

CAUSAS HEREDITARIAS

- Esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELA)
- Enfermedad lateral primaria (PLS)
- Paraplejia espástica familiar (FSP)
- Parálisis polimuscular espástica

Evento cerebrovascular (ECV)

El ECV es un síndrome de déficit neurológico focal, ocasionado por un trastorno vascular que lesiona al tejido cerebral.

Los factores de riesgo asociados son la edad avanzada, hipertensión, el sexo, un ECV previo, antecedentes familiares, tabaquismo, diabetes mellitus, cardiopatía, hipercoagulabilidad, hipercolesterolemia. Otros factores incluyen la obesidad, sedentarismo, alcoholismo, drogas y tratamiento de sustitución hormonal.

Hay 2 tipos principales de eventos cerebrovasculares:

- Los ECV isquémicos son provocados por una obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, debido a trombosis (20% por enfermedad ateroesclerótica y 25% por ataque lagunar), émbolos (20%), ataque criptógeno (30%) y otras causas (5%). Este tipo de evento es el más frecuente, hasta en un 80% de los casos.
- El ECV hemorrágico es el resultado de la ruptura de un vaso sanguíneo, provocada por hipertensión, aneurisma o una malformación arteriovenosa; tiene un índice de mortalidad elevado. La hemorragia intracerebral resultante puede provocar hematoma focal, edema, compresión del contenido cerebral o espasmo de vasos sanguíneos adyacentes.

Las manifestaciones específicas de ECV siempre son de inicio súbito y focales, pero están determinadas

TABLA 2-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

CAUSAS ESPORÁDICAS

ALTERACIONES CEREBROVASCULAR

- ECV isquémico
- ECV hemorrágico

por la arteria cerebral afectada, por el área cerebral que irriga ese vaso y por la circulación colateral.

Los síntomas más frecuentes son caída facial, debilidad de brazos, alteración del lenguaje (afasia), parálisis unilateral, amaurosis fugaz o hemianopsia, pérdida súbita del equilibrio y ataxia⁹.

Neoplasias

- Los tumores prefrontales se encuentran por delante de la circunvolución precentral. La compresión de las fibras piramidales puede producir hemiparesia contralateral de predominio facioobraquial.
- Un gran tumor precentral puede producir solamente una paresia o una monoplejía, acompañada tempranamente de signos piramidales¹⁰.
- Los ependimomas mixopapilares aparecen en el cono medular y cauda equina. La afectación de estos conlleva la aparición de hiperreflexia, clonus y paresia.

Neurocisticercosis

La neurocisticercosis es la parasitosis más frecuente del SNC en todo el mundo. La manifestación más frecuente son las convulsiones parciales de comienzo reciente, con generalización secundaria o sin ella. Pueden lesionar la sustancia blanca o gris, el tálamo, los ganglios basales, ocasionando manifestaciones clásicas de síndrome piramidal.¹²

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

También se conoce como enfermedad de Lou Gehrig, en la mayoría de los casos se hereda de forma autosómica dominante, pero también puede ser recesiva. Los primeros síntomas pueden incluir espasmos musculares, calambres, rigidez o debilidad, seguidos de trastornos del habla y dificultad para masticar o disfagia.

Existen otras enfermedades hereditarias que afectan los fascículos de la vía piramidal, como la enfermedad lateral primaria (PLS), la paraplejia espástica familiar (PSF) y la parálisis polimotora espástica.

Fisiopatología

La aparición del síndrome de motoneurona superior está regulado por los siguientes mecanismos:

Procesamiento intraespinal anormal

- Incremento de las entradas sensoriales a la médula espinal. Es la principal alteración del trastorno espástico. Ocurre por la interrupción de los impulsos descendentes, generando que las motoneuronas espinales activen corrientes dependientes de voltaje por un desbalance del calcio y el sodio, amplificando y prolongando la respuesta de las motoneuronas a las sinapsis excitatorias, desarrolla potenciales de meseta o descargas espontáneas en respuestas a un impulso transitorio, alterando el estiramiento pasivo.
- Circuitos reflejos interneuronales alterados. En condiciones normales el tracto reticuloespinal dorsal inhibe el reflejo de estiramiento mediante circuitos espinales inhibitorios; algunos actúan sobre la membrana de la motoneurona alfa a través de una inhibición postsináptica, sin embargo al perderse este mecanismo inhibitorio, se perpetua el reflejo de estiramiento.

¡RECUERDA!

La triada clínica clásica de la afectación de la vía piramidal se compone por hiperreflexia, clonus y paresia.

Procesamiento supraespinal y suprasegmentario

Este mecanismo se caracteriza por un desequilibrio entre las señales excitatorias e inhibitorias. Un daño en la vía de motoneurona superior altera el equilibrio entre estas señales supraespinales altera su regulación sobre el reflejo de estiramiento¹⁶.

Manifestaciones clínicas

Cuando están afectadas las neuronas motoras superiores, aparecen diversos signos y síntomas característicos:

Hiperreflexia

Es la complicación más severa de las lesiones espinales. Las vías descendentes del cerebro modulan patrones organizados de actividad simpática y reflejos autonómicos segmentarios; con las lesiones espinales se pierde el control hipotalámico de estos.

La hiperreflexia consiste en una descarga simpática masiva en respuesta a estímulos por debajo del nivel de la lesión.

Los estímulos aferentes viajan desde la asta dorsal de la médula por el fascículo espinotalámico lateral y las columnas posteriores de la médula, lo que lleva a una activación de los reflejos simpáticos; en condiciones normales este reflejo debería ser inhibido.²²

Puede ocurrir con lesiones incompletas y los síntomas pueden iniciar en cualquier momento desde las tres semanas a los 12 años después de la lesión.

Clonus

Siempre es patológico e indica lesión de la primera neurona motora. Consiste en contracciones reiteradas de los músculos implicados en el reflejo, sucede cuando los husos musculares son estimulados con elongación inicial brusca y sostenida. La disminución de la actividad del huso induce relajación muscular, lo que determina que la fibra del huso se vuelva a estirar y comience nuevamente el ciclo.

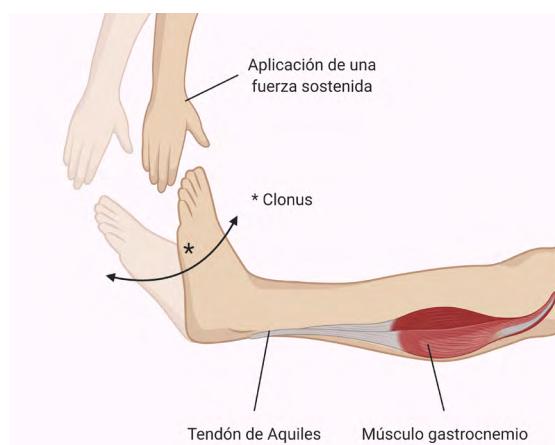


Figura 2-7 Clonus.

El clonus consiste en ciclos rítmicos de contracción-relajación de músculos flexores y extensores, en respuesta a un estiramiento sostenido como el generado en la tensión del tendón calcáneo. Imagen creada en Biorender por Luis José Ramírez.

El clonus rotuliano se obtiene impulsando esta hacia abajo con los dedos y el pulgar; manteniendo una presión se obtiene como respuesta el ascenso y descenso de la rótula por contracción sucesiva del cuádriceps. El clonus aquileo se puede desencadenar al mantener una tensión sobre el tendón de Aquiles (ver figura 2-7); se realiza de forma rápida una dorsiflexión del pie y se ejerce una ligera presión.¹⁸

Parálisis polimuscular

En la realización del movimiento ningún músculo actúa aisladamente, por tal motivo, una lesión de la motoneurona superior, que es el aparato incitador, ocasionará una parálisis, por ejemplo: monoplejía, hemiplejía, etcétera.

Atrofia por desuso

Cuando un músculo normalmente inervado no se usa por períodos prolongados, las células musculares reducen su diámetro, aunque las células no mueren, pierden gran parte de sus proteínas contráctiles y se debilitan. Se presenta también en condiciones como la inmovilización o la enfermedad crónica.

¿SABÍAS QUE...

La presencia del signo de Babinski en recién nacidos es fisiológico, esto sucede porque su sistema piramidal aun no se ha desarrollado completamente. Se considera patológico después de los dos años de edad.

Signo de Babinski

Este reflejo se evoca al estimular la cara lateral de la planta del pie (ver figura 2-8). Es debido a la liberación de centros medulares inhibitorios, que producen dorsiflexión del primer dedo con abducción de los otros dedos¹⁹. El neurólogo francés Joseph Babinsky señaló que se podía observar en pacientes con alteración del sistema piramidal o con parálisis espástica congénita, en pacientes anestesiados, comatosos o en estado postictal²⁰.



Figura 2-8 Signo de Babinski.

El signo de Babinski se considera positivo cuando, al estimular la región plantar, se obtiene una respuesta extensora en abanico. Es indicativo de lesiones de la vía piramidal. Imagen creada por Luis José Ramírez.

Signo de la Navaja de Muelle

Cuando un miembro está espástico y se intenta desplazarlo rápidamente, se percibe una resistencia aumentada que es mayor al inicio del movimiento, para luego vencerlo de un golpe (ver figura 2-9).

En el signo de la navaja, la relajación luego de la resistencia inicial, obedece al efecto inhibidor de los órganos musculotendinosos de Golgi, los que, debido a su alto umbral, solamente entran en acción a partir de un cierto grado de estiramiento.

El reflejo de Golgi reduce la fuerza de contracción muscular generada por las motoneuronas alfas, en casos donde la fuerza muscular generada pone en peligro la integridad del músculo o del tendón.

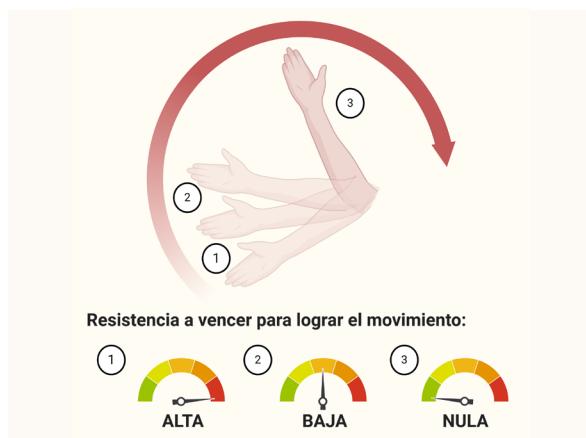


Figura 2-9 Signo de navaja.

Se produce como resultado de una espasticidad, ante la dificultad de lograr el umbral de los órganos tendinosos de Golgi. La resistencia pasa de ser máxima, a nula o escasa una vez logrado el movimiento. Imagen creada en Biorender por Luis José Ramírez.

MOTONEURONA INFERIOR

Las enfermedades de la motoneurona inferior, son trastornos neurológicos progresivos que selectivamente afectan las células del asta anterior de la médula espinal de donde salen fibras que inervan las fibras musculares esqueléticas.

Las lesiones interrumpen la comunicación entre los músculos y todos los impulsos nerviosos provenientes de los reflejos de la médula espinal, incluyendo el reflejo de estiramiento que preservan el tono muscular.⁹

Etiología y Patogenia

Las lesiones interrumpen la comunicación entre los músculos y todos los impulsos nerviosos provenientes de los reflejos de la médula espinal, incluyendo el reflejo de estiramiento. Diversas patologías se presentan con estas alteraciones:

Fibromialgia: es ocasionada por un polimorfismo genético. También se ha visto asociada a causas infecciosas y factores ambientales.²³ Se caracteriza por una lesión constante de las fibras nociceptivas periféricas, cuyo núcleo y relevo neuronal se encuentran desde la médula hasta el asta dorsal. Se manifiesta con dolor crónico generalizado, hiperalgesia a la estimulación mecánica, térmica, y eléctrica.

Poliomielitis: Es una enfermedad infecciosa aguda, caracterizada por la afectación selectiva de neuronas motoras de la sustancia gris del asta anterior. Las neuronas sufren cambios degenerativos hasta llegar a la muerte neuronal, con la consecuente atrofia de los músculos esqueléticos. La principal complicación es la parálisis simétrica permanente, más común en las extremidades inferiores.²⁴

¡RECUERDA!

Para el diagnóstico de enfermedades de la neurona motora, son esenciales los estudios de electromiografía y conducción nerviosa, ya que diferencian las formas desmielinizantes y axónicas de la neuropatías.

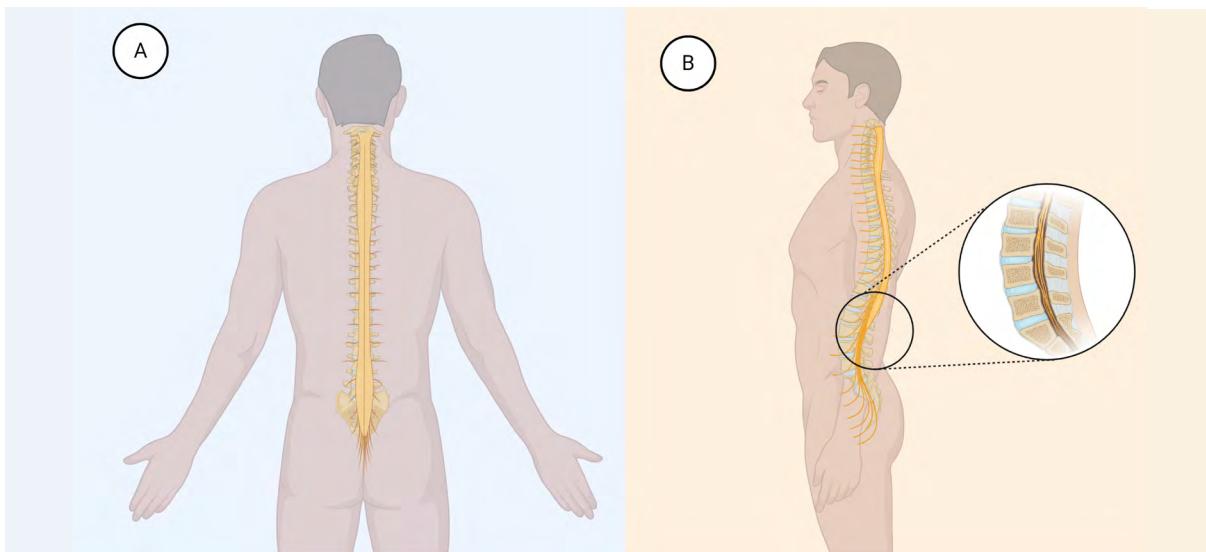


Figura 2-10 Médula espinal y cauda equina.

A La médula espinal permite la transmisión de información desde y hacia el sistema nervioso central; se encuentra alojada en la columna vertebral. Cualquier proceso ocupante en algún nivel de la médula espinal puede desencadenar un síndrome de compresión radicular. B La cauda equina o cola de caballo transmite y recibe impulsos de los miembros inferiores. Imagen creada en Biorender por Luis José Ramírez.

- **Guillain Barré:** Es la neuropatía postinfecciosa inmunomediada más común de la parálisis neuromuscular aguda flácida. Un lipopolisacárido presente en la membrana bacteriana es similar a los componentes de los nervios periféricos, provocando una respuesta inmune cruzada en estos o en la unión neuromuscular²⁵.
- **Síndrome de compresión radicular y lesión radicular:** Se desencadena por la compresión de una raíz nerviosa (ver figura 2-10A), desarrollado por hernias discales (más común), espondilosis, tumoraciones, traumatismos, entre otras²⁸.
- **Síndrome de cono medular y cola de caballo:** La etiopatogenia de esta enfermedad se ve relacionada con lesiones traumáticas y no traumáticas. Los nervios simpáticos lumbares, los parasimpáticos y somáticos sacros, se originan dentro del cono medular (ver figura 2-10B) y son llevados dentro de las raíces de la cola de caballo. Su principal complicación es el déficit neurológico severo.
- **Síndrome neurítico y polineurítico:** En la neuropatía o síndrome neurítico, es imprescindible identificar si la enfermedad es del axonio, de la mielina o de la neurona. El síndrome Polineurítico o polineuropatía se da cuando la lesión sucede en las fibras gruesas, favoreciendo a la desmielinización asociada a IgM monoclonal.
- Los anteriores son síndromes que provocan alteración sensitiva, motora o autonómicas de uno o varios troncos nerviosos, se caracterizan por ser asimétricas, causar ataxia proprioceptiva, temblor en las extremidades y arreflexia.
- **Lesión placa motora:** Las lesiones en la placa motora se deben al compromiso de la unión neuromuscular en la terminal presináptica, esta es dañada por botulismo, hipermagnesemia o por el síndrome miasteniforme de Lambert Eaton, y la terminal postsináptica que se daña por miastenia gravis, síndromes miasteniformes congénitos, relajantes musculares e intoxicación por organofosforados; alterando la fisiología de la contracción muscular.²⁹
- **Parálisis monomuscular flácida:** Es un trastorno frecuente que se debe a patologías neuromusculares de presentación aguda, que se caracteriza por afectar uno, dos o cuatro (paraplejía crural o braquial). Se le conoce como un trastorno motor agudo o hiperagudo, de progresión rápida de múltiples etiologías como enfermedad de la asta anterior de la médula espinal, enfermedad de los plexos, raíces y nervios periféricos o enfermedades de la unión neuromuscular.³⁰
- **Atrofia temprana:** Enfermedad neuromuscular autosómica recesiva, que se caracteriza por la degeneración de las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula espinal.

Se produce por dos mecanismos, el primero es la alteración de la conectividad en la unión neuromuscular; y segundo, la muerte de las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula espinal.

La muerte de las neuronas motoras conduce al desarrollo de la debilidad muscular progresiva, simétrica, proximal y de predominio axial. La principal complicación es que conduce a la muerte por paro respiratorio.

Manifestaciones clínicas

Parálisis monomuscular: Cuando hay una lesión de la motoneurona inferior o periférica, la parálisis solo es de los músculos que gobierna el nervio afectado. Ejemplo: si se lesiona el nervio musculocutáneo, se afectarían los músculos bíceps y braquial anterior.

Fasciculaciones: obedecen a la degeneración de las motoneuronas inferiores o a la inestabilidad de la unidad motora por la afectación de algunas fibras musculares; se manifiestan como contracciones involuntarias de pequeños grupos musculares, visibles bajo de la piel, y son el primer signo detectable en el músculo tanto en la clínica como en el electromiograma. Se evocan tras la contracción voluntaria o percusión del músculo.

Hiporreflexia: el arco reflejo se ve interrumpido en la vía eferente, y como consecuencia, los reflejos se atenúan, hasta que terminan por abolirse.

Hipotonía: es causada por la pérdida de la inervación muscular, al principio hay pérdida de la fuerza muscular, pero progresa hacia parálisis. Las fibras musculares que pierden la inervación se atrofian causando la marcada pérdida de masa muscular (amiotrofia) característico de la condición.

Atrofia muscular temprana: se produce atrofia por denervación, provocando debilidad extrema (fláccida).

ELECTROMIOGRAFÍA

Este estudio electrofisiológico confirma el carácter neurogénico de la debilidad y lo diferencia otras causas, permite localizar la lesión a la asta anterior y determinar la extensión de la enfermedad. Identifica solo si hay lesión del sistema motor, y no así del sistema sensitivo o autónomo.

CONCEPTOS IMPORTANTES

PARESIA Y PARÁLISIS

La lesión de la segunda motoneurona, puede ser nuclear; cuando la lesión se da en los núcleos de origen de las segundas neuronas, tanto a nivel del tallo cerebral como de la médula espinal; o infranuclear cuando esta ocurre en alguna parte del trayecto de las fibras que conforman la vía motora, a partir del núcleo efector, hasta el efector periférico.^{17, 33, 39}

Plejía: parálisis; es la pérdida completa de la motilidad voluntaria.³⁷

Paresia: debilidad muscular o pérdida parcial de la función motora.³⁷

Paraparesia: debilidad de los miembros inferiores, acompañada de limitación en el rango de movimiento de ambos miembros inferiores.³⁷

Paraplejía: parálisis de ambos miembros inferiores, en el contexto de lesión de la segunda motoneurona, se le denomina paraplejía flácida, puede clasificarse como nuclear o infranuclear, la primera, también llamada paraplejía flácida medular se debe a una lesión de la segunda motoneurona en el asta anterior o en su trayecto intramedular, mientras que la paraplejía infranuclear, también llamada paraplejía flácida neurítica, se localiza en las raíces o troncos de los nervios periféricos.³⁹

Diparesia: debilidad muscular o pérdida parcial de la función motora de ambos miembros superiores.^{37, 39}

Diplejía: parálisis de ambos miembros superiores, si bien son infrecuentes, las causas pueden ser debido a lesión localizada de las neuronas en el asta anterior a nivel cervical, por poliomielitis, u otros trastornos que dañen las raíces anteriores o nervios periféricos de forma simétrica como el botulismo y Guillain-Barré.³⁹

Monoplejía: pérdida de la motilidad voluntaria total que afecta a una extremidad, puede ser braquial o crural, y se clasifican como medulares o radiculares, siendo afectada la segunda motoneurona en el asta anterior o en su trayecto intramedular, o una afectación total o parcial de las raíces de los plexos braquiales o crurales, respectivamente.^{37, 39}

Monoparesia: déficit motor incompleto de un miembro, limitándose a una disminución de la fuerza y rango de movimiento.³⁹

Parálisis Nerviosa Aislada: implica la lesión exclusiva de un nervio periférico, algunos ejemplos típicos son la parálisis del nervio radial, parálisis del nervio mediano y parálisis del nervio cubital.³⁹

Ideas Clave

- Los síndromes de la neurona motora son producto de daños a nivel de la anatomía del sistema nervioso.
- El síndrome de la neurona motora primaria es caracterizado por lesión de áreas motoras de la corteza cerebral y sus fibras proyectadas a través del cerebro que descenden hacia la médula espinal.
- La vía afectada en lesión de motoneurona es la vía piramidal o corticoespinal.
- La vía corticoespinal se origina en la corteza, por las neuronas piramidales gigantes (células de Betz) que desciende hasta la médula espinal.
- El síndrome de la motoneurona secundaria es caracterizado por lesiones a nivel del asta anterior medular, terminal pre o postsináptica, terminaciones nerviosas periféricas o la placa neuromuscular.
- Las causas de las lesiones de la primera neurona motora pueden ser esporádica (factores ambientales, tóxicos o virales) o hereditarias.
- El cuadro clínico de lesión de neurona motora primaria está caracterizado por signos como hiporreflexia, clonus, espasticidad, reflejos patológicos presentes, signo de navaja y fasciculaciones ausentes.
- La placa motora es el sitio donde las neuronas motoras establecen contacto con el músculo.

- Dentro de las principales indicaciones para realizar una electromiografía, se encuentran: los defectos en la transmisión neuromuscular, denervación por afección de vías nerviosas periféricas,
- La electromiografía permite localizar el sitio específico, extensión y gravedad, ya sea por compromiso del sistema nervioso autónomo o solo por afección motora.
- Las lesiones de las neuronas motoras tienen como característica clínica la paresia y la plejía.
- La paresia es la disminución de la fuerza o perdida de la función de los músculos. Es un signo característico de la lesión de la neurona motora superior.
- La plejía es la imposibilidad completa de realizar un movimiento. Es signo de lesión de la neurona motora inferior.
- Tanto la plejía como la paresia se clasifican según los miembros que son afectados, con prefijos como mono (una extremidad), hemi (un lado del cuerpo), para (dos mitades simétricas del cuerpo, particularmente miembros inferiores) o tetra (que afecta ambos miembros superiores e inferiores).
- El cuadro clínico de lesión de neurona motora secundaria está caracterizado por signos como hiporreflexia, ausencia de clonus y presencia de fasciculaciones.

Autoevaluación del conocimiento

- ¿Qué es el síndrome de motoneurona?
- ¿Cuáles son los tipos de motoneuronas y qué funciones realizan?
- ¿Cuál es la vía afectada en casos de síndrome de motoneurona?
- ¿Cuál es el recorrido de la vía piramidal? ¿A qué se debe su nombre?
- ¿En qué tractos se divide la vía piramidal?
- ¿Qué tipo de información transporta la vía piramidal?
- ¿Cuál es la importancia del haz geniculado?
- ¿Cómo se conforman los husos musculares? ¿Qué relevancia tienen en los síndromes de neurona motora?
- ¿En qué consiste la inhibición recíproca?
- ¿En qué consiste el reflejo miotáctico o de estiramiento? ¿Cuál es su importancia en lesiones de neurona motora?
- ¿Cómo se clasifican las causas de lesión de motoneurona?
- ¿Cuáles son las principales etiologías de síndrome de motoneurona superior?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de un paciente con lesión de neurona motora primaria?
- ¿Cuáles son las principales causas de síndrome de motoneurona inferior?
- ¿Cuáles son los hallazgos clínicos más comunes en personas con síndrome de motoneurona inferior?
- ¿Cuáles son las diferencias clínicas entre un síndrome de motoneurona superior y un síndrome de motoneurona inferior?
- ¿Qué es la electromiografía? ¿Cuál es su importancia en el diagnóstico de afecciones motoras?
- ¿Qué información reporta una electromiografía?
- ¿Qué son las parálisis y plejías? ¿Cómo se clasifican?

CASO CLÍNICOS**CASO CLÍNICO 1**

Paciente masculino de 57 años procedente de San Lorenzo, Valle, acude a la Emergencia del Hospital Escuela por presentar hemiplejia faciobraquioocrural izquierda, iniciando en su rostro y progresando a sus extremidades, junto con dificultad para hablar, de 1 hora de evolución. Al preguntarle al familiar, refiere que fue diagnosticado hace 20 años con Hipertensión Arterial (HTA), al comienzo si estaba controlada, pero en los últimos 6 meses ha registrado presiones altas. También refiere que comenzó con debilidad muscular de ambas extremidades izquierdas hace una semana, deteriorándose hasta el día de hoy. El médico de turno rápidamente pide una Tomografía Computarizada (TC) cerebral de emergencia, mientras espera el resultado del examen, le realiza el reflejo rotuliano con una respuesta de +++, en el miembro superior izquierdo hay espasticidad con signo de la navaja, y al hacer el reflejo flexor plantar sale negativo. En los resultados de la TC se evidencia una lesión hiperdensa en la región subcortical derecha.

Conteste lo siguiente:

1.- ¿Qué otros signos y síntomas preguntaría para sustentar su sospecha diagnostica?

2.- ¿Cuál es su diagnóstico sindrómico?

3.- Según su frecuencia y el resultado de la TC, ¿Cuál es su posible etiología?

4.- Debido a que el reflejo flexor plantar fue negativo, el médico tuvo que evaluar ese mismo reflejo a través de sus sucedáneos.

Ayudemos a refrescar la mente del médico definiendo:

Signo de Schaeffer

Signo de Chaddock

Signo de Gordon

Signo de Oppenheim

Signo de Stransky

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 32 años que recientemente regresó de Brasil, acude al centro de salud de Manchen por presentar un cuadro febril agudo de 3 días de evolución, subjetivamente alta, no cuantificada, acompañado cefalea, conjuntivitis, mialgias y artralgias. El médico sospecha dengue, solamente le receta acetaminofén, ingesta constante de líquidos y reposo en casa. La paciente transcurrió un tiempo sin manifestaciones, pero cuatro semanas después presenta debilidad muscular bilateral, que inicia en ambos pies y en el transcurso del día asciende hasta los muslos, mostrando también debilidad en los músculos faciales. Su esposo la lleva a Emergencia del Hospital Escuela por desarrollar una leve dificultad para deglutar y respirar. En la evaluación del especialista se encuentra una disminución de los reflejos profundos, mostrando 1/+ en la mayoría de ellos. Inmediatamente solicita realizar una electromiografía, cuyos resultados evidencian una desmielinización de los nervios periféricos en ambas extremidades.

Conteste:

5.- ¿Mencione otros signos y síntomas que caracterizan a este tipo de síndromes de motoneurona?

6.- ¿Cuál es su impresión diagnóstica y cuál es su etiología más probable?

7.- ¿Cree que fue correcta la decisión del esposo de llevarla al hospital al presentar dificultad para deglutar y respirar? ¿Por qué?

ACTIVIDAD GENERAL

Explique brevemente la fisiopatología de los siguientes signos:

Signo de Babinski

Signo de la Navaja

Fasciculaciones

Clonus

REFERENCIAS

- Hall JE, Guyton AC. Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica. 13a ed. Barcelona, España. Elsevier España, S.L.U. 2016. p695-736.
- Michael Ross, Wojciech Pawlina. Histología Texto y Atlas correlación con biología molecular y celular. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health España; 2015. 354-357.
- Barret KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL. Ganong's Review of Medical Physiology. 25th ed. EEUU: McGraw-Hill Education 2016. p227-253.
- Haines DE. Neuroanatomía Clínica. 9a ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health; 2014. p134-456.
- Haines DE. Principios de Neurociencias. 4ta ed. Barcelona, España: Elsevier España S.L; 2014. p324-369.
- Snell RS. Neuroanatomía Clínica. 7ma ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health España; 2014. p242-514.
- Kiernan JA, Rajakumar N. Barr's The Human Nervous System. 10th ed. Philadelphia US: Wolters Kluwer Health 2014. p341-357.
- National Institute of Neurological Disorders and Strokes. Enfermedades de la neurona motora. Nih.gov. diciembre 2016. <https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/enfermedades-de-la-neurona-motora.htm>. Visitado el martes 31/03/2020.
- Porth C, Grossman S. Fisiopatología [internet]. Barcelona: Wolters Kluwer Health España; 2014. Capítulo 20. Enfermedad cerebrovascular; [Citado el 1 de abril del 2020]; p. 925-937.
- Guzmán J, Barrientos C. Tumores cerebrales. Unmsm.pe. Abril 2005.
- Madrigal M, Fernandez M. Hallazgo de quiste ependimario (ependimoma) intramedular en el estudio de la vía piramidal y síndrome siringomiélico.
- Harrison T, Resnick W, Wintrobe M, Thorn G, Adams, R, Beeson P, et al. Principios de medicina interna. Vol 2 [internet]. Distrito Federal: McGraw-Hill México; [Citado el 2 de abril del 2020]; p 902-903.
- Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Esclerosis lateral amiotrófica. Rarediseases.info.nih.2017.<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12374/esclerosis-lateral-amiotrofica>. Visitado el martes 31/03/2020.
- Harrison T, Resnick W, Wintrobe M, Thorn G, Adams R, Beeson P, et al. Principios de medicina interna. Vol 2 [internet]. Distrito Federal: McGraw-Hill México; [Citado el 2 de abril del 2020]; p 2636.
- Tierno B. ¿Espasticidad o rigidez?. Rhb-neuro-mad.com.2018.[https://rhbneuromad.com/2018/04/19/nuevo-articulo-espasticidad-o-rigidez/. .](https://rhbneuromad.com/2018/04/19/nuevo-articulo-espasticidad-o-rigidez/.)
- Sepúlveda P, Bacco J, Cubillos A. Espasticidad como signo positivo de daño de motoneurona superior y su importancia en rehabilitación. Scielo.org. 2018. <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v32n3/01208705-cesm-32-03-259.pdf>. Visitado el martes 31/03/2020.
- Porth C, Grossman S. Fisiopatología [internet]. Barcelona: Wolters Kluwer Health España; 2014. Trastornos de la función motora; [Citado el 31 de marzo del 2020]; p.846-847.
- Garrido J, Garcia J, Martin A. Exploración neurológica y atención primaria. Bloque II: motilidad voluntaria, funciones corticales superiores y movimientos anómalos. Elsevier.es. 2010.
- Garcia NR. Joseph Babinski. Bvs.hn. 2006. [http://www.bvs.hn/Honduras/SUN.THEPIXIE.NET/files/BUN_SYN_2006_1\(2\)D.pdf](http://www.bvs.hn/Honduras/SUN.THEPIXIE.NET/files/BUN_SYN_2006_1(2)D.pdf). Visitado el martes 31/03/2020.
- Pinzón A. Babinsky o Babinski. Scielo.org. 2011. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482011000400010. Visitado el martes 31/03/2020.
- Court J, Mellado L. La espasticidad muscular: aspectos fisiológicos y terapéuticos. publicacionesmedici-na.uc.cl. 1992. http://publicacionesmedicina.uc.cl/cuadernos/cuadernos_92/pub_13_92.html.

22. Herdenson R, Tellechea M. Anestesia en paciente portador de lesión raquímedular crónica. *Scielo.org*. 2014. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168812732014000100002

23. Guzmán-Silahua S, Muñoz-Gaytán D, Mendoza-Vázquez G, Orozco-Barocio G, García de la Torre I, Orozco-López G. Fibromialgia. *medigraphic* [Internet]. 2018 [cited 6 April 2020];13(2):63-65. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2018/rr182d.pdf>

24. Roldán J, Roldán P. Caso clínico de un paciente Post-Poliomielítico con apoyo de revisión bibliográfica previa. [Internet]. 2017 [cited 7 April 2020]. Available from: <http://193.147.134.18/bitstream/11000/4096/1/ROLDÁN%20JUAN%2C%20PATRICIA.pdf>

25. Niño Montero J, Quino Florentini M, Salazar Tenorio M. Síndrome de Guillain-Barré. *Revista Médica Carriónica* [Internet]. 2018 [cited 7 April 2020];8(1):II - V. Available from: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/reviewmedicacarrionica/article/view/272/201>

26. Martínez Rodríguez B, Aguilar Jorge Y, Peñález Llorente M, Lao Fernández K. Radiculopatía lumbosacra por hernia discal. Caracterización clínica electrofisiológica. *Revista Médica Granma* [Internet]. 2017 [cited 16 April 2020];21(1):108. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2017/mul171h.pdf>

27. Kingwell S, Curt A, Dvorak M. Factors affecting neuro-logical outcome in traumatic conus medullaris and cauda equina injuries. *Neurosurgical Focus* [Internet]. 2008 [cited 7 April 2020];25(5):E7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980481>

28. Campos Kraychete D, Kimiko Sakata R. Neuropatías Periféricas Dolorosas. Elsevier [Internet]. 2011 [cited 16 April 2020];61(5):351-353. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n5/es_v61n5a14.pdf

29. Vélez Van Meerbeke A, Ortiz Salas P, Prada., Prada Gaviria D. Decisiones en neurología. Tomo II. 1st ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario; 2016.

30. Villa-Manzano A, Vázquez-Solís, Zamora-López, Arias-Corona, Palomera-Ávila, Pulido-Galaviz et al. Alacranismo severo causante de parálisis flácida aguda. Reporte de caso [Internet]. *Redalyc.org*. 2016 [cited 7 April 2020]. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo/oa?id=457745149019>

31. Barquín Toca A. Disfunción del Metabolismo del RNA en las motoneuronas de la Atrofia Muscular Espinal. [Internet]. 2020 [cited 8 April 2020]. Available from: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14269/Barquin%20Toca%20Adriana.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

32. Matos, J. A. P., Oliviero, A., & Morín Martín, M. (2019). Enfermedades de las motoneuronas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(75), 4412–4422.

33. Osvaldo F. Tono Muscular. En: Osvaldo F. *Semiología del Sistema Nervioso de Fustinoni*. 14 edición. Editorial el Ateneo. Buenos Aires. 2006. P 135-168; 169-178.

34. Ramírez S, Hernandez J. Diagnóstico electrofisiológico de la enfermedad de la motoneurona. *Scielo.edu. acnweb.org*. 2017. <http://www.acnweb.org/guia/g7cap11.pdf>. Visitado el martes 31/03/2020.

35. Domínguez LO, Ramos LM, Toledo L, Montes de Oca TM. Esclerosis lateral amiotrófica: un reto actual para las neurociencias. 16 de Abril. 2018;57(267):55-63.

36. Zapata-Zapata CH, Franco-Dager E, Solaño-Atehortúa JM, Ahunca-VelásquezLF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia*. 2016 Abr-Jun;29(2):194-205. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n2a08.

37. Neurowikia. Monoplejia. *Neurowikia.com*. 2020. <http://www.neurowikia.es/content/monoplejia>. Visita-do el miércoles 31/03/2020.

38. Empendum. Paresia y parálisis. *Empendum.com*. 2020. <https://empendum.com/manualmibe/chapter/B34.I.1.21>. Visitado el martes 31/03/2020.

39. Argente H, Álvarez M. *Semiología médica*. 2nd ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013.

Síndrome Convulsivo

Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Marco Antonio Leon Suarez, Anielka Sofía Mayes Anduray, Karla Virginia Jiménez Mendoza, Gerardo Henrique Romero Vargas

Resumen

El síndrome convulsivo es un conjunto de signos y síntomas de disfunción cerebral que producen una descarga hipersincrónica o paroxística de un grupo de neuronas localizadas en la corteza cerebral. Las manifestaciones clínicas son muy variables; pueden ser reactivas a un estrés cerebral transitorio, a lesiones permanentes, o bien, formar parte de un síndrome neurológico más amplio, denominado síndrome epiléptico. Las crisis convulsivas pueden ser parciales o focales (simples, complejas y con evolución a generalizadas) y generalizadas (ausencias, mioclonías, tónicas, clónicas, tónicoclónicas y atónicas). Su fisiopatología se sintetiza en una hiperexcitabilidad neuronal ocasionada por un aumento en las respuestas glutaminérgicas y una inhibición de las respuestas GABAérgicas, ocasionando un desbalance en el impulso neuronal del sistema nervioso central. Los medicamentos anticonvulsivantes tienen sus dianas farmacológicas en diferentes canales iónicos y moléculas sinápticas que interfieren en las respuestas excitatorias e inhibitorias del impulso nervioso, equilibrando así la excitabilidad nerviosa y permitiendo la mejoría clínica del paciente.

Palabras clave:

Epilepsia; convulsiones; anticonvulsivante.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Explicar las bases fisiológicas del sistema nervioso central necesarias para comprender las situaciones que dan origen a un síndrome convulsivo.
- Describir la definición, clasificación, etiología y diagnóstico del síndrome convulsivo.
- Reconocer los mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome convulsivo.
- Detallar el mecanismo de acción y principales indicaciones de los fármacos anticonvulsivantes.

CÓMO CITAR

Caceres Carranza F. J., German Humberto, G. H., Ramírez Osorio. L. J., Ávila Godoy, K. J., Oliva Hernández, G. R., Suazo Barahona, R. D., Zelaya Sorto, N. D., y Leon Suarez, M. A. (2024). Síndrome Convulsivo. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 67-85). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.195.c296>

INTRODUCCIÓN

Una convulsión es un fenómeno paroxístico producido por mecanismos que generan potenciales de acción y, consecuentemente, descargas anormales que se tornan excesivas con respecto al estado fisiológico del cerebro. Las convulsiones son el eje cardinal del síndrome convulsivo, este puede ser causado por una gran gama de etiologías, las cuales varían en frecuencia de acuerdo al grupo etario. Una causa importante y diagnóstico diferencial es la epilepsia, un término utilizado para describir un trastorno en el cual hay crisis convulsivas recurrentes debido a un proceso crónico subyacente.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de una convulsión son increíblemente variados y no del todo comprendidos. Sin embargo, es importante conocer la manera en la cual un potencial de acción normal en un grupo de neuronas se vuelve hipersincrónico, y la forma en que las corrientes de sodio, potasio y calcio dentro y fuera de la neurona facilitan la propagación de estos fenómenos, para finalmente, manifestarse como convulsión.

Ya que las crisis convulsivas son la forma en la que típicamente se presenta un paciente con síndrome convulsivo, en ello radica la importancia del conocimiento de esta patología, y la manera en que los fármacos anticonvulsivos inhiben estos fenómenos.

BASES FISIOLÓGICAS

Fisiología del Impulso Nervioso

Neuronas

Son células excitables, especializadas para la captación de estímulos y la conducción del impulso nervioso. Representan la unidad básica y funcional del sistema nervioso central. Todas tienen en común componentes importantes para la transmisión del impulso nervioso: un cuerpo celular o soma, sus prolongaciones (axón y dendritas), y las terminaciones presinápticas (ver figura 3-1). Las dendritas se encargan de recibir información y llevarla hacia al soma. El axón surge del cono axónico, al que le sigue una zona amielínica, el segmento inicial, del cual surgen los potenciales de acción. El axón se encarga de transportar el potencial de acción a otra célula.^{1,2}

Potencial de Acción

Las señales nerviosas se transmiten mediante los potenciales de acción, que son cambios rápidos del potencial de membrana y que se extienden rápidamente a lo largo de la fibra nerviosa. Así pues, cada potencial comienza con un cambio súbito de potencial de membrana de negativo (reposo) a positivo (despolarización) y termina con un cambio casi igual de rápido, de nuevo hacia el potencial negativo (repolarización).

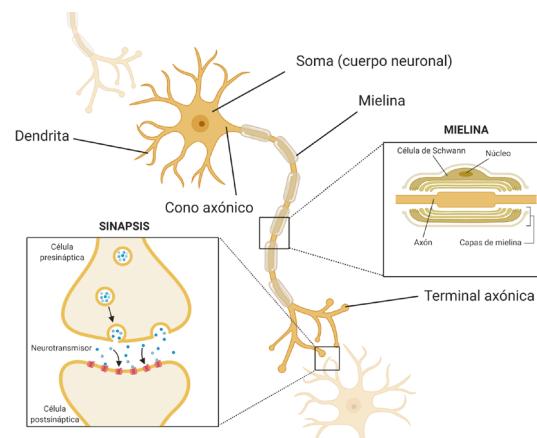


Figura 3-1 Neurona y sinapsis.

La neurona se compone de sus prolongaciones, el soma y el cono axónico. La sinapsis es el sitio en donde se permite el paso de un impulso nervioso de una neurona a otra. Hay dos tipos de sinapsis, química y eléctrica. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender.

Son 3 fases necesarias para la generación del potencial:³

- **Fase de reposo:** es la fase en la cual la membrana está “polarizada” (en reposo) debido al potencial de membrana negativo de -90mV .³
- **Fase de despolarización:** la membrana del axón se hace súbitamente permeable al Na^+ , lo que permite que este difunda hacia su interior. El potencial de reposo se neutraliza y aumenta rápidamente en dirección positiva. Cuando el número de iones Na^+ que entra a la célula supera al número de iones K^+ que sale y se alcanza un potencial de membrana de aproximadamente -65mV (umbral de estimulación) que da origen a un ciclo de retroalimentación positiva que abrirá aún más canales de Na^+ por aumento del voltaje.³
- **Fase de repolarización:** los canales de Na^+ comienzan a cerrarse por acción del mismo

voltaje que abre las puertas de activación del canal, mientras los canales de K^+ se abren más de lo normal. La rápida difusión de los iones K^+ hacia el exterior regresa el potencial de membrana a su estado de reposo, con lo que la célula entra en su periodo refractario.³

Las fibras nerviosas pueden estar mielinizadas o no. Este factor es importante para determinar la eficacia de la conducción del impulso y cómo este lo hace.²

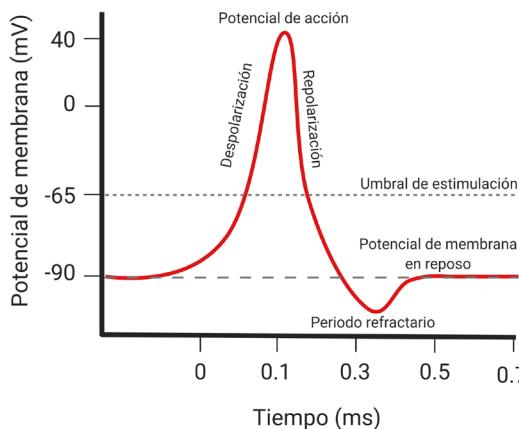


Figura 3-2 Potencial de acción.

Es la respuesta a un estímulo umbral (al alcanzar los -65mV), que cumple la ley del todo o nada y que consta de una fase de despolarización y una de repolarización. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, Editada de Fisiología de Guyton.

¡RECUERDA!

El periodo durante el cual no se puede generar un segundo potencial de acción, incluso con un estímulo intenso, se denomina Periodo Refractario Absoluto.

¿SABÍAS QUE..

Las fibras mielinizadas tienen una conducción saltatoria, dado que el potencial de acción viaja de un nódulo de Ranvier a otro, lo que hace que la velocidad de transmisión sea más rápida y la energía del axón se conserve, ya que solo se despolarizan los nódulos.²

Transmisión Sináptica

El sitio en el que dos neuronas se aproximan y se produce una comunicación interneuronal funcional se llama sinapsis (ver figura 3-1). Se conocen dos tipos de sinapsis:^{1,2,3}

Sinapsis química: formada por una célula presináptica, una postsináptica y la hendidura sináptica. Constituyen la mayoría de sinapsis del sistema nervioso central (SNC). La terminación nerviosa posee vesículas que contienen intermediarios químicos que son liberados cuando un potencial de acción despolariza la membrana presináptica.^{2,3} Estos se unen a los receptores de las membranas postsinápticas para excitarla, inhibirla o modificar su sensibilidad. La conducción es unidireccional, enviando señales a objetivos específicos.³

Sinapsis eléctricas: formadas por la conexión de los citoplasmas de dos células mediante uniones de hendidura, lo que permite el movimiento libre de iones entre ambas células. En el SNC coexisten junto a las sinapsis químicas pero en cantidad minoritaria. La conducción es bidireccional, lo que les permite participar en coordinación de actividades de grandes grupos.³

Estímulos sinápticos

La información recorre el SNC en forma de impulsos nerviosos, sin embargo, cada impulso puede: quedar bloqueado, convertirse en una cadena repetitiva, o integrarse con otros procedentes. Todas estas actividades pueden clasificarse como funciones sinápticas. Existen tres tipos de estímulos sinápticos:

Transmisión excitadora: la mayoría de las sinapsis excitadoras rápidas en el SNC utilizan glutamato como neurotransmisor. El aspartato también puede ejercer esta acción en algunas partes. Actúan en canales catiódicos rápidos dependientes de ligando.³

Transmisión inhibidora: en su mayoría utilizan GABA y glicina. Estos se unen a receptores que abren canales selectivos de cloruro. El potencial de equilibrio del cloruro es más negativo que el potencial de reposo de la neurona, por lo que inhibe su excitación.³

Transmisión moduladora: los mecanismos neuromoduladores son diversos, pero todos comienzan con un receptor acoplado a proteína G. Un ejemplo es la noradrenalina.³

Neurotransmisores

Los neurotransmisores son sustancias que intervienen en la señalización química de las neuronas.

¡RECUERDA!

Hay ciertos requisitos que una sustancia debe cumplir para ser considerada un neurotransmisor:⁴

- » Estar presente en la terminal presináptica.
- » La célula debe ser capaz de sintetizarla.
- » Ser liberada por despolarización de la terminal presináptica.
- » Debe haber receptores específicos para estos en la terminal postsináptica.

Los neurotransmisores se pueden categorizar en tres grupos mayores:⁴

- a. Transmisores de molécula pequeña
- b. Péptidos
- c. Transmisores gaseosos

A. De molécula pequeña

La mayoría se sintetizan en el citoplasma del terminal presináptico, para luego ser absorbidos por las vesículas transmisoras presentes en esa área y ser liberarlos a la hendidura sináptica.³

- **Acetilcolina:** se encuentra tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el central.⁴ En la mayoría de los casos posee un efecto excitador, sin embargo, ejerce efecto inhibidor en algunas terminaciones parasimpáticas periféricas.³
- **Glutamato:** es el transmisor de la mayoría de sinapsis excitatorias en el SNC. Tiene un rol importante en varias rutas metabólicas y es el precursor del GABA. Además, es una potente neurotoxina a concentraciones elevadas.^{2,4}
- **GABA:** es el mayor transmisor inhibidor en el SNC. Se agrega a en las terminales nerviosas de la médula espinal, cerebelo, ganglios basales y muchas áreas de la corteza cerebral.³
- **Glicina:** actúa como inhibidor, se agrega en las sinapsis de la médula espinal.³ Se encuentran también en tallo encefálico bajo, cerebelo y retina. Actúa también como cotransmisor para la apertura de canales ligados a receptores NMDA de glutamato.⁴

- **Aminas biógenas:** catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), histamina y serotonina.⁴
- **Purinas:** pueden actuar como transmisores o cotransmisores.⁴

B. Péptidos

Son cadenas de entre 3 y 40 aminoácidos que pueden actuar como transmisor o cotransmisor. Pueden ser sinergistas o antagonistas. Son sintetizados en el cuerpo neuronal. Su acción no se ve limitada con la recaptación y sus receptores no se ven restringidos solamente a las sinapsis.⁴ Algunos de ellos: endorfinas, oxitocina, sustancia P, opioides endógenos.

C. Gaseosos

Estos son altamente permeables y simplemente difunden desde la terminal sináptica a las células vecinas. No sufren recaptación ni destrucción enzimática, sino que su acción se finaliza por difusión o por unión a aniones superóxidos. Ejemplos de estos neurotransmisores: el óxido nítrico (ON) y el monóxido de carbono (CO).

CONCEPTOS IMPORTANTES

Crisis convulsiva: episodio de descargas anormales, excesivas y sincrónicas en el cerebro, que irrumpen la función encefálica normal, causando manifestaciones variadas, incluyendo manifestaciones motoras, sensitivas, autónomas o psíquicas con o sin pérdida de la conciencia.^{5,6,7,8}

Epilepsia: trastorno del cerebro que se caracteriza por una predisposición de padecer convulsiones de forma recurrente debido a un proceso crónico subyacente, acompañado de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.^{5,6,7,8}

Estatus epiléptico: urgencia neurológica en la cual una crisis epiléptica dura más de 30 minutos, o en casos de dos o más crisis subentrantes, entre las cuales no existe recuperación completa de la conciencia. Actualmente se ha propuesto que la duración para definir un status epiléptico sea de 5 minutos. (Zaranz)

TABLA 3-1 ETIOLOGÍA DE CONVULSIONES SEGÚN GRUPO ETARIO^{12,13}	
NEONATOS (MENORES DE 1 MES)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia e isquemia perinatal • Hemorragia y traumatismo intracranegal • Infecciones del SNC • Trastornos metabólicos • Abstinencia de drogas • Trastornos del desarrollo • Trastornos genéticos
LACTANTES Y NIÑOS (1 A 12 AÑOS)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis febres • Trastornos genéticos • Infecciones del SNC • Trastornos del desarrollo • Traumatismos
ADOLESCENTES (12 A 18 AÑOS)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismos • Trastornos genéticos • Infecciones • Consumo de drogas de abuso • Tumores cerebrales
ADULTOS JÓVENES (18 A 35 AÑOS)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismos • Abstinencia de alcohol • Consumo de drogas • Tumores cerebrales
ADULTOS (MAYORES DE 35 AÑOS)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular • Tumores cerebrales • Abstinencia alcohólica • Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, hipoglicemia) • Enfermedades degenerativas del SNC (Enfermedad de Alzheimer) • Autoanticuerpos

ETIOLOGÍA

Cualquier factor que altere la actividad normal de las neuronas puede causar crisis epilépticas, las causas se pueden clasificar según el grupo etario, tal como se muestra en la tabla^{3-10,11}

Factores desencadenantes

Como parte integral del manejo de las crisis epilépticas, se deben de identificar las posibles causas desencadenantes, entre ellas: emociones

intensas, alcalosis por hiperventilación, fármacos, fiebre, ruidos, luz destellante, traumas craneales, privación del sueño, cambios hormonales, exposición a tóxicos.^{14,15}

FISIOPATOLOGÍA

Una convulsión es consecuencia de un desbalance entre la excitación neuronal excesiva y sincrónica (neurotransmisores excitatorios), y los defectos en los sistemas de inhibición de la actividad neuronal (neurotransmisores inhibitorios). Además, la fisiopatología de la convulsión se encuentra ligada con procesos moleculares y predisposición genética. Todo lo anterior da resultado a la epileptogénesis, proceso en el cual una red neuronal normal se transforman en una hiperexcitable capaz de producir crisis convulsivas espontáneas.^{16,18,19}

¡RECUERDA!

No toda crisis convulsiva se debe a una epilepsia.
5,6,7,8

La ILAE define clínicamente a la epilepsia como una de las tres siguientes:⁸

- » Dos o más convulsiones no provocadas en un periodo mayor a 24 horas de intervalo entre cada una.
- » Convulsión no provocada con una probabilidad de recidiva de al menos 60% en 10 años.
- » Diagnóstico de un síndrome epiléptico, en los que existe un mecanismo subyacente identificable.

Debido a la alteración del balance de neurotransmisores, se produce una descarga eléctrica repetida favorecida por el incremento de calcio intracelular. La lesión es similar a una isquemia, con posterior gliosis y atrofia, generando un área epileptógena. El hipocampo, núcleos basales, cerebelo, y capas medias de la corteza son las áreas más afectadas.¹⁶

El foco epileptogénico se caracteriza por:

- Menor cantidad de energía requerida para producir el potencial de acción.
- Velocidad de conducción superior a la de una neurona normal.

- Disminución de las neuronas inhibitorias e incremento de la actividad de las neuronas excitatorias.
- Brotes de descargas breves, autolimitadas y de alta frecuencia.¹⁷

Las neuronas que forman parte del foco de la convulsión poseen ciertas características:

- Alteraciones en la membrana celular.
- Cambios en sus características eléctricas, potencial de equilibrio y velocidad de conducción.
- Modificaciones en el flujo iónico a nivel de la transmisión sináptica.¹⁷

Las alteraciones eléctricas de una sola neurona no son capaces de dar lugar a la aparición de un foco de descarga, se necesita que esta alteración funcional se manifieste de manera simultánea en otras neuronas que le rodeen. Además, cuando un grupo de neuronas tiene la misma alteración que el que originó la descarga, al sumar sus potenciales en espacio y tiempo (ver figura 3-3), pueden influenciar la actividad eléctrica de otros grupos que no presentaban la alteración inicial, así propagan este fenómeno en el encéfalo y se produce una crisis generalizada.¹⁷

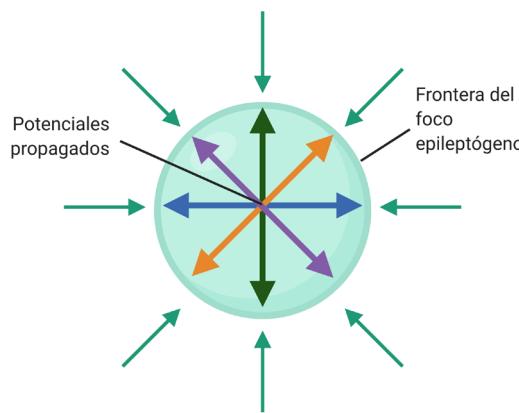


Figura 3-3 Epileptogénesis.

La sumación en tiempo y espacio puede generar respuestas en grupos neuronales que no estaban involucrados. Las alteraciones individuales de las neuronas (membrana celular y características eléctricas) y la facilidad de los grupos de células del foco epileptógeno para generar potenciales de acción, facilita la respuesta en grupos que en condiciones normales no desencadenarían una respuesta propagada. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio.

Las células anormales del foco convulsivo toman la función de marcapaso, generando constantemente breves descargas de potenciales propagados, que son disparados de manera rítmica y sincrónica. Así,

el foco convulsivo establece sus propios circuitos, conectándose con redes neuronales normales ya establecidas y permitiendo que el estímulo producido por las neuronas patológicas circule de manera reverbera.¹⁷

¡RECUERDA!

- » No toda crisis convulsiva se debe a una epilepsia.^{5,6,7,8}
- » La ILAE define clínicamente a la epilepsia como una de las tres siguientes:⁸
- » Dos o más convulsiones no provocadas en un periodo mayor a 24 horas de intervalo entre cada una.
- » Convulsión no provocada con una probabilidad de recidiva de al menos 60% en 10 años.
- » Diagnóstico de un síndrome epiléptico, en los que existe un mecanismo subyacente identificable.

Luego de ser generada la descarga, esta puede autolimitarse cuando los potenciales propagados encuentran a la neurona postsináptica en estado de hiperpolarización, por diminución de la velocidad de conducción, períodos refractarios en el circuito, disminución de neurotransmisores o por reducción en la permeabilidad a iones. Sin embargo, al finalizar este periodo, se facilitan nuevamente las descargas anormales y se diseminan rápidamente por el encéfalo, generando asincronía con los demás grupos neuronales.¹⁷

¡SABÍAS QUE..

Las convulsiones febriles pueden ser generadas por uno o varios de los siguientes mecanismos:¹⁹

- IL-1 β proconvulsiva en individuos con predisposición genética o desarrollo cerebral anómalo.
- Actividad neuronal generada por canales de Na⁺ sensibles a la temperatura.
- Hiperventilación y alcalosis inducida por la fiebre.
- Deshidratación grave y desequilibrios electrolíticos que acompañan síndromes febriles.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS

La ILAE (International League Against Epilepsy) divide las crisis en tres categorías: crisis generalizadas, crisis focales y de crisis de inicio desconocido (ver figura 3-4). Las crisis generalizadas son causadas por hiperactividad neuronal en ambos hemisferios cerebrales, mientras que las crisis focales son causadas por un foco epileptógeno en una zona específica.²⁰

A. Crisis focales

1. Inicio motor

- a. **Automatismos:** movimientos automáticos como chupeteos, frotarse las manos, movimientos bucales.²⁰ Se debe a la desinhibición de centros neuronales subcorticales y activación de redes neuronales.²¹
- b. **Atónicas:** pérdida del tono muscular.²²
- c. **Clónicas:** movimiento rítmicos y repentinos generados en la corteza motora primaria.²³
- d. **Espasmo epiléptico:** son caracterizados por una contracción brusca y breve en el tronco o por músculos proximales de las extremidades, causando extensión, flexión, o mixto, simétrico o asimétrico.²⁴

- e. **Hiperquinéticas:** se manifiesta por movimientos bruscos bilaterales en los miembros a veces acompañados de vocalizaciones. También se conocen como hiperquinéticas.²³
- f. **Mioclónicas:** movimientos breves a modo de sacudidas.²³
- g. **Tónicas:** aumentan el tono muscular.²²

2. Inicio no motor

- a. **Autonómicas:** se manifiestan por síntomas autonómicos (taquicardia, diaforesis).
- b. **Detención del comportamiento**
- c. **Cognitivas:** producen alteraciones de las funciones cognitivas (ilusiones, alucinaciones o alteración del lenguaje).²⁵
- d. **Emocionales:** puede manifestarse como miedo, ansiedad, alegría, y otras emociones.²⁵
- e. **Sensoriales:** producen manifestaciones visuales, olfatorias, auditivas, y gustativas. Originadas en la corteza sensorial primaria.²³
- f. **Focal a bilateral tónico-clónica:** es un tipo de crisis focal especial, su inicio es focal pero su patrón de propagación es bilateral.

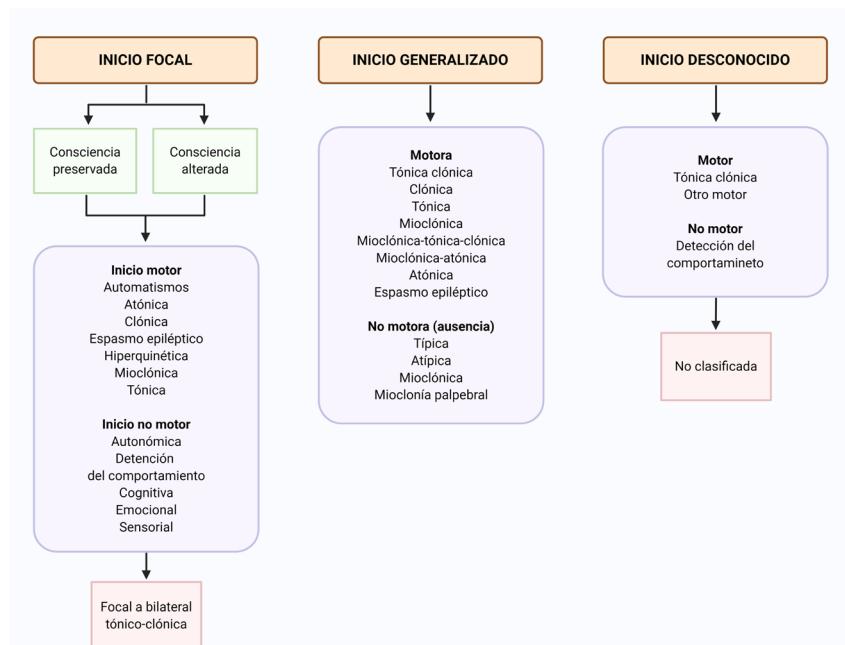


Figura 3-4 Clasificación operacional de las crisis.

La ILAE dividen en 3 categorías, crisis generalizadas, crisis focales y de inicio desconocido. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, Editado de: Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the Ilae Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522522–530.

B. Crisis generalizadas

De inicio generalizado

1. Motoras

- a. **Tónico-clónicas:** también llamadas gran mal. Se manifiestan por rigidez muscular seguido de contracciones musculares violentas acompañado de pérdida de la conciencia.²⁶
- b. **Clónicas:** el paciente presenta temblor muy rápido que se continua de sacudidas prolongadas de los brazos, piernas, y cuerpo.²³
- c. **Mioclónicas:** son episodios únicos, irregulares y recurrentes, usualmente son bilaterales, simétricas y sin alteración de la conciencia.²³
- d. **Tónicas:** el tono muscular se encuentra aumentado de manera brusca o gradual, predominantemente el cuello y miembros superiores. Suelen tener una duración de 10 a 15 segundos y es por esa razón que si las personas están de pie caen súbitamente.²⁷
- e. **Mioclónicas-atónicas:** incluye una crisis mioclónica junto con la posterior pérdida del tono muscular de forma súbita y bilateral; es difícil diferenciarlas de las crisis atónicas.²⁸
- f. **Atónicas:** pérdida súbita y bilateral del tono muscular, y aunque no hay pérdida de la conciencia si hay caídas frecuentes (drop attacks).²⁸
- g. **Espasmo epiléptico:** se caracteriza por una breve y brusca contracción de los músculos del tronco y proximales de los miembros superiores; generalmente la contracción es de mayor duración que las crisis mioclónicas, pero no tanto como la crisis tónica.²⁴

2. No motoras (de ausencia)

Llamadas también pequeño mal. Se caracterizan por alteración temporal de la función cerebral con pérdida repentina de la actividad consciente (a esto se le conoce como ausencia) u otro cambio anormal del comportamiento.²⁹

- a. **Típicas:** predominan de 6 a 12 años; se manifiestan como episodios de miradas

fijas o perdida, en los cuales hay cese de la actividad neuronal. Ocurren varios episodios al día, pasan inadvertidas e interfieren en el desempeño académico.²⁹

- b. **Atípicas:** se diferencian de las típicas por episodios de ausencia de mayor duración, posterior a la crisis el paciente presenta mareos, confusión o cefalea que pueden durar de 5 a 30 minutos y, el electroencefalograma muestra picos de ondapunta de dos ciclos por segundo.²⁸
- c. **Mioclónica**
- d. **Mioclónicas-palpebral:** se presentan cuando el paciente cierra los ojos al haber luz constante.²³

C. Crisis de inicio desconocido

Son crisis en las que no está claro si el comienzo es focal o generalizado. Las crisis de las que no se conoce su inicio pueden ser llamadas por alguna característica que presenten, ya que pueden ser motoras, no motoras, tónicaclónica, espasmo epiléptico o detención del comportamiento.²⁵

Si la información es insuficiente para establecer un diagnóstico, la crisis se nombrará como no clasificada.⁴⁰

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de las convulsiones y las epilepsia se sugieren los siguientes exámenes complementarios:^{26,27}

- Biometría hemática
- Punción lumbar
- Electroencefalografía (EEG)
- Tomografía computarizada (TC)
- Imágenes por resonancia magnética (RM)
- Resonancia magnética funcional (RMf)

Las crisis epilépticas deben diferenciarse de los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE), un

grupo de trastornos que en la clínica simulan una crisis epiléptica pero no son causados por actividad neuronal anormal.³⁰

FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS

Estos fármacos se han diseñado para modificar la excitabilidad neuronal causante de las crisis (ver figura 3-5 y tabla 3-3). Los mecanismos de acción de los anticonvulsivos se clasifican en tres categorías principales:

- Productos que limitan la descarga sostenida y repetitiva de neuronas, efecto mediado al inducir el estado inactivado de los conductos de Na^+ activados por voltaje.

- Productos que inhiben los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje, que generan las corrientes de Ca^{2+} de tipo T.
- Productos que intensifican la inhibición sináptica mediada por el ácido gammaaminobutírico (GABA, γ -aminobutyric acid).³¹

A. Fármacos moduladores del Canal de Sodio

Mecanismo de Acción: limitan y modulan la activación repetitiva de los potenciales de acción que se dan por una despolarización sostenida. Además, disminuyen la velocidad con la que los canales de Na^+ se recuperan de la inactivación, por lo que tiene un efecto estabilizador de las membranas excitables.³¹

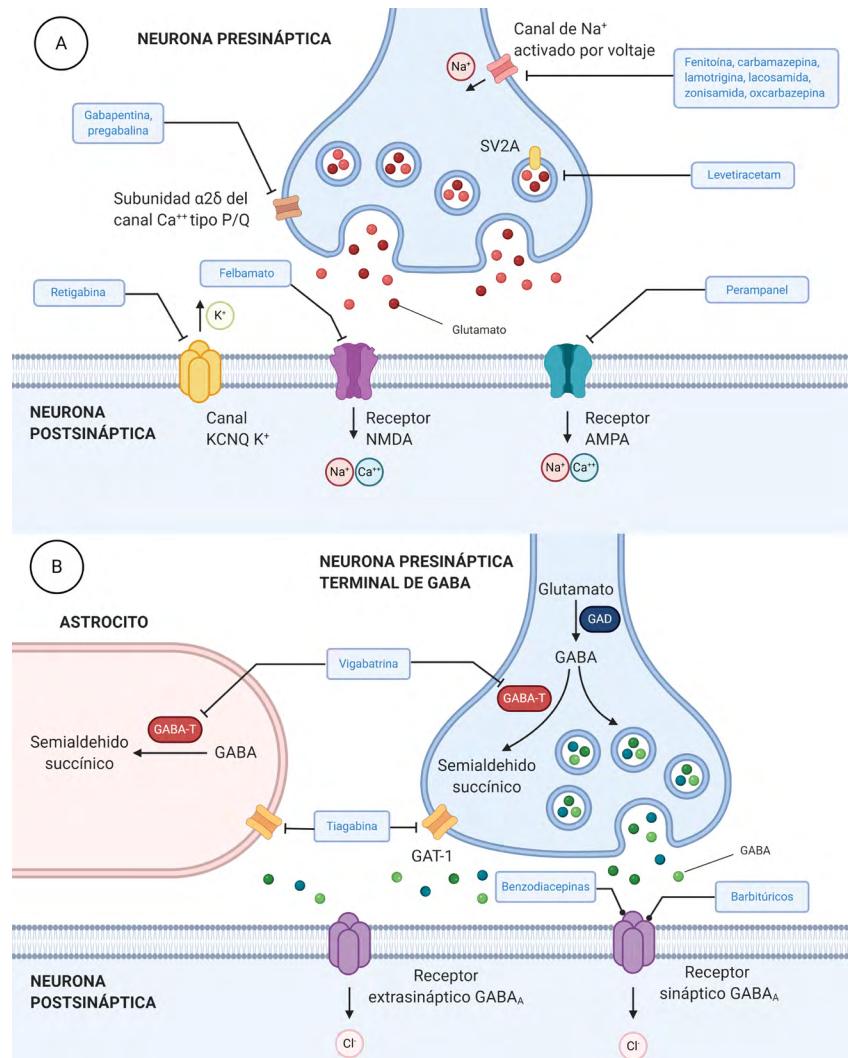


Figura 3-5 Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivantes.

Los mecanismos de acción de los fármacos anticonvulsivantes son tan variados como resultado de la gran cantidad de dianas farmacológicas. A Algunos actúan en canales específicos de iones como Na^+ , K^+ y Ca^{2+} . B Otros en cambio, modifican el metabolismo de neurotransmisores inhibitorios como el GABA; ya sea potenciando sus efectos (benzodiacepinas y barbitúricos), impidiendo que este sea degradado (vigabatrina) o prolongando su permanencia en el espacio sináptico (tiagabina). Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender. Editado de: farmacología de Katzung.

1. Iminostilbenes (Carbamazepina, Oxcarbamazepina, Eslicarbazepina Acetato)

Carbamazepina: se considera como el tratamiento primario de las convulsiones tónico clónicas, focal a tónico clónica bilateral y focales. Al utilizarse se deben monitorear los parámetros renales, hepáticos y hematológicos.³¹

Oxcarbazepina: es un inductor enzimático menos potente que la carbamazepina, haciendo que esté relacionado con un incremento de biodisponibilidad de fenitoína y valproato. Se usa como monoterapia o terapia en conjunto con otros fármacos para convulsiones focales en adultos, y como monoterapia en convulsiones focales en niños.³¹

Eslicarbazepina acetato: es similar al de la oxcarbazepina, ya que ambos son prodrogas que tienen el mismo metabolito activo, la S-licarbazepina. Está indicado como monoterapia o terapia de apoyo para convulsiones focales.³¹

2. Hidantoínas (Fenitoína)

Se deben de usar en crisis parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas. Es ineficaz en crisis de ausencia y en mioclónicas. Además de su papel modulando el Na^+ , estimula la bomba Na^+/K^+ , por lo cual disminuye la conductancia de Ca^{2+} , facilitando la actividad de GABA.³²

3. Lacosamida

Es efectiva en convulsiones focales en pacientes mayores de 17 años. Puede ser utilizada en monoterapia o en tratamiento complementario.^{33,34}

4. Lamotrigina

Regula la liberación de neurotransmisores como glutamato y aspartato, además de bloquear canales de calcio.³⁴

Utilizada en monoterapia y terapia complementaria de convulsiones tónicoclónicas focales y secundariamente generalizadas en el adulto, y en el síndrome de Lennox-Gastaut en niños y adultos.^{33,34}

B. Fármacos reguladores del canal de calcio

1. Bloqueadores Canal de Calcio tipo T

Mecanismo de acción: reducen la actividad de los canales de calcio tipo T en las neuronas del tálamo.^{33,34}

Succimidas (Etosuximida)

Al actuar en los grupos neuronales del tálamo, lugar donde se generan las crisis de ausencia, son útiles en el manejo de este tipo de convulsiones.

2. Moduladores del Canal de Calcio-Ligando $\alpha 2\delta$

Mecanismo de acción: estas moléculas se unen con alta afinidad a una proteína en membranas corticales, la subunidad $\alpha 2\delta\alpha 2\delta-1$ del canal de Ca^{2+} , regulando así la excitabilidad neuronal.^{33,34}

Gabapentina/pregabalina

A pesar de su diseño como agonistas GABA, ni la gabapentina ni la pregabalina imitan al GABA. Sus usos terapéuticos incluyen convulsiones de inicio focal, fibromialgia y dolor neuropático.^{33,34}

C. Fármacos que modifican la actividad GABA

1. Moduladores de los Receptores Alotérmicos de GABA

Mecanismo de acción: actúan como moduladores alotérmicos de la función del receptor GABA, aumentando la afinidad de receptor GABA por el GABA.³⁴ Aumentan la frecuencia y prolongan la apertura de los canales de cloruro activados por GABA, mejorando así la inhibición sináptica.^{34,35}

a. Benzodiazepinas

A dosis terapéutica ejercen su papel en el receptor GABA; a dosis más altas, pueden reducir disparos sostenidos de alta frecuencia. Estas altas concentraciones se utilizan en pa-

cientes en estado epiléptico y rebasan por mucho a aquellas concentraciones utilizadas para convulsiones o ansiedad.³⁴

Clonazepam: útil en terapia de convulsiones de ausencia y mioclónicas en niños. Sin embargo, se alcanza tolerancia después de 1-6 meses de administración de este. Sus efectos adversos son dependientes de dosis, se pueden reducir si la dosis se parte en dos o tres veces al día.³⁴

Diazepam: es utilizado para tratamiento de estatus epiléptico, pero la duración de su efecto se reduce por su rápida redistribución. Los principales efectos adversos son somnolencia y letargia. Las convulsiones se exacerbán o se precipita a un estado epiléptico con la discontinuación abrupta.³⁴

b. Barbitúricos

Sumada a su actividad sobre el GABA, bloquean la entrada de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas (fenobarbital) inhibiendo la liberación de neurotransmisores y reduciendo la transmisión sináptica. También disminuyen la excitabilidad por glutamato y afecta la conductividad de Na^+ , K^+ , y Ca^{2+} (primidona).³⁵

Fenobarbital: efectivo en crisis en neonatos. Segunda opción en crisis generalizadas y parciales a cualquier edad, pero principalmente en niños.

Pueden generar sedación en adultos y en niños irritabilidad, incluso en niveles terapéuticos.³⁵

Primidona: segunda elección en las crisis generalizadas secundarias y parciales. Sus reacciones adversas medicamentosas son similares a las del fenobarbital, pero se observa una somnolencia pronunciada después de la administración del fármaco, además de la posibilidad de presentar ataxia y vértigo.³⁵

2. Inhibidores de la respuesta GABA/GABA transaminasa

Actúan por dos mecanismos:

Inhiben el transportador de GABA por GAT-1 (transportador GABA tipo 1), disminuyendo la captación de GABA en las neuronas y la glía,

y prolongando el tiempo de permanencia de GABA en el espacio sináptico. Este es el mecanismo por el cual actúa la tiagabina.³⁹

Inhiben irreversiblemente la principal enzima degradante para GABA, GABA transaminasa, lo que conduce a un aumento de las concentraciones de GABA en el cerebro. Este efecto, mismo que utiliza la vigabatrina, da como resultado un aumento de GABA extracelular en sus receptores y una transmisión GABAérgica potenciada.³⁹

Tiagabina: es eficaz como terapia complementaria para las convulsiones focales refractarias con o sin generalización secundaria.³⁹

Vigabatrina: aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) como terapia complementaria para adultos en ataques focales refractarios con trastornos de la conciencia. Además, la vigabatrina se designa como un medicamento huérfano para el tratamiento de los espasmos infantiles.³⁹

D. Fármacos moduladores de la vesícula sináptica 2A

Mecanismo de Acción: se sugiere que su interacción con la proteína vesicular sináptica SV2A media los efectos anticonvulsivos. La SV2A es una glucoproteína transmembrana, cuya función neuronal no se comprende completamente, pero la unión del levetiracetam a SV2A podría modificar la liberación de glutamato y GABA a través de una acción sobre la función vesicular.³³

Levetiracetam: tiene cierta capacidad de inhibir canales de Ca^{2+} de tipo N y la liberación del Ca^{2+} intracelular.³³ Está indicado como tratamiento adjunto de las convulsiones focales en adultos y niños, para las convulsiones tónicoclónicas de inicio primario, y para las convulsiones mioclónicas de la epilepsia mioclónica juvenil.³⁹

E. Fármacos con mecanismos de acción mixto

Topiramato

Su acción anticonvulsivante puede ser resultado de:

- Reducción de corrientes de Na^+ sensibles a voltaje en células granulosas del cerebelo, y puede actuar sobre el estado inactivado del canal de una manera similar a la de la fenilhidantoína.
- Activación de la hiperpolarización de la corriente de K^+ .
- Aumento las corrientes de receptor GABA postsinápticas.
- Limita la activación de los subtipos AMPA-cainato.
- Inhibe débilmente la anhidrasa carbónica.³⁶

Su efecto farmacológico es de utilidad en epilepsia generalizada, parcial y primaria recién diagnosticada. Estudios adicionales detectaron que el topiramato

será eficaz como fármaco único en epilepsia parcial difícil de tratar y en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas rebeldes.³⁶

Valproato

Muestra efectos semejantes a los de fenilhidantoína y ethosuximida. A concentraciones de valor terapéutico, el valproato inhibe la activación repetitiva sostenida, inducida por la despolarización de las neuronas corticales o de la médula espinal. El valproato es eficaz en las crisis de ausencia, mioclónicas, parciales y tonicoclónicas.³⁶

F. Otros Fármacos Anticonvulsivantes

Antagonistas del receptor AMPA

Mecanismo de Acción: antagonizan selectivamente y de forma no competitiva el receptor de glutamato ionotrópico de tipo AMPA. A diferencia de los antagonistas de NMDA, que acortan la duración de las descargas repetitivas, los antagonistas de los receptores AMPA impiden la activación repetitiva de las neuronas.³⁹

TABLA 3-2 EFECTOS ADVERSOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

EFECTO	CBZ	PB	VPA	OXC	LTG	TPM	LEV
Cosmético	+	+	++	+			
Ganancia de peso	+		++				
Dislipidemia	++	+	+	+	+		
LES farmacógeno	++						
Leucopenia	++		++				
Trombocitopenia			++				
Anemia aplásica	+						
Arritmia	++						
Somnolencia	+	++					
Teratogenicidad	+	++	++	+		+	
Psicosis						+	++
Glaucoma	+					+	
Hiponatremia	++			++			
Falla hepática				++			
Osteoporosis	+	+					

CBZ: carbamazepina PB: pregabalina VPA: valproato OXC: oxcarbamazepina LTG: lamotrigina TPM: topiramato LEV: levetiracetam

TABLA 3-3 MECANISMO DE ACCIÓN Y DIANA FARMACOLÓGICA DE ANTICONVULSIVANTES

MOLÉCULA EFECTORA Y ACTIVIDAD	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Moduladores del conducto de Na ⁺ que intensifican la inactivación rápida	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TMP, VPA	Bloquean la propagación del potencial de acción. Estabilizan las membranas neuronales. ↓ Liberación de neurotransmisor, descargas focales y propagación de la convulsión.
Moduladores del conducto de Na ⁺ que intensifican la inactivación lenta	LCM	↑ Adaptación de la frecuencia de picos. ↓ Andanadas AP, descargas focales y propagación de convulsiones. Estabilizan la membrana neuronal.
Antagonistas del conducto de Ca ²⁺	ESM, VPA, LTG	↓ Liberación de neurotransmisor (tipos N-y-P). ↓ Despolarización lenta (tipo T) y descarga de espigas-ondas.
Ligandos α2δ	GBP, PGB	Modula la liberación de neurotransmisor.
Moduladores alostéricos del receptor GABAA	BZD, PB, FBM, TPM, CBZ, OxCBZ	↑ Hiperpolarización de la membrana y umbral para convulsiones. ↓ Descargas focales.
Inhibidores de la captación de GABA/ Inhibidores de GABA-transaminasas	TGB, VGB	↑ Niveles de GABA extrasinápticos e hiperpolarización de membrana. ↓ Descargas focales. Agravan las descargas de espiga/onda.
Ligando de proteína SV2A	LEV	Se desconoce; puede disminuir la liberación del transmisor.
Antagonistas del receptor de AMPA	PB, TPM	↓ Neurotransmisión excitadora rápida y descargas focales.

ACZ, acetazolamida; BZD, benzodiacepinas; CBZ, carbamazepina; ESM, ethosuximida; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OxCBZ, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PGB, pregabalina; PHT, difenilhidantoinato; TGB, tiagabina; TPM, topiramato; DGB, vigabatrina; VPA, ácido valproico; ZNA, zonisamida.

Perampanel

Aprobado como terapia adjunta para el tratamiento de las convulsiones de inicio focal en pacientes mayores de 12 años, con o sin convulsiones generalizadas.³⁹

Efectos adversos de los Fármacos Anticonvulsivantes

Ocurren hasta en el 25% de los pacientes en tratamiento, la mayoría de éstos responden a la disminución o ajuste de la terapia, sin embargo, en algunos casos será necesario suspenderlos o cambiarlos.

Los efectos adversos más comunes son de este grupo de fármacos son (ver tabla 3-2):

Del sistema nervioso: somnolencia, ataxia, disartria, visión borrosa, nistagmos, fatiga, alteraciones del sueño y del comportamiento

Otras: aumento de peso, alteraciones cosméticas, gastritis, urolitiasis, trastornos metabólicos (hiperlipidemia, hipotiroidismo, osteoporosis).

Interacciones Medicamentosas Anticonvulsivantes

Las interacciones medicamentosas son aquellas en las cuales el metabolismo de un medicamento es inhibido o inducido, por lo que causa una disminución o aumento de la intensidad y duración de sus efectos biológicos, respectivamente. La cronicidad de los tratamientos anticonvulsivantes favorece el riesgo de interacciones medicamentosas, tanto de los anticonvulsivantes entre sí, como de otras medicaciones utilizadas por el paciente para tratamiento de comorbilidades.

Ideas Clave

- » Una convulsión es un fenómeno paroxístico producido por mecanismos que generan potenciales de acción y, consecuentemente, descargas anormales excesivas.
- » Las neuronas son células excitables especializadas para la captación de estímulos y la conducción del impulso nervioso.
- » Las neuronas representan la unidad básica y funcional del sistema nervioso central.
- » Las señales nerviosas se transmiten mediante los potenciales de acción, que son cambios rápidos del potencial de membrana y que se extienden rápidamente a lo largo de la fibra nerviosa.
- » Son tres fases necesarias para la generación del potencial de acción: fase de reposo, fase de despolarización y fase de repolarización.
- » El sitio en el que dos neuronas se aproximan y se produce una comunicación interneuronal funcional se llama sinapsis.
- » Las sinapsis química está formada por una célula presináptica, una postsináptica y la hendidura sináptica. Constituyen la mayoría de sinapsis del sistema nervioso central.
- » La información recorre el sistema nervioso central (SNC) en forma de impulsos nerviosos, sin embargo, cada impulso puede: quedar bloqueado, convertirse en una cadena repetitiva, o integrarse con otros procedentes.
- » La mayoría de las sinapsis excitadoras rápidas en el SNC utilizan glutamato como neurotransmisor.
- » Las transmisiones inhibidora en su mayoría utilizan GABA y glicina.
- » Los neurotransmisores son sustancias que intervienen en la señalización química de las neuronas.
- » Los neurotransmisores se pueden categorizar en tres grupos mayores: transmisores de molécula pequeña, péptidos, transmisores gaseosos.

- » Las causas de las crisis epilépticas se clasifican según el grupo etario.
- » Una convulsión es consecuencia de un des-balance entre la excitación neuronal excesiva y sincrónica (neurotransmisores excitatorios), y los defectos en los sistemas de inhibición de la actividad neuronal (neurotransmisores inhibitorios).
- » La sumación en tiempo y espacio puede generar respuestas en grupos neuronales que no estaban involucrados.
- » La ILAE (International League Against Epilepsy) divide las crisis en tres categorías: crisis generalizadas, crisis focales y de crisis de inicio desconocido.
- » Para el diagnóstico de las convulsiones y las epilepsia se sugieren los siguientes exámenes complementarios: biometría hemática, punción lumbar, electroencefalografía (EEG), Tomografía computarizada (TC), Imágenes por resonancia magnética (RM), Resonancia magnética funcional (RMf)
- » Las crisis epilépticas deben diferenciarse de los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE), un grupo de trastornos que en la clínica simulan una crisis epiléptica pero no son causados por actividad neuronal anormal.
- » Los mecanismos de acción de los anticonvulsivos se clasifican en tres categorías principales: productos que limitan la descarga sostenida y repetitiva de neuronas, productos que inhiben los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje y productos que intensifican la inhibición sináptica mediada por el ácido gammaaminobutírico.
- » Los efectos adversos más comunes son de este grupo de fármacos son: somnolencia, ataxia, disartria, visión borrosa, nistagmos, fatiga, alteraciones del sueño y del comportamiento.
- » La cronicidad de los tratamientos anticonvulsivantes favorece el riesgo de interacciones medicamentosas, tanto de los anticonvulsivantes entre sí, como de otras medicaciones utilizadas por el paciente para tratamiento de comorbilidades.

Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son las características estructurales y funcionales que le permiten a la neurona ser considerada la unidad funcional del sistema nervioso?
2. ¿Cuáles son las características de un potencial de acción normal?
3. ¿Cuáles son las fases de un potencial de acción?
4. ¿En qué consiste el periodo refractario?
5. ¿Qué es un neurotransmisor y cómo se clasifican?
6. ¿Cuáles son los principales neurotransmisores excitatorios?
7. ¿Cuáles son los principales neurotransmisores inhibitorios?
8. ¿Cuáles son los requisitos para que una sustancia sea considerada neurotransmisor?
9. ¿Qué importancia tienen los neurotransmisores en la fisiopatología de las convulsiones?
10. ¿Qué es el síndrome convulsivo?
11. ¿Qué es una convulsión?
12. ¿Cuál es la diferencia entre crisis convulsiva y epilepsia?
13. ¿Qué es un estatus convulsivo?
14. ¿Cuál es la importancia de clasificar las crisis convulsivas de acuerdo al grupo etario?
15. ¿En qué consiste la clasificación operacional de las crisis epilépticas de la ILAE?
16. ¿Cuáles el mecanismo básico por el cual se produce una convulsión?
17. ¿Cuáles son las características de un grupo celular de una zona epileptógena?
18. ¿Cuáles son las características de las neuronas pertenecientes a un área epileptógena?
19. ¿Cuáles son los mecanismos de acción por los cuales actúan las diferentes familias de anticonvulsivantes?
20. ¿Cuáles son las principales dianas farmacológicas de los antiepilépticos?
21. ¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes ocasionadas por fármacos anticonvulsivantes?

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Marcos, paciente masculino de 12 años de edad, asiste a consulta al centro de salud que usted dirige por presentar una faringoamigdalitis bacteriana. En la consulta, la madre consulta por vitaminas para mejorar el rendimiento escolar de su hijo; refiere antecedente de retraso en el desarrollo con bajo rendimiento escolar. No hay datos de sufrimiento perinatal, trauma o neuroinfecciones. Según relato de la madre, los maestros de su centro educativo le notifican que Marcos, desde hace 1 año, es incapaz de prestar atención y que frecuentemente adopta una mirada fija por períodos de aproximadamente 30 segundos. La madre refiere nunca haber consultado al respecto, por lo que su hijo nunca ha recibido medicación. A la evaluación física buen estado general, con deterioro cognitivo leve. El examen neurológico es normal. El hospital más cercano no cuenta con electroencefalograma ni estudios de imagen y la madre es incapaz de costear los estudios.

Con la información presentada, responda:

1.- ¿Qué tipo de crisis experimenta Marcos?

2.- ¿A qué grupo de la clasificación de la ILAE pertenece la crisis del paciente?

3.- ¿Cuál sería el fármaco de elección según su tipo de crisis?

4.- ¿Cuál es el mecanismo de acción del medicamento que le indicó?

5.- Mencione reacciones adversas medicamentosas ocasionadas por el fármaco:

CASO CLÍNICO 2

Se trata de paciente femenina de 33 años de edad, procedente de zona rural del país, es llevada a la emergencia del Hospital Escuela por presentar cuatro crisis convulsivas, caracterizadas por contracción y relajación muscular de todo el cuerpo, con relajación de esfínteres y sin recuperación de la conciencia entre las crisis. Familiar de la paciente refiere antecedente de epilepsia, en tratamiento con valproato, pero ante la incapacidad de asistir al seguimiento de su enfermedad fue suspendido hace 2 meses. A la exploración física se observa cianosis, mejillas con signos de mordedura y continúa sin recuperar la conciencia.

Responda

6.- ¿Qué tipo de crisis experimenta la paciente?

7.- En base a las características de las crisis, ¿cuál sería su diagnóstico?

8.- ¿Qué medicamento y dosis le indicaría para el manejo de la emergencia?

9.- ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco?

10.- ¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes de la familia de fármacos a la que pertenece el fármaco indicado?

ACTIVIDAD GENERAL

Nombre los siguientes tipos de crisis según la ILAE e indique el fármaco más adecuado según las características de la convulsión y del paciente:

A. Una mujer despierta y ve a su esposo tener una convulsión. Ella no evidenció el comienzo de la crisis, pero describe una posición de rigidez bilateral seguida de agitación de las extremidades.

B. Un hombre de 22 años tiene crisis durante las cuales permanece completamente consciente, con la sensación de tener "los pelos de punta" y una sensación de estar enrojecido.

C. Una mujer de 27 años con epilepsia mioclónica juvenil tiene crisis que comienzan con sacudidas de ambos brazos, seguidas de rigidez de todas las extremidades y luego sacudidas rítmicas de las mismas.

REFERENCIAS

1. Snell R. Neuroanatomía Clínica. 8a ed. Philadelphia. Wolters Kluwer; 2019.
2. Boron W, Boulpaep E. Fisiología Médica. 3a ed. España. Elsevier. 2017.
3. Hall J, Guyton A. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13 edición. España. Elsevier; 2016.
4. Koeppen B, Stanton B. Berne y Levy Physiology. 7 a ed. Philadelphia. Elsevier; 2018.
5. Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Longo D, Loscalzo J. Harrison Principios Básicos de Medicina Interna. 19a ed. New York. McGraw-Hill; 2017. 2542 p
6. Grossman S., Porth C. Trastornos de la Función Cerebral. En: Lopez A., Editor. Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 1382 1382-1383, 1391 p
7. Sociedad Española de Medicina, n.d. Convulsiones, Epilepsia. [online] Fesemi.org. Disponible en: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/convulsiones-epilepsia> [Accesado el: 25 March 2020].
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-475-482. doi:10.1111/epi.12550
9. Medina M, Sell F, Calix N, Gracia F. Las Epilepsias en Honduras. Epilepsias en Centroamerica [Internet]. 2001 [citado el 27 Marzo 2020]; Primera Edicion:23-30. Disponible en:<http://cidbimena.desastres.hn/filemgmt/files/La%20Epilepsia%20en%20Centroamerica.pdf>
10. Frazin N, Geiger W. National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. Espanol.ninds.nih.gov. 2007 [citado el 27 Marzo 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/crisis_epilepticas.htm
11. Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jansen F et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento–Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017 [citado el 28 Marzo 2020];70.
12. Causas de la epilepsia y factores de riesgo. Etiología | Ápice Epilepsia [Internet]. Ápice, Asociación Andaluza de Epilepsia. [cited 29 March 2020]. Available from: <https://www.apicepilepsia.org/que-que-eses-lala-epilepsiacausascausas-dede-la-1a-epilepsia-epilepsia-yy-factores-factores-de-riesgos-etiologia/>
13. Fuertes B, Gutiérrez R, Gregorio P. Tratado de Geriatría para Residentes. 1st ed. Madrid: International Marketing and Communication; 2020.
14. Hall J and Guyton A. Estados de Actividad Cerebral: Sueño, Ondas Cerebrales, Epilepsia, Psicosis. En: Hall J and Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. Duodécima edición. Elsevier. España. 2011. Pag 721-728.
15. Snell R. Estructura y Localización Funcional de la Corteza Cerebral. En: Snell R. Neuroanatomía Clínica. Quinta Edic
16. Castellanos RG, Barrios Peralta E, Suarez J, Nariño D. Enfoque del estatus epiléptico en adultos: consideraciones sobre la fisiopatología y tratamiento. *Acta de Neurología colombiana*. 2017. Pg. 199-210.
17. Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. Fisiopatología de la epilepsia. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM. Vol. 59. 2016. Pgs. 37-41.
18. Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. Principios de Medicina Interna de Harrison. Edición 20. Volumen 1. Pg. 3050. McGrawhill Education. 2018.
19. Zurita B, Cortez M, Salinas P, Rodríguez A. Asociación entre rotavirus y síndrome convulsivo febril y afebril. *Gaceta Médica Boliviana*. 2016. Pgs. 110-115.
20. Definición y Tipos de Crisis [Internet]. Alce Epilepsia. 2020. [Citado 2020 Abr 03]. Disponible en: <https://www.alceepilepsia.org/epilepsia/definicion-y-tipos-de-crisis/>
21. Barreto-Acevedo Elliot, Barreto-Barra Leila, Vilafuerte-Espinoza Mirla, Díaz-Vásquez Alber- to, Bocerra-Zegarra Alicia, Hernández-Vizarre- ta José et al. The infrequent sign of the Cross in temporal lobe epilepsy: case report documented with video video-EEG. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 Oct [citado 2020 Abr 03] ; 81(4): 264-264-269. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-S0034-85972018000400007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3441>
22. Epilepsia [Internet]. Mayo Clinic. 2019 Agost. [Citado 2020 Abr 03]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
23. Chair J. Report of the ILAE Classification Core Group [Internet]. Citeseerx.ist.psu.edu. 2006 [ci-]

tado 4 Abril 2020]. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?viewdoc/download?doi=10.1.1.589.3561&rep=rep1&type=pdf>

24. Capote Gabriela, Cerisola Alfredo, Scavone Cristina. Espasmos epilépticos de inicio tardío: presentación de un caso clínico. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2009 Jun [citado 2020 Abr 05] ; 80(2): 118-122. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492009000200007&lng=es

25. Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jan-Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jan-sen F et al. Clasificación operacional de los tipos de sev F et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento Documento–Posición de la Comisión para Clasifi-Posición de la Comisión para Clasifi-cación y Terminología de la ILAE. *Epilepsy & Behavior* cación y Terminología de la ILAE. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017 [citado el 28 Marzo 2020];70. Dis-[Internet]. 2017 [citado el 28 Marzo 2020];70. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ponible en: https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/SpanishSpanish-TraducciónTraducción-FisherFisher-SeizureSeizure-types.pdftypes.pdf>

26. Mayo Clinic.org. 2020. Convulsiones–Diagnóstico Y Tratamiento–Mayo Clinic. [online] Disponible en: <<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/seizure/diagnosis-treatment/drc-20365730>> [Accesso 2 April 2020]

27. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2003 Ago [citado 2020 Mayo 03] ; 74(2): 134-136. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168812492003000200012&lng=es.

28. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2003 Ago [citado 2020 Mayo 03] ; 74(2): 134-136. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168812492003000200012&lng=es.

29. Munitis P, Alonso T. Trastornos paroxísticos no epilépticos: crisis de hiperventilación psicógena. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2013 [citado 29 Abril 2020];15(58):e63-e65. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trastornos_paroxisticos_no_epilepticos.pdf

30. Munitis P, Alonso T. Trastornos paroxísticos no epilépticos: crisis de hiperventilación psicógena. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2013 [citado 29 Abril 2020];15(58):e63-e65. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trastornos_paroxisticos_no_epilepticos.pdf

31. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 254, 3112018. Pgs. 254, 311-314.314.

32. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeutics. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 254, 3152018. Pgs. 254, 315-317.317.

33. L. Brunton L, S. Lazo J. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA. 11th ed. La Jolla, California: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITO-RES, S.A. de C. V.; 2020.

34. Diazgranados, Chan, Saldaña, Valencia, Ramos, J., 2020. Eficacia De La Lamotrigina En Pacientes Epilépticos Fármaco Resistentes A Tratamientos En Un Centro Neurológico De Referencia En La Ciudad De Cali. [Internet] Scielo.org.co. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n2/v31n2a02.pdf> [citado 9 Mayo 2020].

35. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 254, 3152018. Pgs. 254, 315-317.317.

36. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeutics. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pg, 3242018. Pg, 324

37. Gonzalez A. Estatus epiléptico. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Urgencias de Pediatría. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría(SEUP). 3ra edición. 2019. Pgs. 9-12.

38. Albillas M., Caballero V., Sanz M., Torraiba L. Crisis Convulsiva en Pediatría, Manejo en Urgencias. Manual de Urgencias Neurologicas. Pg. 257.
39. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeu-tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 3162018. Pgs. 316-320.320.
40. Carvalho Monteiro G, LópezCarvalho Monteiro G, López-Zuazo Aroca I, Povedano Zuazo Aroca I, Povedano Margarit B, Sánchez Herán I. Epilepsia [Internet]. Hos-Margarit B, Sánchez Herán I. Epilepsia [Internet]. Hos-pital Universitario de Guadalajara.; 2019 [cited 18 pital Universitario de Guadalajara.; 2019 [cited 18 September 2020]. Available from: <https://September 2020>]. Available from: <https://www.medicineonline.es/eswww.medicineonline.es/es-epilepsiaepilepsia-articuloarticulo-S0304541219300319>

Síndrome de Hipertensión Endocraneana

German Humberto Ramos Baca, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Ada Fernanda Anduray Lozano

Resumen

El contenido intracraneal comprende tres compartimentos: el parénquima cerebral, la sangre y el líquido cefalorraquídeo. De los tres componentes, el líquido cefalorraquídeo es el más variable, su constante circulación y recambio le confieren las características necesarias para compensar otras alteraciones. En lo anterior se basa la teoría de Monro-Kellie, en la que un aumento de uno de los componentes intracraneales o la presencia uno nuevo, debe ser compensado con la reducción del volumen de otro compartimiento. La hipertensión intracraneal es una patología donde la presión intracraneal se eleva por encima de las presiones normales por más de 5 a 10 minutos, secundaria al aumento de volumen de alguno de los componentes cerebrales. Las causas que generan una hipertensión endocraneana se agrupan según el componente intracraneal que está alterado, el tratamiento depende de la misma situación.

Palabras clave:

Hipertensión Intracraneal; Neurociencias; Neurología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Relacionar el síndrome de la neurona motora en base a su estructura neuroanatómica afectada.
- Describir el mecanismo fisiopatológico de las lesiones de la primera y segunda neurona motora incluyendo su etiología, características clínicas y complicaciones.
- Definir el estudio de electromiografía, examen diagnóstico en las lesiones de motoneurona.
- Contrastar los diferentes trastornos de parésia y plejía.

CÓMO CITAR

Ramos Baca, G. H., Ramírez Osorio, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Oliva Hernández, G. R., Suazo Barahona, R. D., Zelaya Sorto, N. D., y Anduray Lozano, A. F. (2024). Síndrome de Hipertensión Endocraneana. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 87-100). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c297>

INTRODUCCIÓN

El cerebro es un órgano que, aunque solo responde al 2% del peso corporal, recibe del 15 al 20% del gasto cardíaco. La hipertensión intracraneal es una neuropatología en la que aumenta la presión en el interior de la bóveda craneana por encima de los valores normales, es ocasionada por la alteración de uno o más de los compartimientos craneales (aumento del volumen sanguíneo, aumento del líquido cefalorraquídeo y aumento del tamaño del tejido cerebral).

El surgimiento de la hipertensión endocraneana puede ser comprendida a través de la hipótesis de Monro-Kellie, originada por Alexander Monro y George Kellie.

La fisiopatología explica las manifestaciones clínicas del paciente, mismas que servirán para la detección precoz, evitando así el uso de tratamientos complejos e incómodos, y salvaguardando la vida.

Finalmente, el enfoque terapéutico no solo se ha limitado solo a medicamentos, sino también a técnicas no farmacológicas para lograr sostener la homeostasis corporal.

BASES NEUROANATOMICAS Y FISIOPATOLOGICAS DE LA HTE

Anatomía de los Compartimentos Cerebrales

El contenido intracraneal comprende entre 1300-1500 ml, puede dividirse en tres componentes:

- El parénquima cerebral: representa cerca del 80% del volumen intracraneal, con 1100 ml de volumen.^{1,2,4}
- La sangre: aporta un volumen intracraneal del 10% o 150 ml. De este volumen, el 30% corresponde a sangre arterial y 70% a sangre venosa.³
- El líquido cefalorraquídeo (LCR): es el más variable de los componentes. Al igual que la sangre contenida en la vasculatura, su volumen es de 150 ml o 10%, aproximadamente.^{1,2,3}

Dadas las características del sistema nervioso central (SNC), debe estar contenido en una estructura inextensible que le brinde protección, la bóveda

craneana; y al mismo tiempo, necesita estar rodeado de una sustancia que lo proteja de daños externos y la rigidez ósea del cráneo, esta sustancia es el LCR.¹

Presión Intracraneal

El contenido intracraneal forma un sistema hidrostático hermético que se encarga de mantener una presión positiva supraatmosférica, denominada presión intracraneal (PIC).¹

La PIC es la presión que ejercen los elementos intracraneales sobre la duramadre.¹

En el adulto, la rigidez del cráneo y la duramadre limitan la expansión, caso contrario a lo que ocurre en recién nacidos, donde la capacidad de distensión de las fontanelas permite expandir el volumen.¹

Se considera PIC normal aquella que se encuentra por debajo de los 10 mmHg (o 200 mmH2O). Condiciones fisiológicas como la tos o estornudos, generan aumentos transitorios de la PIC, pero no se consideran hipertensión Endocraneana (HTE).⁴

La HTE se define como un aumento de la PIC por encima de 20 mmHg por un periodo mayor a 10 minutos.¹ Esta es secundaria a la pérdida de los mecanismos compensatorios o ruptura del equilibrio existente entre el cráneo y su contenido.⁴ Se clasifica de la siguiente manera:

- Grado leve: entre 20-30 mmHg
- Grado moderado: entre 30-40 mmHg
- Grado severo: mayor de 40 mmHg.¹

Anatomía del Sistema Ventricular

El sistema nervioso central contiene una serie de cavidades y conductos interconectados, por estos circula el LCR.⁵ (Ver figura 4-1) Estas cavidades son:

Ventrículos laterales: ubicados en los hemisferios cerebrales, son los más grandes y tienen forma de C. En ellos se encuentra una franja de piamadre cubierta por epéndimo proyectada hacia la luz, llamada plexos coroideos. La unión de los plexos con las estructuras adyacentes se denomina tela coroidea.^{6,7}

Tercer ventrículo: se ubica en la línea media entre los dos tálamos. Se comunica con los ventrículos laterales a través de los agujeros interventriculares

o de Monro y con el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio.⁵ En su techo se encuentra la tela coroidea.⁸

Cuarto ventrículo: tiene forma de rombo y se ubica en el tallo encefálico. Se comunica con el espacio subaracnoideo lateralmente a través de los agujeros de Luschka y en la línea media, por un defecto central llamado agujero de Magendie, mismo que comunica

con la cisterna magna. Este ventrículo también contiene plexos coroideos.

La médula espinal contiene el canal central o ependimario, este inicia desde el cuarto ventrículo y se extiende a través de la médula; en el cono medular, se expande y forma el ventrículo terminal que carece de plexos coroideos.⁶

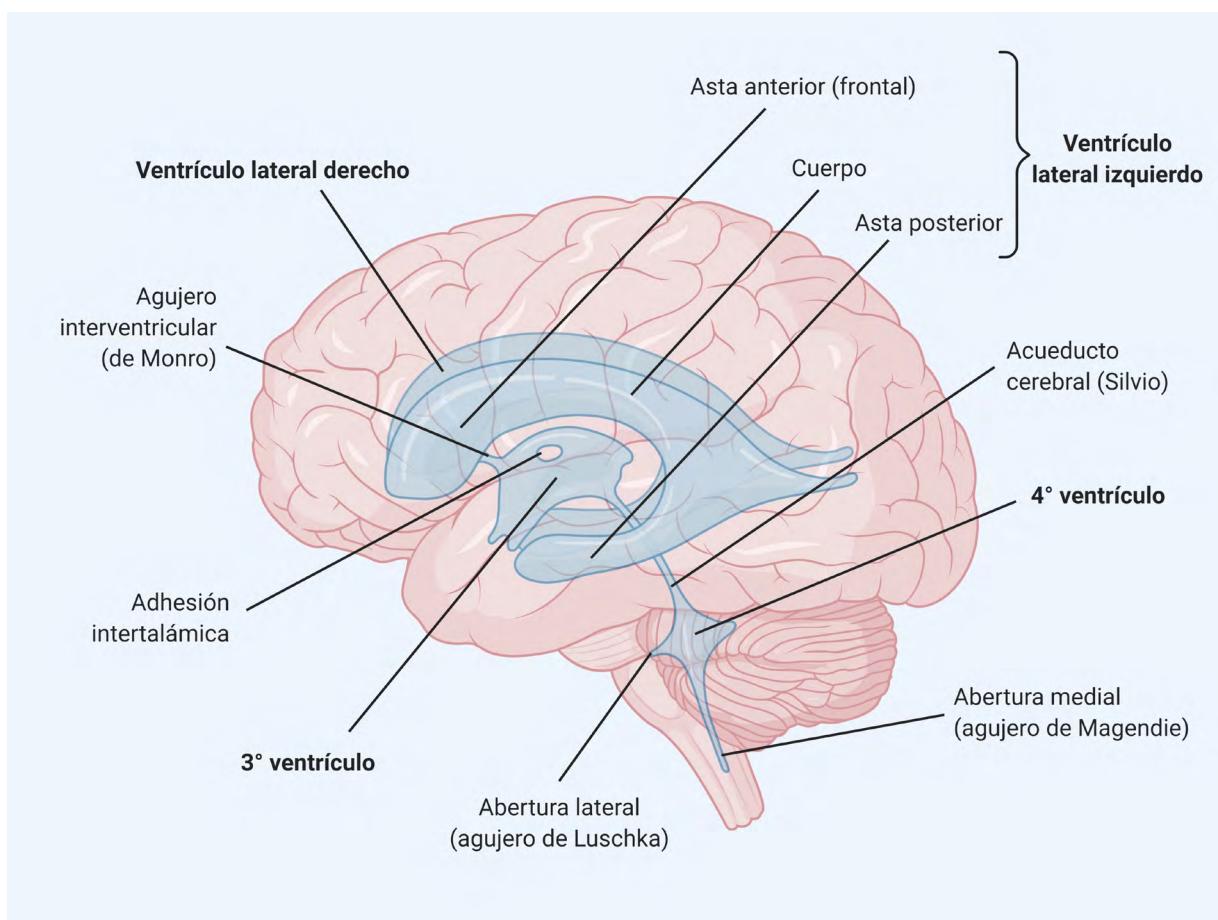


Figura 4-1 Anatomía de los Ventrículos.

Los ventrículos laterales están situados en los hemisferios cerebrales, se comunican con el tercer ventrículo por los agujeros de Monro. El tercer ventrículo está situado en la línea media, entre los tálamos, y por el acueducto de Silvio comunica con el cuarto ventrículo. Este último ventrículo se sitúa entre el cerebelo, el bulbo y la protuberancia; hacia abajo se continúa con el conducto ependimario y se comunica por medio de los agujeros de Luschka y Magendie con la cisterna magna. En este sistema residen los plexos coroideos. Imagen adaptada en Biorender por Jose Ramirez

Líquido Cefalorraquídeo

Este líquido se encuentra en los ventrículos y el espacio subaracnoideo, su volumen es de 150 mL y posee una apariencia de cristal de roca. La presión del LCR se mantiene constante, entre 60 y 150 mmH2O; esta presión puede aumentar si incrementa el volumen intracranegal.

Producción: los plexos coroideos son capilares especializados para la producción del LCR. Se

produce entre 400 y 500ml de al día, a una velocidad de 0.5 ml por minuto, pero solo 150 ml de LCR ocupan el sistema ventricular, debido a que se reabsorbe de forma continua, con un recambio total en 5 horas.

Composición: contiene iones, sales inorgánicas, una concentración de glucosa aproximada a la mitad de la glucemia, posee una pequeña cantidad de proteínas, y pocas células.^{5,6,9}

Función: el LCR actúa como una cubierta líquida protectora para el encéfalo, nutre al SNC, elimina

metabolitos, modula la actividad nerviosa al regular la composición iónica y amortiguar los cambios de presión.⁸

Circulación: el líquido pasa desde los ventrículos laterales hasta el tercer ventrículo, por medio de los agujeros de Monro; aquí pasa por el acueducto de Silvio y llega al cuarto ventrículo donde pasa al espacio subaracnóideo por medio de los agujeros de Luschka y Magendie, luego circula por las cisternas subaracnoides en dirección inferior, y superior hasta la cisterna pericallosa, donde es reabsorbido hacia el seno sagital superior por las vellosidades aracnoides.¹¹ (Ver figura 4-2)

La médula termina a nivel de L1 o L2 y el espacio subaracnóideo en el sacro, esto permite la formación de la cisterna lumbar.¹¹ El LCR circula con una presión entre un rango de 5-15 mmHg.^{9,10}

¿SABÍAS QUE...

El análisis de líquido cefalorraquídeo se realiza con la extracción del mismo, desde la cisterna lumbar, esto se logra por medio de una técnica llamada punción lumbar.

Reabsorción: La reabsorción del LCR tiene lugar en las vellosidades subaracnoides que se proyectan dentro de los senos durales, en especial en el seno sagital superior. Estas vellosidades funcionan como válvulas unidireccionales del flujo. La absorción es producida cuando la presión hidrostática del LCR excede la presión de los senos venosos, por lo que es un proceso pasivo que no requiere energía. Este sistema valvular natural tiene una presión de apertura de 5-7 mmHg.

Otros mecanismos encargados de la reabsorción de LCR son: el sistema linfático dural, las órbitas, la esclera y la endolinfa del oído.

Cuando hay un aumento de la presión intracraneana, por del flujo sanguíneo cerebral, esta puede compensarse con una mayor absorción del LCR en el espacio subaracnóideo.¹¹ (Ver figura 4-3)

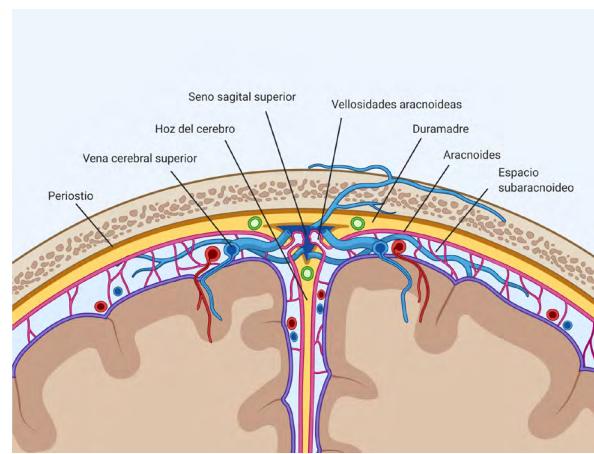


Figura 4-2 Reabsorción de LCR en las Vellosidades Subaracnoides.

El principal lugar de reabsorción del LCR son las granulaciones aracnoides que se proyectan especialmente en el seno sagital superior, dicha reabsorción ocurre porque la presión del líquido LCR supera a la presión venosa. Imagen tomada y adaptada de Biorender por Jose Ramírez

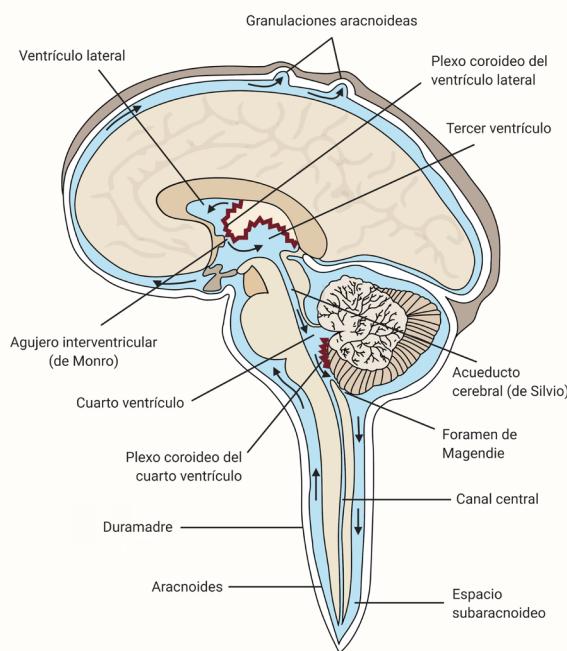


Figura 4-3 Circulación del Líquido Cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se produce en el plexo coroideo que es un tejido muy vascularizado que se desplaza en el interior de los ventrículos, esté produce aproximadamente 125 ml de LCR cada 3 horas. Este proceso comienza en uno de los plexos coroideos de los ventrículos laterales y fluye al 3er ventrículo por los agujeros de Monroe, luego atraviesa el acueducto cerebral (acueducto de Silvio) para llegar al 4to ventrículo, el LCR pasa al espacio subaracnóideo, por los agujeros de Luschka y Magendie, que rodea el SNC y se reabsorbe al torrente sanguíneo por medio de las granulaciones aracnoides. Imagen por: Luis José Ramírez

Flujo Sanguíneo Cerebral

El cerebro es un tejido aerobio obligado, funciona con oxígeno y glucosa, por ende, el aporte sanguíneo es fundamental.

¿SABÍAS QUE...

El Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) normal varía entre 50-70ml/100g de tejido, consumiendo entre 15 y 20% del gasto cardíaco. Puede aumentar en situaciones de excitación o actividad extenuante y disminuir durante el sueño.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) tiene relación estrecha con la presión intracranal y la presión de perfusión cerebral (PPC).

La PPC es la presión necesaria para mantener una adecuada oxigenación del parénquima cerebral permitiendo así un correcto funcionamiento metabólico.

La PPC resulta de la siguiente diferencia:

$$\text{PPC} = \text{PAM} - \text{PIC}$$

Cuando existen variaciones del FSC, existen también de la PPC, y cuando esta desciende por debajo de 50 mmHg, implica una disminución severa del FSC, con el riesgo de isquemia.^{12,13}

Esta presión es capaz de autorregularse a niveles dentro de 60mmHg-140mmHg a pesar de grandes variaciones de la presión arterial sistémica. Esto lo logra a consecuencia de cambios en la resistencia vascular cerebral, con el objetivo de mantener la presión intracraniana normal. Si la presión arterial sistémica aumenta, produce vasoconstricción cerebral para impedir la hiperperfusión (y consecuentemente, aumento de la PIC) y si la presión arterial sistémica disminuye, la perfusión cerebral se mantiene por vasodilatación de las arterias cerebrales (aumento del FSC).^{12,13}

El aumento de la Presión Arterial Media (PAM), desencadena una respuesta reguladora vasoconstrictora y se disminuye el FSC para evitar aumentos en la PIC. Al disminuir la PAM, se da una respuesta vasodilatadora, aumentando la FSC y así evitando la isquemia cerebral.^{12,13}

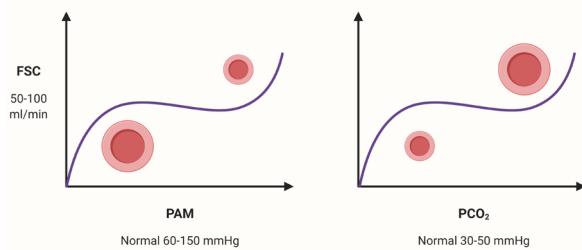


Figura 4-4 Regulación del Flujo sanguíneo cerebral (FSC)

El flujo sanguíneo cerebral se regula de acuerdo a las necesidades de oxígeno en cada momento, así pues, cuando aumenta la PCO2 disminuye la resistencia vascular y aumenta el flujo sanguíneo, y cuando cae la PCO2 aumenta la resistencia vascular periférica y disminuye el flujo sanguíneo. Imagen inspirada en Art. De Revision Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y monitoreo de la presión intracranal, Elsevier, adaptada por Luis José Ramírez en Biorender

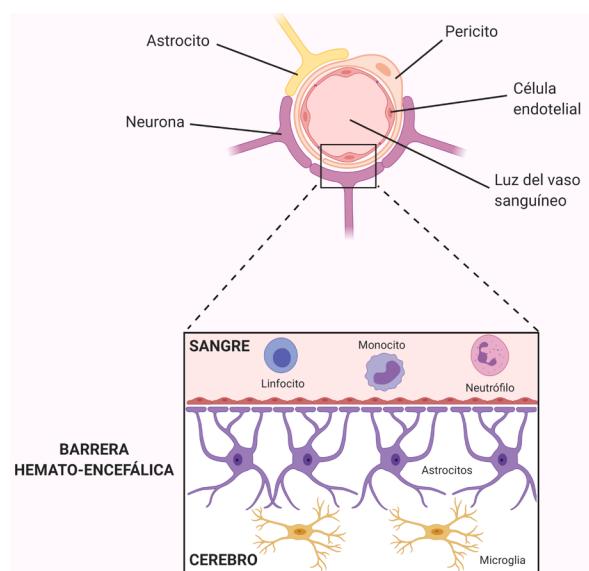


Figura 4-5 Barrera Hematoencefálica (BHE)

Las uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares cerebrales son las responsables de la barrera hematoencefálica. La permeabilidad de esta barrera es inversamente proporcional al tamaño de la molécula y directamente proporcional a la liposolubilidad de la molécula. El término barrera hematoencefalorraquídea sería un nombre más preciso. Imagen por: Luis José Ramírez Editada de: Blasi, P., Giovagnoli, S., Schoubben, A. M. M., Ricci, M., & Rossi, C. (2007). Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 59(6), 454-477. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.011>

La regulación del FSC también está determinada por la presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), ya que el dióxido de carbono facilita la formación de hidrogeniones y su disociación en ácido carbónico, que a su vez, produce vasodilatación aumentando el FSC. (Ver figura 4-4)

En cuanto a la presión parcial de oxígeno (PaO₂), la concentración de oxígeno por debajo de los 30 mmHg ocasiona ascenso inmediato del FSC.^{12,13}

¡RECUERDA!

El endotelio de los capilares encefálicos que forman la BHE es continuo; a diferencia del endotelio presente en los otros tejidos corporales, en los que el endotelio es fenestrado y permeable.

Barrera Hematoencefálica

La barrera hematoencefálica (BHE) es la estructura morfológica constituida por las células del endotelio vascular, los pericitos que se encuentran en la lámina basal abluminal, astrocitos perivasculares (cuyas prolongaciones forman pies terminales alrededor de los capilares), la lámina basal de la pared capilar y la microglía.^{14,15}

La BHE regula el intercambio entre la sangre circulante y el tejido nervioso. Es un sistema de difusión, esencial para el buen funcionamiento del SNC.

La fisiología del SNC requiere un control preciso sobre el movimiento de sustancias hacia dentro y fuera del mismo.

La BHE realiza una función crucial para el control del volumen intracraneal.¹⁶ Sus funciones principales son:

- Regular el equilibrio iónico e hídrico.
- Facilitar el transporte de nutrientes al SNC.
- Evitar la entrada de moléculas potencialmente tóxicas.

Teoría de Monro-Kellie

La teoría de Monro-Kellie, fue originada por Alexander Monro y George Kellie, consiste en que los 3 componentes de la cavidad intracraneal, que son el volumen del parénquima cerebral, volumen sanguíneo y el volumen de LCR, tienen la capacidad de disminuir para mantener la presión intracraneal constante. (Ver figura 4-6) Se representa con la siguiente fórmula:¹⁷

En situaciones patológicas, en las que aumente uno de estos componentes o aparezca una lesión con efecto de masa, uno o varios componentes deben disminuir de forma compensatoria para que no exista aumento de la presión intracraneal.¹²

El compartimento parenquimatoso es constante, los cambios en su volumen, se dan como respuesta compensadora en caso de lesiones de crecimiento lento.¹²

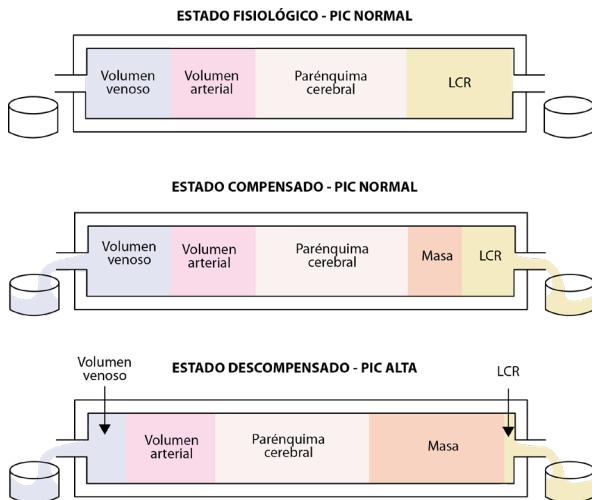


Figura 4-6 Teoría de Monro Kellie

Teoría que sostiene que al ser el volumen total intracraneal constante y estar constituido por cerebro, el líquido cefalorraquídeo y la sangre, un cambio en uno de los tres elementos tendrá que ser compensado por los otros dos componentes. Imagen por: Luis José Ramírez Editado de: Grossman, R. G. (1999). Principles of neurosurgery. Lippincott Williams & Wilkins.

Si el aumento de la presión intracraneal aparece de forma aguda, el componente parenquimatoso no tiene capacidad compensadora suficiente: son el LCR y el volumen sanguíneo los que se adaptan.

El LCR es el principal sistema compensador, y por su relación con el espacio subaracnoideo expansible, puede ser reabsorbido rápidamente. La disminución del compartimento vascular es más tardía, siendo el sistema venoso, a través de las venas yugulares, el responsable de desplazar volumen en situaciones necesarias.¹²

Complianza y Elastanza

La capacidad compensatoria de los tres volúmenes intracraneales se realiza gracias a dos mecanismos compensatorios que regulan su equilibrio:

La elastancia: se refiere a la resistencia que se opone al aumento de volumen intracraneal (VI).^{18, 19, 20, 21}

La complianza: hace referencia a la capacidad que tiene el cerebro para adaptarse o tolerar volúmenes adicionales progresivos.^{18, 19, 20, 21} En otras palabras; es el volumen necesario para obtener un cambio conocido de PIC.¹⁸

El efecto del LCR y del componente vascular como mecanismos compensatorios de la PIC no es infinito, como se refleja en la curva de presión-volumen intracranegal: (Ver figura 4-7)

La curva consta de 3 fases:

Fase 1 o inicial: correspondiente a la fase de alta compliancia y baja elastancia, en la que, a pesar del incremento del volumen, no hay prácticamente ningún incremento de la PIC, pues el LCR y el volumen sanguíneo cerebral (VSC) absorben el aumento de volumen.

Fase 2 o de transición: hay una compliancia y elastancia similares, donde la PIC es aún baja pero comienza a aumentar de manera progresiva.

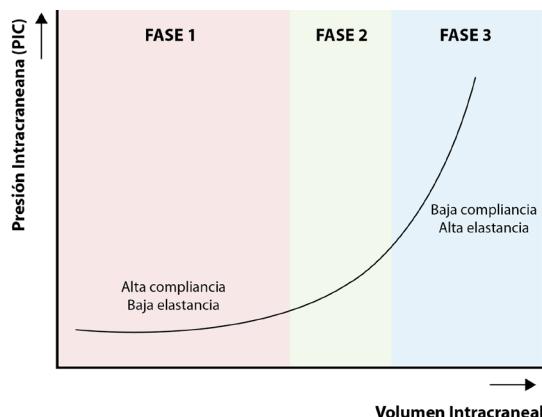


Figura 4-7 Curva presión volumen intracranegal.

En las fases iniciales prácticamente no hay incremento de la PIC debido a que el LCR y el volumen sanguíneo cerebral amortiguan el aumento del volumen. Durante la fase 2 la PIC comienza a incrementar y es la fase 3 cuando pequeños cambios en el volumen determinan grandes aumentos de la presión. Imagen por: Luis Jose Ramírez. Editado de: Rodríguez-Boto, G., Rivero-Garvía, M., Gutiérrez-González, R., & Márquez-Rivas, J. (2015). Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracranal. *Neurología*, 30(1), 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.09.002>

Fase 3 o ascendente: fase de baja o nula compliancia y alta elastancia. Los mecanismos compensatorios se han agotado y pequeños cambios de volumen condicionan grandes aumentos de PIC.^{18,20}

FISIOPATOLOGÍA DE LA HTE

La hipertensión endocraneana es una patología neurológica, donde la presión intracranal (PIC) se eleva por encima de las presiones normales (15-20mmHg en adultos) por más de 5 a 10 minutos, secundaria al aumento de volumen de alguno de los componentes cerebrales^{21,23,24}.

¡SABÍAS QUE...

En la práctica clínica, los incrementos de volumen que producen aumentos de la PIC superiores a 25 mmHg, hacen que la cavidad craneal se sitúe en la fase 3 de descompensación.

La PIC puede incrementarse bajo condiciones fisiológicas como al toser o estornudar, o en condiciones patológicas como ventilación mecánica y cambios de posición.²⁴ Los componentes cerebrales se agrupan en compartimientos según su contenido: tejido cerebral (80%), sangre (10%) y LCR (10%)^{12,16,25,22}. Según la hipótesis de Monro-Kellie se establece que la suma de los 3 componentes permanece constante y que la elevación de uno de ellos, desciende compensatoriamente los componentes restantes^{12, 17, 25}.

¡RECUERDA!

La capacidad compensatoria en adultos es limitada, ya que el contenido no puede sobrepasar su entorno óseo inflexible; en los niños la limitación es menor, mientras las fontanelas y suturas no hayan cerrado.

Los volúmenes más moldeables son la sangre y en mayor proporción el LCR, al contrario del tejido cerebral, el cual solo aumenta en caso de procesos expansivos. La compensación inducen en primera instancia el desplazamiento de LCR a regiones lumbares, más tarde, la disminución

Causas de HTE

Las principales causas se relacionan a alteraciones con aumento de volumen del parénquima cerebral, aumento del volumen sanguíneo y aumento de volumen del LCR:

» Por Aumento en el Volumen Tisular

Se clasifican en 2 tipos: Edema cerebral y Lesión con efecto de masa

Edema Cerebral: Se define como el aumento patológico de agua en el tejido encefálico; existen 3 tipos de edema que puede influir en el incremento de la PIC:

Edema citotóxico: ocasionado por cualquier daño en la membrana celular que conlleve a falla energética en la que las bombas de Na⁺-K⁺ ATPasa no cuentan con la capacidad de mantener los gradientes iónicos celulares, por lo que ocurre un influjo anómalo de Na⁺ y agua hacia la célula modificando la homeostasis intra y extracelular, comúnmente por hipoxia/isquemia o trastornos metabólicos.^{22, 20, 26, 30}

» SABÍAS QUE...

El Glutamato, al acumularse en exceso actúa como neurotoxina que lleva a la muerte celular, debido a que genera apertura de los canales de Ca⁺⁺, Na⁺ y K⁺, permitiendo un flujo anómalo de iones hacia la neurona. A esto se les conoce como edema neurotóxico, un subtipo de edema citotóxico.

Edema vasogénico: es el aumento del líquido extracelular por rotura de la BHE y aumento de la permeabilidad vascular, donde las proteínas y sustancias de la sangre pasan al espacio intersticial arrastrando líquido, edematizando las zonas circundantes; el aumento de la presión hidrostática y desequilibrios hiperosmolares también son otras razones de este edema.^{20, 22, 26}

Edema intersticial: Es el resultado del incremento del flujo transepéndimario de los compartimentos intraventriculares al parénquima cerebral, consecuencia de la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo o reabsorción y posterior aumento de la presión intraventricular que originan la interrupción de las uniones estrechas de las células ependimarias y fuga de agua mediante un mecanismo osmótico.³⁰

Lesión con efecto de masa: repercutirá sobre las estructuras adyacentes, desplazara el líquido de sus espacios, obliterará los surcos y cisternas, y comprimirá el sistema ventricular. Si el volumen es grande, desplazará las estructuras del encéfalo hacia el lado contrario del cual se encuentra la lesión, como consecuencia de esta cascada de eventos se occasionará una hernia con compresión crítica de muchas más estructuras.³¹ En este tipo se encuentran las neoplasias, abscesos, quistes, hemorragias, entre otros.

» Por aumento de volumen Sanguíneo Cerebral

Son la causa peor comprendida, pudiendo ser secundarias a obstrucción en el drenaje venoso o a procesos que conlleven vasodilatación arterial y se clasifican en venosas y arteriales:³²

Venoso: comprende causas como trombosis del seno dural, síndrome de vena cava superior, compresión yugular, presión positiva al final de la inspiración alta (ventilación mecánica)

Arterial: se presenta por alteraciones variadas, entre ellas la presencia de un aneurisma, envenenamiento por CO₂, convulsión, hipercarbia, hipertensión maligna, anestésico inhalado, hipoxia³²

» Por aumento de volumen del LCR

También llamado hidrocefalia, y se define por el aumento del LCR en la cavidad craneal, lo que lleva al aumento de tamaño de los espacios que lo contienen. Se clasifican de la siguiente manera:³³

- Hipersecreción de LCR
- Obstrucción a la circulación de LCR
- Reabsorción deficiente de LCR
- Mecanismo desconocidos
- Fármacos
- Tóxicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas neurológicos incluyen alteraciones de la conciencia como, bradipsiquia, estupor, coma con respuesta a estímulos dolorosos y crisis convulsivas; alteraciones visuales como estrabismo y diplopía por parálisis del VI par. Estas últimas dependerán de la focalización de la lesión.^{19, 22, 28}

¡RECUERDA!

La triada clásica de la HTE consta de cefalea, vómitos en proyectil y edema de papila. Estas manifestaciones pueden acompañarse por la triada de Cushing, que involucra bradicardia, hipertensión y alteraciones en el patrón de respiración.

En lactantes podemos encontrar abombamiento de las fontanelas, macrocefalia, letargia, irritabilidad, retraso en el desarrollo psicomotor y signo del sol naciente.^{28, 29} En niños mayores se encuentra papiledema, visión borrosa, diplopía, vómitos, cefaleas e incluso estrabismo por parálisis del VI par.²⁹

Cuando la HIC esta compensada, la sintomatología es modesta. Al descompensarse, los pacientes pueden entrar en estupor y/o coma, adaptar la rigidez de descerebración, falta de respuesta pupilar y variaciones en la frecuencia y profundidad respiratoria. Estos son signos de mal pronóstico e indican que el tronco cerebral está siendo presionado por herniación.

COMPLICACIONES

La vía final de la hipertensión intracranal es el síndrome de herniación, el cuál es un conjunto de signos y síntomas neurológicos secundarios al paso de tejido cerebral a través de las aberturas intracraneanas fijas, conformadas a partir de la hoz y tienda de cerebelo.

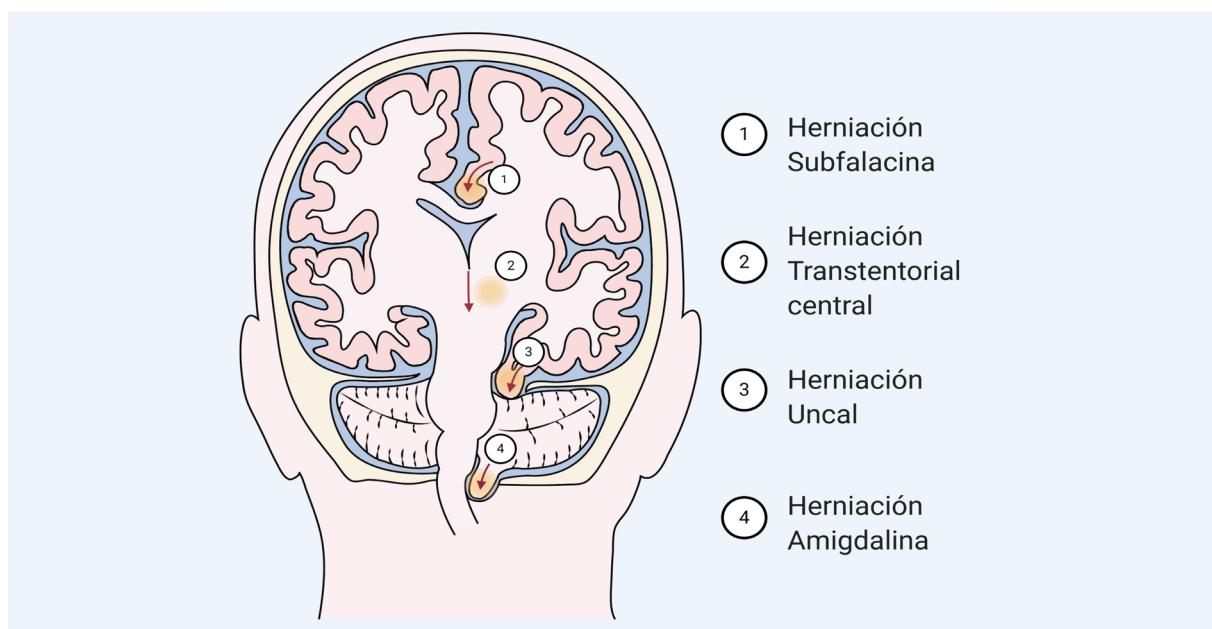


Figura 4-8 Herniaciones cerebrales.

Una hernia cerebral es la protrusión un parte del encéfalo a otro compartimento como consecuencia de un aumento de la presión intracranal. A. Hernia del cíngulo o subfalcina por debajo de la hoz del cerebro. B. Hernia transtentorial sobre la tienda del cerebelo. C. Hernia amigdalina a través del agujero occipital, esta última llega a comprimir los centros vitales del bulbo raquídeo teniendo un desenlace catastrófico. Imagen por: Luis José Ramírez Editado de: Gilardi, B. R., López, J. I. M., Villegas, A. C. H., Mora, J. a. G., Rodríguez, O. C. R., Appendini, R. C., De La Mora Malváez, M., & Calleja, J. a. H. (2019). Types of cerebral herniation and their imaging features. Radiographics, 39(6), 1598–1610. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190018>

Cuando se supera el aumento de presión en la cavidad craneal, este se hernia en dirección de la presión. A este proceso también se le conoce como fenómeno de enclavamiento.^{16, 22, 34} Los tipos de hernias intracraneales, (Ver figura 4-8), se clasifican de la siguiente forma:³⁴

- **Herniación subfacial o del cíngulo:** el hemisferio contralateral se hernia por debajo del borde libre de la hoz, no produce ningún cuadro clínico específico.
- **Herniación temporal o del uncus:** el tejido de un lóbulo temporal protruye entre el borde libre del tronco encefálico, se caracteriza por una pupila midriática fija, parálisis extraocular con limitación en la aducción y movimientos verticales; puede haber paro cardiorrespiratorio.
- **Herniación central transtentorial:** de forma bilateral, los lóbulos temporales protruyen a través de la escotadura tentorial, se manifiesta clínicamente por la presencia de ambas pupilas fijas en posición media, alteraciones del patrón respiratorio, pérdida de los reflejos oculocefálicos y oculovestibulares, además de parálisis motora bilateral.
- **Herniación de la amígdala cerebelosa:** ocurre cuando la amígdala se hernia al canal cervical hasta el agujero occipital, se caracteriza clínicamente por deterioro cardiorrespiratorio, hipertensión arterial, deterioro del estado de conciencia, respiración de Cheyne-Stokes, rigidez de nuca o respuesta de decorticación o descerebración.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HIC empieza con la detección de procesos expansivos por medio de tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (IRM); debe tenerse en consideración que los procesos expansivos también se presentan en la región medular, sobre todo en la cauda equina. Una vez descartadas estas causas, se procede a un análisis del LCR, angiografías cerebrales y descartar las causas metabólicas y tóxicas de HIC.³⁵

¡RECUERDA!

La punción lumbar está contraindicada si hay un proceso expansivo intracraneal o se sospecha que pueda haberlo, y está indicada si se presume una meningitis aguda o crónica.

TRATAMIENTO

El tratamiento en la HIC depende de la causa y gravedad de la situación. En cuanto al tratamiento general de la HIC, independientemente de cuál sea la causa que lo esté provocando se deben de seguir las medidas descritas. (Ver tabla 4-1)

TABLA 4-1 MEDIDAS PARA DISMINUIR LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL ^{34, 36}	
MEDIDAS GENERALES	
INTERVENCIONES	
<ul style="list-style-type: none"> Elevación de la cabeza 30° para mejorar el drenaje venoso Evitar la restricción de líquidos; mantener normovolemia Mantener la normocapnia o ligera hipocapnia (meta 25-30 pCO₂) Mantener la tensión arterial constante 	<p>La PPC es la presión necesaria para mantener una adecuada oxigenación del parénquima cerebral permitiendo así un correcto funcionamiento metabólico. La PPC resulta de la siguiente diferencia: PPC= PAM – PIC</p> <p>El FSC puede ser modificado por la PAM, PaCO₂ y la PaO₂.</p> <p>La BHE regula el intercambio entre la sangre circulante y el tejido nervioso.</p> <p>Según la teoría de Monro-Kellie en situaciones en las cuales aumente uno de los componentes intracraneales o aparezca una lesión con efecto de masa, uno o varios componentes deben disminuir de forma compensatoria.</p> <p>La elastancia se refiere a la resistencia que se opone al aumento de volumen intracraneal.</p> <p>La complianza hace referencia a la capacidad que tiene el cerebro para adaptarse o tolerar volúmenes adicionales progresivos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Drenaje ventricular Manitol al 20% Diuréticos de asa o acetazolamida Suero salino hipertónico Hiperventilación transitoria (<30 min) Corticoides Barbitúricos (sedación profunda) Craniectomía descompresiva Hipotermia 	

Ideas Clave

El contenido intracraneal comprende puede dividirse en tres componentes: El parénquima cerebral (80% del volumen intracraneal), la sangre (aporta un volumen intracraneal del 10% o 150 ml) y el líquido cefalorraquídeo (10% del volumen).

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es el más variable de los componentes, el parénquima es el que menos cambios sufre.

La presión intracraneal (PIC) es una presión positiva supraatmosférica, es decir, es la presión que ejercen los elementos intracraneales sobre la duramadre.

En el adulto, la rigidez del cráneo y la duramadre limitan la expansión, caso contrario a lo que ocurre en recién nacidos.

Los ventrículos son una serie de cavidades y conductos interconectados que derivan de la luz del tubo neural, y por los cuales circula líquido cefalorraquídeo.

El LCR actúa como una cubierta líquida protectora para el encéfalo, nutre al sistema nervioso central, elimina metabolitos, modula la actividad nerviosa al regular la composición iónica y amortiguar los cambios de presión.

La reabsorción del LCR tiene lugar en las vellosidades subaracnoideas que se proyectan dentro de los senos durales.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) tiene relación estrecha con la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral (PPC).

La PPC es la presión necesaria para mantener una adecuada oxigenación del parénquima cerebral permitiendo así un correcto funcionamiento metabólico. La PPC resulta de la siguiente diferencia: PPC= PAM – PIC

El FSC puede ser modificado por la PAM, PaCO₂ y la PaO₂.

La BHE regula el intercambio entre la sangre circulante y el tejido nervioso.

Según la teoría de Monro-Kellie en situaciones en las cuales aumente uno de los componentes intracraneales o aparezca una lesión con efecto de masa, uno o varios componentes deben disminuir de forma compensatoria.

La elastancia se refiere a la resistencia que se opone al aumento de volumen intracraneal.

La complianza hace referencia a la capacidad que tiene el cerebro para adaptarse o tolerar volúmenes adicionales progresivos.

La curva presión-volumen intracranegal se divide en una fase inicial, una de transición y una ascendente.

Las causas de hipertensión intracranegal se dividen en: aumento de volumen del parénquima cerebral, aumento de volumen sanguíneo y aumento de volumen del LCR.

La hipertensión intracranegal es una patología donde la presión intracranegal se eleva por encima de las presiones normales por más de 5 a 10 minutos.

La vía final de la hipertensión intracranegal es el síndrome de herniación intracranegal.

El diagnóstico de la hipertensión intracranegal empieza con la detección de procesos expansivos.

Se debe emplear el método diagnóstico según la patología sospechada. No existe diagnóstico específico.

El tratamiento en la hipertensión intracranegal depende de la causa y gravedad de la situación.

Se emplean medidas específicas según la causa y medidas generales para el tratamiento de la mayoría de los pacientes.

Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son los compartimentos cerebrales de importancia?
2. ¿Qué porcentaje o volumen representa cada uno de los compartimentos?
3. ¿Cuál de los tres elementos que contribuyen al volumen es el más modificable? ¿Por qué?
4. ¿Cuál de los tres compartimentos cerebrales es el menos modificable? ¿Por qué?
5. ¿Qué es la presión intracraniana (PIC)? ¿Cuál es su valor normal?
6. ¿Qué elementos fisiológicos y patológicos modifican la PIC?
7. ¿Cuáles son las características del líquido cefalorraquídeo (LCR)?
8. ¿Dónde se produce y dónde se reabsorbe el LCR?
9. ¿Cómo circula el LCR? ¿Cuál es la velocidad de producción?
10. ¿Qué elementos modifican el flujo sanguíneo cerebral (FSC)?
11. ¿Qué es la presión de perfusión cerebral (PPC)? ¿Cómo se calcula?
12. ¿Cuáles son los componentes de la barrera hematoencefálica (BHE)?
13. ¿Cuál es la importancia de la BHE?
14. ¿En qué consiste la teoría de Monro-Kellie?
15. ¿Qué es la compliancia y la elastancia?
16. ¿Cuáles son las fases para la instauración de un síndrome de hipertensión endocraneana? ¿En qué consiste cada una?
17. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la generación de hipertensión endocraneana?
18. ¿Cuál es la triada clínica de la HTE? ¿Cómo se explica fisiopatológicamente?
19. ¿En qué consiste la triada de Cushing? ¿Por qué mecanismo surgen sus manifestaciones?
20. ¿Qué posibles complicaciones presenta un paciente con HTE?
21. ¿Cuáles son las herniaciones intracraneales más comunes?
22. ¿Cuáles son las medidas generales a establecer en un paciente con HTE?

CASOS CLÍNICOS**CASO CLÍNICO 1**

Un hombre de 31 años acude al servicio de emergencias porque durante las últimas 24 horas ha presentado cefalea, náuseas, fiebre, visión borrosa y fotofobia. La cefalea ha empeorado progresivamente y los describe con una intensidad de 10/10. El paciente parece tener dificultades para movilizar su cuello. Como antecedentes, el paciente refiere que hace un mes presentó un cuadro de otitis media supurada de difícil manejo. Los signos vitales están dentro de los límites normales, a excepción de la temperatura, presentando 38.5 oC. El examen muestra una agudeza visual disminuida con pérdida leve de la visión periférica. El examen fundoscópico muestra hinchazón bilateral del disco óptico.

1. En base al caso anterior, ¿cuál cree que es la etiología más probable?

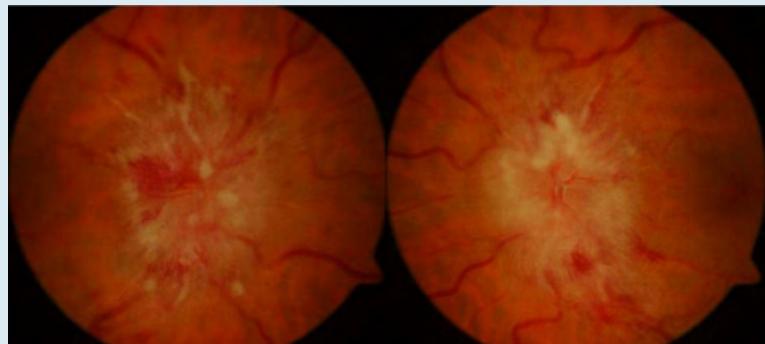
2. ¿Qué exámenes diagnósticos indicaría para confirmar su diagnóstico presuntivo?

3. En este paciente, ¿a qué atribuiría la presencia de papiledema y cefalea?

4. En base a la etiología del caso, ¿cómo manejaría la hipertensión endocraneana?

CASO CLÍNICO 2

Una mujer de 22 años acude al médico a causa de cefalea holocraneana de intensidad 7/10, durante 3 semanas. Hace un día, la paciente presentó visión borrosa en ambos ojos y un breve episodio de visión doble. Ha estado automedicándose ibuprofeno, con una mínima mejoría de sus síntomas. Tiene síndrome de ovario poliquístico, diabetes mellitus tipo 2 y acné de predominio facial. No hay antecedente de trauma, infecciones, debilidad, ni cambios de sensación. Sus medicamentos actuales incluyen metformina, anticonceptivos orales y vitamina A. Mide 158 cm (5 pies 2 pulgadas) de altura y pesa 89 kg (196 libras); El IMC es de 36 kg/m². Los signos vitales están dentro de los límites normales. El examen muestra disminución de la visión periférica. Se muestra el examen fundoscópico de ambos ojos (ver imagen: Tomada del libro J, Ortiz Neurocirugía).



1. ¿Cuál es el nombre del signo clínico que presenta la paciente?

2. ¿A qué se podría asociar el síndrome de hipertensión endocraneana en esta paciente?

3. ¿Qué exámenes complementarios le podrían ayudar a confirmar su diagnóstico?

4. En base a los estudios que usted indicó, diagnostica hipertensión endocraneana o pseudotumor cerebri. La paciente requiere un fármaco para disminuir su presión intracraneana, ¿cuál es el nombre y mecanismo de acción del fármaco que usted le indicaría?

REFERENCIAS

1. Gilo Arrojo F, Herrera Muñoz A, Anciones B. Hipertensión intracraneal aguda [Internet]. Departamento de Neurología, Sanatorio Nuestra Señora del Rosario-Hospital de La Zarzuela, Madrid, España; 2010 [cited 22 September 2020].
2. Míguez Navarro M, Chacón Pascual A. PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA [Internet]. 3rd ed. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP); 2019 [cited 25 Septem-ber 2020]. Available from: https://seup.org/pdf_public/pub/protocolos/9_Hipertension.pdf
3. Caballero Castro J, Astudillo Cobos J, Vicario Bermúdez J. SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL [Internet]. 2020 [cited 26 September 2020]. Available from: <https://www.studocu.com/es/esar/document/universidaduniversidad-isalud/cuidados-cuidados-criticos/otros/presion-presion-intracraneal/4893201/view>
4. Sánchez Zúñiga M. Tratamiento de la hipertensión endocraneana [Internet]. Medigraphic.com. 2007 [cited 26 September 2020]. Available from: www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=12212
5. Arjona Villanueva D, Borrego Domínguez R, Huidobro Labarga B, Fernández Barrio B, Verdú Pérez A. Hipertensión intracraneal [Internet]. Hospital Virgen de la Salud, Toledo: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica; 2008 [cited 25 Septem-ber 2020].
6. Waxman SG. Neuroanatomía clínica: Vigésimosexta edición. México, D.F.: El Manual Moderno; 2010.
7. Snell RS. Clinical neuroanatomy. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.2010.
8. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS, Netter FH. Atlas de Felten DL, O'Banion MK, Maida MS, Netter FH. Atlas de neurociencia. 3^a ed. Barcelona: Elsevier; DL 2016. neurociencia. 3^a ed. Barcelona: Elsevier; DL 2016.
9. Crossman AR, Neary D. Neuroanatomía: Texto y atlas en color. 5^a ed. Barcelona etc.: Elsevier Masson; DL 2015.
10. Porth Carroll E.W y Curtis R.L. Organización y Control de la Función Nerviosa. Porth C. M. Fisiopatología. Sa-lud-Enfermedad: un Enfoque Conceptual. 9 ed. Editorial Médica Panamericana. China. 2010. Pag.1113-1158
11. Snell R.S. Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquídeo y Barreras Hematoencefálica y Hematorraquídea. Snell R.S. Neuroanatomía Clínica. 5ta edición. Editorial médica Panamericana. Argentina. 2003. P 443-..
12. Kierman J.A. Meniges y Líquido Cefalorraquideo. En: Kierman J.A. Barr. El Sistema Nervioso Humano: Un Punto de Vista Anatómico. Octava edición. McGraw-Hill/Interamericana. México. 2006. P 424-437.
13. Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Márquez-Rivas J. Basic concepts about brain in pathop-hysiology and intracranial pressure monitoring. Neurologia. 2015;30(1):16–22. doi: 10.1016/j.nrl.2012.09.002. PubMed PMID: 23246212.
14. Díaz-Carrillo MA, Carrillo-Esper R. Flujo sanguíneo cerebral. Rev Mex Anest. 2015;38(Suppl. 3):419-420.
15. Guyton, Arthur C.; Hall, John E. (DL 2016): Guyton & Hall, tratado de fisiología médica. 13^a ed. Barcelona: Elsevier España.
16. Salgado-Figueroa, M., Gómez-Sánchez, G., Caste-llanos-Olivares A. Alto riesgo perioperatorio en el paciente con enfermedad coexistente y repercusio-

nes en el sistema nervioso central. *Rev Mex Anest.* 2017;40(Suppl: 1):111-114

17. Pérez-Neri I, Aguirre-Espinosa AC. Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica. *Arch Neurocienc.* 2015;20(1):60-64.

18. Wilson MH. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2016;36(8):1338-1350. doi:10.1177/0271678X16648711

19. Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Márquez-Rivas J. Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurologia.* 2015 Jan-Feb;30(1):16-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2012.09.002. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23246212.

20. Uribe Granja, Manuel Guillermo; van Vélez Meerbeke, Alberto; Prada Gaviria, Diana María (2016): Decisiones en Neurología. Hipertensión Endocraneana: Universidad del Rosario.

21. Salgado-Figueroa M, Gómez-Sánchez G, Castellanos-Olivares A. Alto riesgo perioperatorio en el paciente con enfermedad coexistente y repercusiones en el sistema nervioso central. *Rev Mex Anest.* 2017;40(Suppl: 1):111-114

22. Marcolini E, Stretz C, DeWitt KM. Intracranial Hemorrhage and Intracranial Hypertension. *Emerg Med Clin North Am.* 2019 Aug;37(3):529-544. doi: 10.1016/j.emc.2019.04.001. PMID: 31262419.

23. Zarzanz, Juan J.; Agundez, Marta (2018): Neurología. Síndrome meníngeo. Edema cerebral. Hipertensión intracraneal. Hidrocefalias. Hipotensión intracraneal. 6ta: Elsevier.

24. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS.* 2019 Apr 10;16(1):9. doi: 10.1186/s12987-019-0129-6. PMID: 30967147; PMCID: PMC6456952.

25. Godoy DA, Lubillo S, Rabinstein AA. Pathophysiology and Management of Intracranial Hypertension and Tissular Brain Hypoxia After Severe Traumatic Brain Injury: An Integrative Approach. *Neurosurg Clin N Am.* 2018 Apr;29(2):195-212. doi: 10.1016/j.nec.2017.12.001. PMID: 29502711.

26. Uribe Granja, Manuel Guillermo; van Vélez Meerbeke, Alberto; Prada Gaviria, Diana María (2016): Decisiones en Neurología. Hipertensión Endocraneana: Universidad del Rosario.

27. Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Aster, Jon C. (2018): Rob-bins patología humana. En colaboración con James A. Perkins. 10^a ed. Barcelona: Elsevier.

28. Bibliografía: Esqueda-Liquidano MA, Gutiérrez-Cabrera JJ, Cuéllar-Martínez S, Vargas-Tentori N y col. Edema cerebral I: fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y monitoreo neurológico. *Med Int Méx* 2014;30:584-590.

29. Víctor Alejandro Gaona (2014): Cefalea por hipertensión intracraneana. En: *Rev. Méd. Honduras* 82 (2), pág. 1-108.

30. María Álvarez Casaño, Rocío Calvo Medina, Jacinto Martínez Antón (2019): Hipertensión intracraneal idiopática: casuística y revisión de la bibliografía. En: *Pediatria Atención Primaria* 21 (81).

31. Bibliografía: Esqueda-Liquidano MA, Gutiérrez-Cabrera JJ, Cuéllar-Martínez S, Vargas-Tentori N y col. Edema cerebral I: fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y monitoreo neurológico. *Med Int Méx* 2014;30:584-590.

32. 1. Ulloa Guerrero I, Lozano Castillo A, Durán Guerrero J, Arévalo Espejo O. Imagenes Diagnósticas [Internet]. Universidad Nacional de Colombia. 2014 [cited 24 September 2020]. Available from: http://red.unal.edu.co/cursos/medicina/img_diag/html/creditos.html

33. Villanueva D, Borrego Domínguez R, Huidobro Labarga B, Verdú Perez A, Hipertensión intracraneal [internet]. Protocolos diagnosticos terapéuticos de la AEP: Neurología pediátrica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. 2008 [citado 25 de Sept. de 20] Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/33-htic.pdf>

34. Puche Mira A. Hidrocefalias, Síndrome de clauso ventricular [Internet] Protocolos Diganosticos terapéuticos de la AEP: Neurología pediátrica. S. de Neuropediatría. Hospital U. Virgen de la arrixaca El Palmar (Murcia) 2008. [citado 25 de Sept. de 20] Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26-hidrocefalia.pdf>

35. Gonzalez-Parra C. Manual para el Examen Nacional de Residencias Médicas. 5th ed. 2019.

36. Rodríguez Pupo Jorge Michel, Díaz Rojas Yuna Viviana, Rojas Rodríguez Yesenia, Núñez Arias Enriqueta, García Gómez Amilkar. Hipertensión intracraneal idiopática: principales aspectos neurofisiológicos, diagnósticos y terapéuticos. 2015 Jun [citado 2020 Mayo 29]; 19(2): 282-299.

37. Manual CTO de medicina y cirugía. 10th ed. Madrid; 2018.

UNIDAD

2

Trastornos del Sistema Endocrino

CONTENIDO

- Capítulo 5: Síndrome Metabólico
- Capítulo 6: Trastornos Tiroideos
- Capítulo 7: Trastornos Suprarrenales
- Capítulo 8: Diabetes Mellitus

OBJETIVOS:

- Conocer las bases fisiológicas implicadas en el funcionamiento óptimo del metabolismo, de la función tiroidea y función suprarrenal.
- Comprender la fisiopatología y farmacología de los principales trastornos del sistema endocrino.
- Establecer el tratamiento farmacológico y no farmacológico de las principales patologías endocrinológicas.

Síndrome Metabólico

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, German Humberto Ramos Baca, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Génesis Fabiola Discua Cálix, Luis Carlos Rodríguez Pacheco

Resumen

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que confiere un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus, cuya etiología puede atribuirse a un equilibrio energético inadecuado crónico producto de alteraciones en el sistema de retroalimentación negativa de la leptina, ocasionando un fenotipo fisiopatológico de resistencia a la insulina; generando así los problemas principales en el síndrome metabólico, los cuales son: aumento de los triglicéridos, lípidos y colesterol en sangre. El objetivo principal en el tratamiento del síndrome metabólico no farmacológico es el cambio en los estilos de vida, pero si no se logra llegar a la meta o el paciente tiene comorbilidades ya asociados, se empieza con el tratamiento farmacológico. Las estatinas y fibratos son fármacos que juegan un papel importante en la regulación de las lipoproteínas.

Palabras clave:

Síndrome metabólico; Obesidad; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Distinguir los centros nerviosos y los factores hormonales que regulan la ingesta de alimentos.
- Describir el metabolismo y almacenamiento de la glucosa, lípidos y proteínas.
- Identificar las alteraciones metabólicas relacionadas con el desarrollo de resistencia a la insulina.
- Enumerar los criterios diagnósticos de síndrome metabólico.
- Indicar el tratamiento farmacológico y no farmacológico para el abordaje del síndrome metabólico.

CÓMO CITAR

Suazo Barahona, R. D., Ramírez Osorio, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Oliva Hernández, G. R., Ramos Baca, G. H., Zelaya Sorto, N. D., Discua Cálix, G. F., y Rodríguez Pacheco, L. C. (2024). Síndrome metabólico. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 103-120). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c298>

INTRODUCCIÓN

El aumento exponencial de los casos de obesidad que se han visto en los últimos años en el mundo está conduciendo a mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, razón por la cual se ha prestado más atención al síndrome metabólico y se ha tratado de explicar sus mecanismos fisiopatológicos, incluyendo la resistencia a la insulina o a la leptina, el desequilibrio energético positivo crónico o la insuficiencia del tejido adiposo; si bien aún hoy en día seguimos descubriendo nuevos mecanismos fisiopatológicos que llevan a su presentación.

Se describirán los mecanismos neurales y hormonales que regulan la ingesta de alimentos, recordando algunas de las rutas metabólicas de los lípidos en el cuerpo y cómo se regula el depósito o movilización de ácidos grasos en el tejido adiposo; se mostrará que el tejido adiposo ya no solo actúa como almacén de energía en forma de triglicéridos, sino que libera también citocinas, participa en la regulación de la ingesta de alimentos y juega un papel fundamental en la patogenia del síndrome metabólico.

Además, hay que prestar atención a los cambios moleculares y a la forma en la que se produce la resistencia a la leptina y a la insulina, relacionando cómo estas alteraciones permiten el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica e incluso cáncer.

BASES FISIOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Regulación de la ingesta de alimentos y conservación de la energía

La regulación del peso corporal del adulto es un proceso bien equilibrado. A cualquier edad o etapa de la vida, los factores que determinan el aumento de masa corporal se correlacionan directamente con el balance energético entre aporte y gasto.

Cuando el cuerpo consume más energía de la que gasta, esa persona se encuentra en balance energético positivo y engorda. Las pequeñas desviaciones positivas con respecto a un balance energético equilibrado con el tiempo contribuyen al aumento considerable del peso corporal.³

La sensación de hambre es la necesidad o deseo imperiosos de ingerir alimentos; el hartazgo es el estado de sentirse satisfactoriamente lleno e incapaz de comer más, y la saciedad o sensación de no tener hambre es un complejo conjunto de sucesos posprandiales que dependen de factores ambientales, culturales y fisiológicos que son regulados por el hipotálamo.³

- **Regulación de la ingesta por parte del hipotálamo**

El centro de la saciedad se encuentra en el núcleo ventromedial del hipotálamo; la lesión de este núcleo produce ingesta constante de alimentos o hiperfagia sin necesidad.

El centro del hambre o del apetito se encuentra en los núcleos laterales; la lesión de estos núcleos provoca afagia o suspensión completa de la ingesta de alimentos.

En el núcleo arqueado convergen varias hormonas provenientes del tubo digestivo y el tejido adiposo para regular la ingesta de alimentos y el consumo energético.⁴ En el núcleo arqueado hay dos conjuntos de neuronas:

- Las neuronas proopiomelanocortina (POMC)
- Las neuronas secretoras de neuropéptido Y (NPY) y proteína de tipo agutí (AgRP)

Estos dos grupos neuronales tiene efectos anorexígenos y orexígenos respectivamente. Las neuronas NPY/AgRP también inhiben a las neuronas POMC mediante el GABA.

La neurona POMC estimulan las vías que se proyectan hacia el tracto solitario estimulando así al sistema nervioso simpático y el consumo energético. (Ver figura 5-1)

- **Factores que regulan la ingesta de alimentos**

La regulación se puede dividir en fase inmediata y tardía.

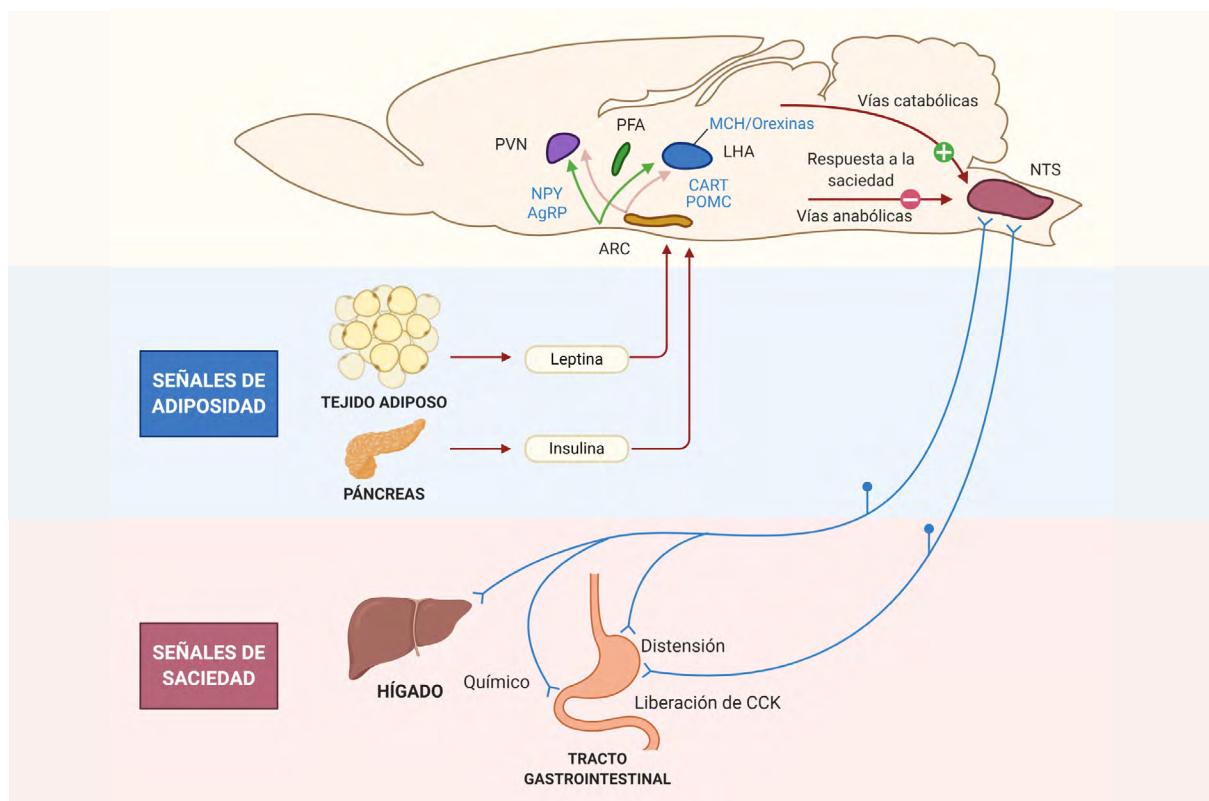


Figura 5-1 Regulación de la ingesta de alimentos

En el núcleo arqueado del hipotálamo hay dos tipos de neuronas, las neuronas proopiomelanocortina (POMC) con efectos anorexígenos y las neuronas secretoras de neuropéptido Y y proteína de agutí (AgRP) con efectos orexígenos. Las neuronas POMC estimulan a las neuronas de los núcleos paraventriculares (PVN), el cual envía eferencias hacia el núcleo del tracto solitario, desde donde se estimula al sistema adrenérgico y la ingesta de alimentos. Las neuronas AgRP inhiben a las neuronas POMC mediante la acción del ácido γ-aminobutírico (GABA). Imagen por: Luis José Ramírez adaptada en Biorender.

La regulación inmediata de la ingesta se debe a los siguientes mecanismos:

La distensión estomacal y duodenal envía aferencias por el nervio neumogástrico para inhibir la ingesta.

La colecistocinina se libera al entrar grasa y proteínas en el duodeno, es una hormona anorexígena. (Ver tabla 5-1)

La presencia de alimento en el intestino hace que se libere péptido similar al glucagón (GLP), que a su vez estimula la secreción de insulina. Ambas hormonas tienen un efecto anorexígeno.

La ghrelin, hormona liberada desde las células endocrinas de la mucosa gástrica tiene efecto orexígenico.

La regulación tardía recurre a mecanismos hormonales y está guiado por el estado nutritivo. Ha cobrado importancia el papel de la leptina, adiponectina y otras adipocinas, señales de retroalimentación del tejido adiposo.^{3,4}

TABLA 5-1 SUSTANCIAS OREXÍGENAS Y ANOREXÍGENAS

OREXÍGENAS	ANOREXÍGENAS
<ul style="list-style-type: none"> Neuropéptido Y (NPY) Hormona concentradora de melanina (MCH) Ghrelina Orexinas A y B Proteína relacionada a Agutí (AgRP) Beta endorfina Norepinefrina Galanina Hormona relacionada con la hormona del crecimiento (GHRH) 	<ul style="list-style-type: none"> Leptina Colecistocinina (CCK) Péptido similar al glucagón (GLP-1) Somatostatina Neurotensina Insulina Amilina Péptido liberador de gastrina (GRP) Hormona estimulante de los melanocitos (alfa-MSH) Serotonina CRH y TRH

Control hormonal del metabolismo y almacenamiento de los nutrientes

El organismo utiliza glucosa, ácidos grasos y otras sustancias como combustible para satisfacer sus requerimientos energéticos. Si bien los sistemas

respiratorio y circulatorio combinan esfuerzos para proveer al organismo del oxígeno que necesita con fines metabólicos, es el hígado, en conjunto con las hormonas derivadas del páncreas endocrino que controla la provisión de combustible del organismo.⁶

• Metabolismo y almacenamiento de la Glucosa

Después de una comida las concentraciones de glucosa en la sangre se elevan y se secreta insulina en respuesta a este aumento de la glucosa. Alrededor de dos tercios de la glucosa que se ingiere en una comida se almacena en el hígado como glucógeno. Entre comidas, el hígado libera glucosa como medio para mantener la glucemia en su intervalo normal. La glucosa que no se necesita para la obtención de energía se almacena como glucógeno o grasa. De la sangre y se acumula en forma de glucógeno o se convierte en grasas.

Cuando los tejidos como los del hígado y del músculo esquelético se saturan de glucógeno, la glucosa adicional se convierte en ácidos grasos en el hígado y luego se almacena en forma de triglicéridos en los adipocitos. Cuando el valor de la glucemia cae por debajo de lo normal como ocurre entre las comidas, el glucógeno se

degrada por medio de un proceso denominado glucogenólisis, y se libera glucosa.⁶

Además de movilizar sus reservas de glucógeno, el hígado sintetiza glucosa a partir de aminoácidos, glicerol y ácido láctico, en un proceso denominado gluconeogénesis. Esta glucosa puede liberarse en forma directa a la circulación o almacenarse en forma de glucógeno.⁶

• Metabolismo y almacenamiento de los lípidos

Los lípidos se almacenan en forma de triglicéridos y constituyen cerca del 80% de la masa de los adipocitos. Un triglicérido está formado por una molécula de glicerol y tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados e insaturados.⁵

El catabolismo de los lípidos es por medio de la β -oxidación de los ácidos grasos cuyo rendimiento energético es del 9 Kcal/g.

Para la obtención de los ácidos grasos se precisa de la triacilglicerol lipasa, enzima que libera los tres ácidos grasos y deja libre el glicerol, el cual puede ser utilizado en la gluconeogénesis o puede convertirse en un isómero y entrar en la glucólisis.⁶ (Ver figura 5-2).

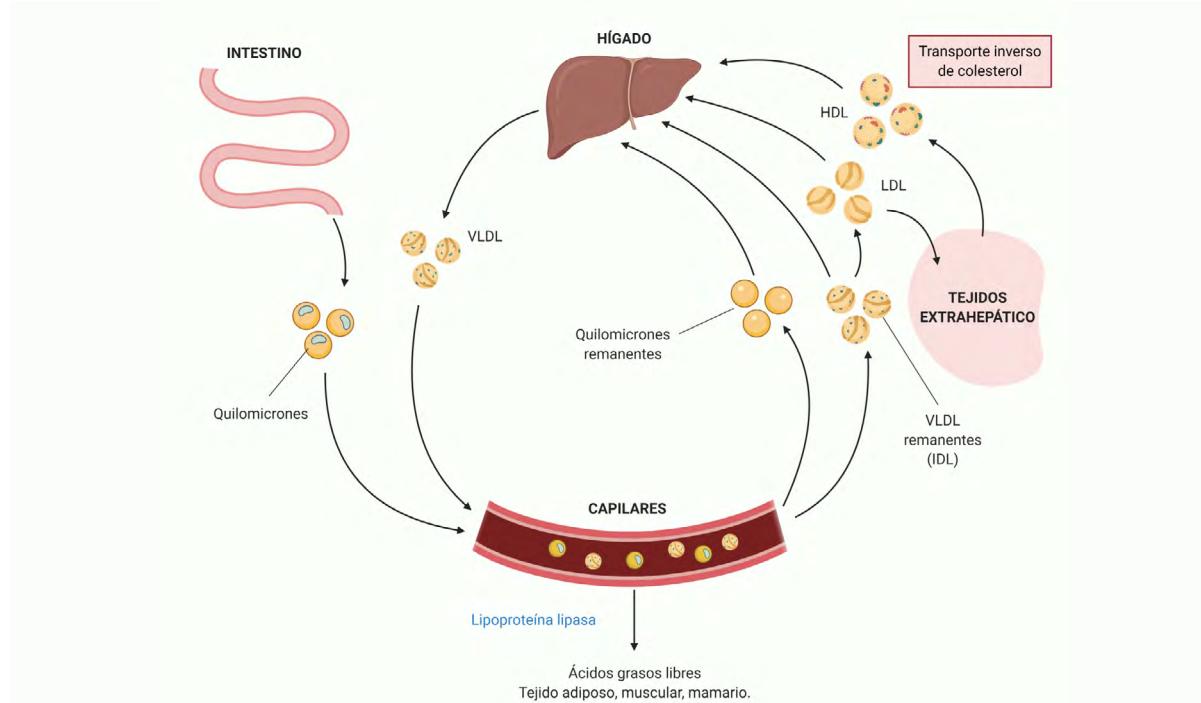


Figura 5-2 Metabolismo de las lipoproteínas.

Los quilomicrones que se forman en el intestino son convertidos en remanentes de quilomicrones o VLDL mediante la hidrólisis de sus triglicéridos por acción de la lipoproteína lipasa (LPL). El hígado produce VLDL que por acción de la LPL pierde ácidos grasos y se convierte en IDL que más tarde se transforma en LDL, lipoproteína cuya función es transportar colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos. Imagen por: Luis Jose Ramirez, adaptada en Biorender Editada de: Canosa, E. F., Magdalena, C. R., Conde, E. Y., Castieyra, I. B., & Jimnez, C. G. (2014). Bioquímica: conceptos esenciales.

• Metabolismo y almacenamiento de las proteínas

Las proteínas son esenciales para la integración de todas las estructuras corporales, incluyendo a los genes, las enzimas, las estructuras contráctiles del músculo, la matriz del hueso, y la hemoglobina de los eritrocitos.

Los aminoácidos en exceso necesarios para la síntesis proteica se transforman en ácidos grasos, cetonas o glucosa, y luego se almacenan o consumen como combustible metabólico.⁶

Regulación hormonal

La insulina: es la única hormona que se sabe tiene un efecto directo para la reducción de las

concentraciones de glucosa en la sangre. (Ver figura 5-3) Las acciones de la insulina son:

- Promueve la captación de glucosa en las células blanco y facilita su almacenamiento en forma de glucógeno.
- Previene la degradación de las grasas y el glucógeno.
- Inhibe la gluconeogénesis e incrementa la síntesis de proteínas.⁶

El Glucagón: su efecto más radical es dar inicio a la glucogenólisis, como medio para incrementar la glucemia en cuestión de minutos. También aumenta el transporte de aminoácidos hacia el hígado y estimula la gluconeogénesis.⁶

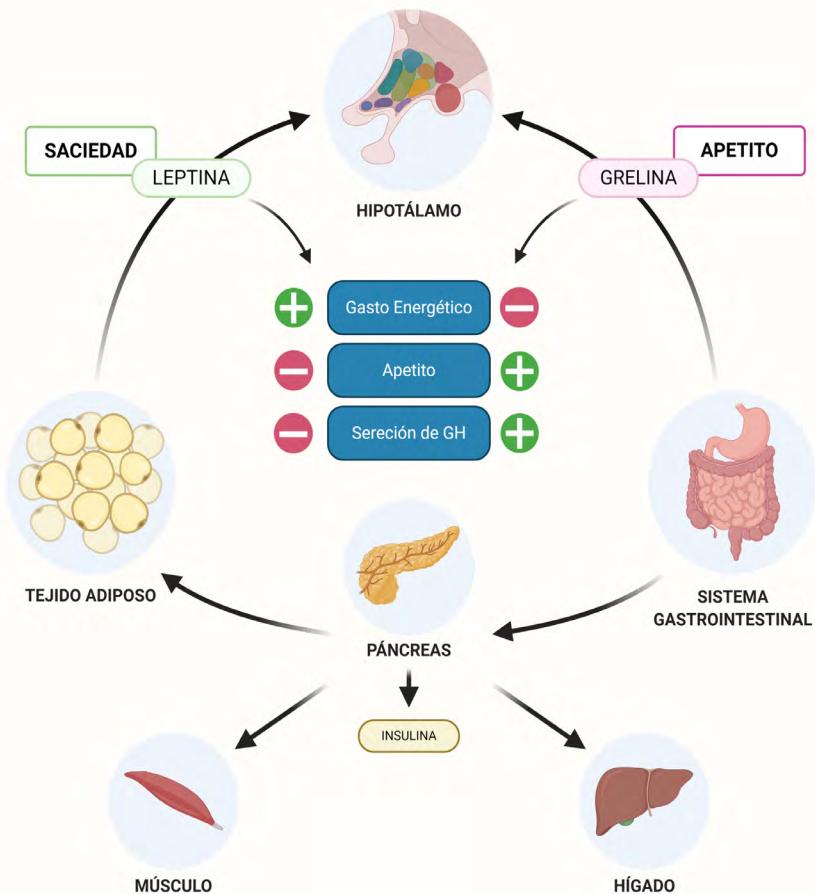


Figura 5-3 Regulación hormonal de la ingesta de alimentos.

La distensión del estómago y del duodeno envía aferencias anorexigenas por medio del nervio vago hacia el SNC. La grelina es una hormona liberada por las células endocrinas del estómago cuya función es estimular la ingestión de alimentos. La leptina es una adipocina liberada por los adipocitos y su producción es liberada en proporción a la cantidad de tejido adiposo, inhibe la ingestión de alimentos. La insulina, que desempeña funciones vitales principalmente en el metabolismo energético, tiene acciones metabólicas en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, estos tejidos son los responsables del metabolismo y almacenamiento de energía. Imagen por: Luis Jose Ramirez adaptada en Biorender

Amilina, somatostatina y hormonas derivadas del intestino: La amilina actúa junto con la insulina para regular las concentraciones de glucosa sérica al reducir la secreción de glucagón y el vaciamiento gástrico. La somatostatina también reduce la actividad intestinal tras la ingestión de los alimentos. Las hormonas derivadas del intestino cuentan con efecto de incretina, que implica un incremento en la liberación de insulina después de la ingesta.⁶

Leptina: La leptina es una hormona peptídica secretada por el tejido adiposo cuando los depósitos de grasa son abundantes. La leptina estimula las neuronas POMC/CART hipotalámicas e inhiben las neuronas NPY/AgRP; por tanto, disminuye el consumo de alimentos.

Si los depósitos adiposos son bajos, la secreción de leptina disminuye y el consumo de alimentos aumenta. A través de otros circuitos, la abundancia de leptina estimula también la actividad física, la producción de calor y el gasto de energía.¹⁶

Adiponectina: Es una hormona polipeptídica que disminuye la entrada en el hígado de triglicéridos y estimula la oxidación de grasa en el músculo esquelético. También reduce la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad a la insulina. Existe una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de adiponectina y masa corporal.¹⁸

Hormonas contrarreguladoras: estas son las catecolaminas, la hormona del crecimiento y los glucocorticoides. Contrarrestan las funciones de almacenamiento de la insulina para la regulación de la glucosa en la sangre durante los períodos de ayuno, ejercicio y otras situaciones.⁶

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) o síndrome X consiste en una agrupación de alteraciones metabólicas que confieren un elevado riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2.¹ Sus principales características incluyen:

- Obesidad Central¹⁰
- Resistencia a la insulina asociada a hiperinsulinemia

- Intolerancia a la glucosa
- Hipertrigliceridemia y baja concentración de colesterol HDL
- Hipertensión arterial²

Etiologías

Resistencia a la insulina: La resistencia a la insulina es causada por mutaciones o modificaciones del receptor de insulina. Entre las alteraciones más comunes de la resistencia a la insulina se encuentran:

- disminución de receptores de insulina y de su actividad catalítica,
- aumento de la fosforilación del receptor de insulina
- defectos en la expresión y función del GLUT-4

Estas alteraciones reducen la incorporación de glucosa en el tejido muscular y adiposo y promueven alteraciones a nivel metabólico.²³

Dislipidemias: Los trastornos del metabolismo de lipoproteínas son conocidos en forma global como dislipidemias y se caracterizan clínicamente por mayores concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, que se acompañan en grado variable de menores concentraciones de HDL. Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas dan lugar a dislipidemias que se debe a mutaciones de dichos genes de receptores, enzimas o proteínas (dislipidemias primarias) o a otros factores ajenos a los mismos (dislipidemias secundarias).

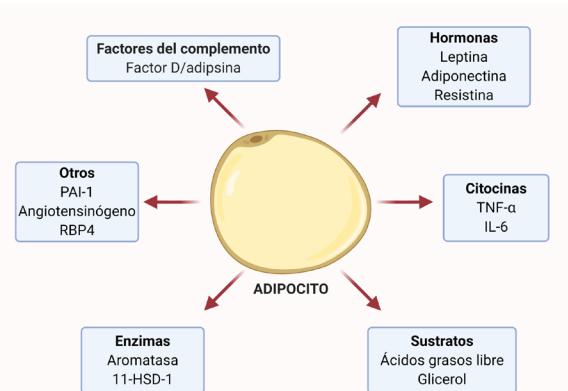


Figura 5-4 Inflamación del tejido adiposo.

La expansión patológica del tejido adiposo en la obesidad se acompaña de un aumento en el reclutamiento de macrófagos y otras células del sistema inmune, una mayor secreción de adipocinas proinflamatorias, así como alteraciones en los componentes de la matriz extracelular del tejido adiposo, que agravan la inflamación sistémica de los individuos obesos. Imagen por Luis José Ramírez adaptada de Biorender Editada de: Jameson, L. J. (2018d). Harrison Principios de medicina interna: Volumen 2.

Las dislipidemias son debidas a las siguientes causas:

- Dislipidemia causada por el exceso de secreción de VLDL por el hígado.
- Dislipidemia causada por afectación de la lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos.
- Dislipidemia causada por menor captación de lipoproteínas que contienen ApoB por el hígado.¹⁰

La dislipidemia asociada con el SM es altamente aterogénica y predictor independiente de riesgo cardiovascular en pacientes con SM.²⁶

Perímetro Abdominal aumentado: la obesidad abdominal se asocia a disfunción endotelial, manifiesta por alteración de marcadores bioquímicos como moléculas de adhesión, trombomodulina y endotelina¹.

Los adipocitos de pacientes obesos, presentan una menor densidad de receptores de insulina y una mayor de receptores adrenérgicos $\beta 3$; se incrementa entonces la tasa de lipólisis con liberación de ácidos

grasos libres, situación que tiene varias consecuencias metabólicas: (Ver figura 5-4)

- Aumento en la producción de radicales libres inducción de resistencia a la insulina.
- Sinergismo en la acción de la IL-6 y el TNF- α
- Inducción de apoptosis en la célula beta pancreática
- Efectos categorizados como lipotoxicidad.¹⁹

Fisiopatología

La aparición del síndrome metabólico, está mediada por un proceso de alteraciones metabólicas: (Ver figura 5-5)

- **Alteración de los ácidos grasos:** estos se liberan en abundancia de la masa de tejido adiposo aumentada. En el hígado, los ácidos grasos incrementan la síntesis de glucosa y triglicéridos, así como la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad. Ocurre descenso de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de lipoproteína de baja densidad (LDL).

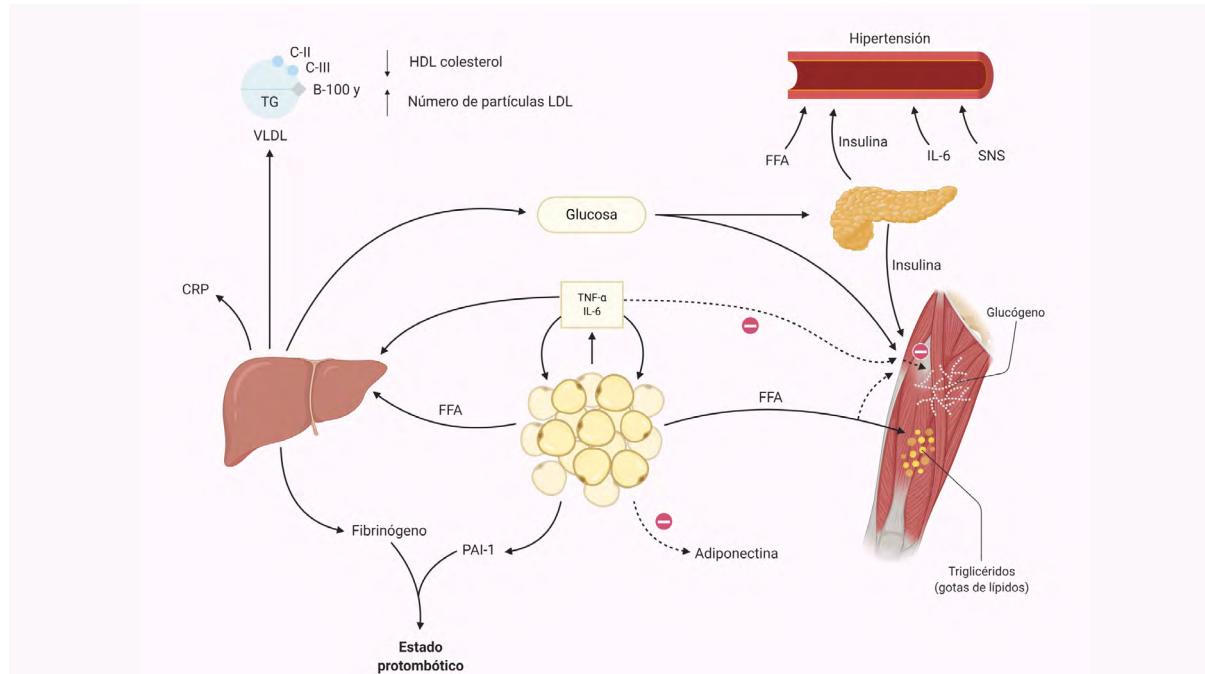


Figura 5-5 Fisiopatología del síndrome metabólico.

El aumento de la grasa visceral secreta citoquinas inflamatorias y adiponectinas (leptina, resistina, interleuquina -6, inhibidor -1 del activador del plasminógeno, factor de necrosis tumoral alfa), junto con ácidos grasos no esterificados. Estos factores crean la insulinoresistencia a nivel del músculo esquelético e hígado, provocando una hiperinsulinemia, la cual contribuye a provocar disfunción endotelial, y aterogénesis. Los ácidos grasos alteran la lipogénesis hepática, creando un perfil lipídico más aterogénico (colesterol-HDL bajo, aumento de LDL y triglicéridos). Imagen por Luis José Ramírez adaptada de Biorender Editada de: Jameson, L. J. (2018d). Harrison Principios de medicina interna: Volumen 2.

- **Reducción de sensibilidad a la insulina:** los ácidos grasos reducen la sensibilidad a la insulina en el músculo, así inhiben la captación de glucosa. Se produce una menor derivación de la glucosa a glucógeno y mayor acumulación de lípido en triglicéridos.
- **Hiperinsulinemia:** el aumento en la glucosa circulante, y en cierta medida de los ácidos grasos, aumenta la secreción pancreática de insulina, lo que causa hiperinsulinemia.
- **Hipertensión arterial:** la hiperinsulinemia incrementa la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del SNS, lo que contribuye a la hipertensión, como quizás lo hagan también las cifras altas de ácidos grasos circulantes. Además, la insulina trabaja como una molécula vasodilatadora al inhibir los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje; al haber resistencia a la insulina este efecto vasodilatador se pierde, pero la retención de sodio permanece activa.²⁴
- **Estado proinflamatorio:** La obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado.

Existe una secreción aumentada de interleucina IL-6 y del TNF- α producidos por los adipocitos y macrófagos. (Ver figura 5-6) Las concentraciones más altas de citocinas circulantes estimulan la producción hepática de proteína C reactiva (PCR).

La IL-6 y otras citocinas también incrementan la producción hepática de glucosa, la generación de VLDL en el hígado, hipertensión y resistencia a la insulina en el músculo. La producción reducida de adiponectina, una citocina antiinflamatoria y sensibilizadora a insulina, también se relaciona con el síndrome metabólico.

- **Estado protrombótico:** las citocinas y los ácidos grasos también aumentan la producción hepática de fibrinógeno y la generación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en los adipocitos, lo que produce un estado protrombótico.¹⁰
- **Mutaciones Cancerígenas:** En el estado inflamatorio donde hay aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno e intermedios reactivos del nitrógeno, las células

normales se pueden transformar en premalignas. Se sabe además que la obesidad genera hiperestrogenemia por conversión periférica vía aromatasa citocromo P450, factor de riesgo cardinal para cáncer de mama.²⁷

VALORACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Anamnesis y exploración física

Se debe examinar con detalle síntomas o signos específicos que orienten hacia la posible contribución etiológica de patología hormonal o la existencia de complicaciones cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, articulares o psiquiátricas.²⁸

Anamnesis: Para la evaluación de la dislipidemia resulta útil obtener información acerca de: la edad, tiempo de evolución, origen étnico, antecedentes personales patológicos específicos vasculares, antecedentes familiares, los hábitos, indagar sobre problemas digestivos que interfieran con la alimentación como diarrea, estreñimiento, náusea, vómito, pirosis. Así como del estado de ánimo, actividad física hábitos tóxicos y factores psicosociales, antecedentes de uso, tolerancia y eficacia de la medicación. Al igual que las expectativas del paciente y motivación para el cambio.²⁹

Examen físico: Tiene relevancia la evaluación sistemática de: peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, perímetro de cadera y cuello, presión arterial en miembros superiores e inferiores, palpación de pulsos, auscultación de soplos cardíacos y vasculares, piel y tejido celular subcutáneo: xantomas y xantelasmas, edemas y mixedema, ictericia, estrías, acantosis nigricans etc.²⁹

¡RECUERDA!

Es importante evaluar la presencia y el impacto de enfermedades relacionadas con la obesidad, como la diabetes, HTA, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, de las articulaciones, hígado graso no alcohólico, trastornos del sueño, entre otros.³⁰

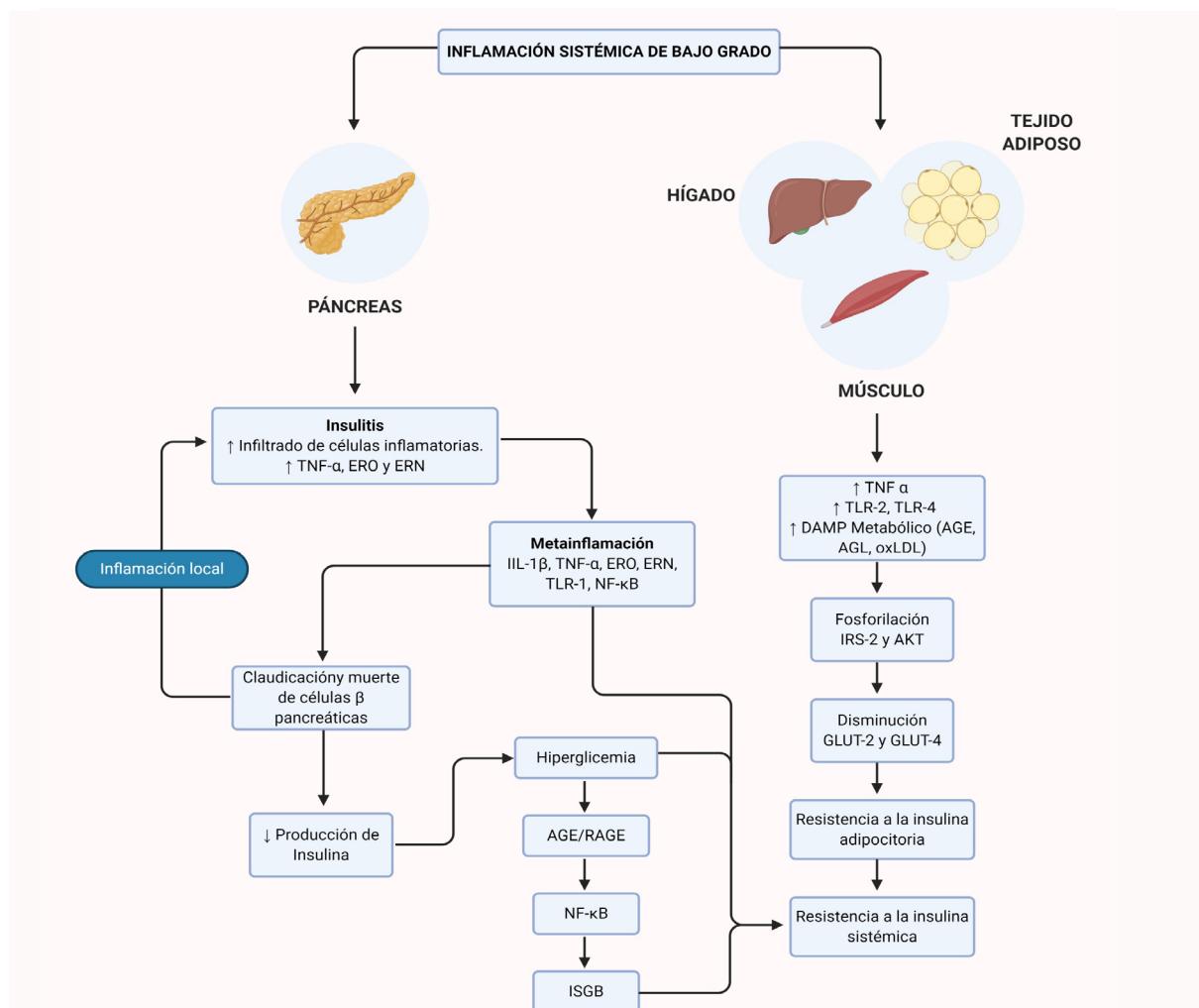


Figura 5-6 Inflamación sistémica de bajo grado.

Llamada también metainflamación, inicia con la hipertrofia e hipeplasia del tejido adiposo, algunos adipocitos se rompen y activan los receptores de reconocimiento de patrones asociados a dalo que se encuentran en los fagocitos, esto inicia un cuadro de inflamación sistémica y afecta a los tejidos dependientes de insulina. Las células β del páncreas son especialmente sensibles a la metainflamación, esto lleva a reducción en la producción de insulina, favoreciendo la formación de productos terminales de la glucosilación avanzada (AGE), lo que perpetúa aún más la metainflamación. Se alteran las vías de señalización intracelulares de insulina, con disminución en la translocación de GLUT-4 que, junto al descenso en la síntesis de insulina, llevan en última instancia a la resistencia a la insulina. Imagen por Luis José Ramírez Editada de: León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., Del Olmo, Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (2015). Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. Cirugía Y Cirujanos, 83(6), 543–551. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.041>

Valoración dietética

Se realiza con el fin de identificar la ingestión y el desequilibrio de nutrientes, que pudieran ocasionar problemas de alimentación y nutrición.³¹

Algunas variables de interés en cuanto a los antecedentes alimentarios son: ingresos y cantidad de dinero destinado a la compra de alimentos, aspectos de la vida doméstica y patrones de comida (persona que hace las compras, persona que cocina), apetito, alergias, intolerancias o aversiones alimentarias, tiempos de comida, prácticas de preparación de alimentos, comidas fuera de casa, tratamientos

dietéticos anteriores y resultados, así como el tipo de dieta modificada que está consumiendo en el momento actual.³¹

Por lo general, el pacientes cursan asintomáticos, pero existen algunos criterios que pueden orientar al médico para hacer un diagnóstico y empezar tratamiento con cambios en el estilo de vida.

El diagnóstico de síndrome metabólico requiere que coexistan al menos intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina más la alteración de otros parámetros y obliga al médico a buscar otras alteraciones bioquímicas.³²

TABLA 5-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICO	
CRITERIO	CONSIDERACIÓN
Perímetro abdominal	≥90 en varones y ≥80 en mujeres. ¹⁰ (Para la población latinoamericana).
Trigliceridemia	≥150mg/dL o 1.7 mmol/L; o uso de fármaco específico.
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	<40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres, o uso de fármaco específico
Glucemia en ayunas	≥100 mg/dL o 5.6 mmol/IL; ³³ Uso de fármaco específico o diabetes tipo 2 diagnosticada.
HTA	≥130/85 mmHg; o uso de fármaco específico.

Criterios diagnósticos

Según las pautas del National Institutes of Health (NIH) se diagnostica síndrome metabólico con tres o más de los siguientes rasgos o si toman medicamentos para controlarlos. (Ver tabla 5-2)

Estudios de laboratorio

Es necesario medir los lípidos y la glucemia en ayunas para establecer si existe síndrome metabólico. La medición de otros marcadores relacionados con la resistencia a la insulina puede individualizarse. Tales pruebas podrían incluir los de ApoB, proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, ácido úrico, microalbuminuria y función hepática. En caso de sospecha de síndrome de ovarios poliquísticos, con base en las manifestaciones clínicas y la anovulación, hay que medir la testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante.¹⁰

TRATAMIENTO

El abordaje del síndrome metabólico consiste en tratar por separado todos sus componentes. Al ser la obesidad, en especial la abdominal, la fuerza impulsora del síndrome metabólico, la principal estrategia para tratar el trastorno es la pérdida de peso, si es entre 5%-10% hay mejoría en la sensibilidad a la insulina, acompañada de modificaciones favorables en otros componentes del síndrome metabólico.¹⁰

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico del síndrome metabólico se basa en el cambio del estilo de vida, con un enfoque en la pérdida ponderal. Para la pérdida ponderal se recomienda: la combinación de restricción calórica, aumento de la actividad física y modificación conductual.¹⁰

¡RECUERDA!

Los pacientes de alto riesgo deben someterse a una evaluación cardiovascular antes de iniciar un programa físico.¹⁰

La restricción calórica es el componente más importante. Una restricción calórica de alrededor de 500 kcal equivale a una pérdida ponderal de una libra por semana. Las dietas limitadas en carbohidratos casi siempre producen una pérdida ponderal inicial rápida, pero tras un tiempo, el efecto es menor. Para maximizar el beneficio general a la salud, se debe de alentar un patrón dietético saludable en el que se consuman frutas, verduras, cereales integrales, aves magras y pescado.¹⁰

La actividad física tiene la función de mantener la pérdida de peso. Deben de fomentarse aumentos graduales en la actividad para mejorar la condición física y evitar una lesión.

La realización de al menos 30 minutos de actividad física diaria de intensidad moderada genera beneficios significativos para la salud, sin embargo, la pérdida ponderal moderada debido a la realización de actividad física requiere 60 a 90 minutos.¹⁰

¡RECUERDA!

Actividades cotidianas (limpieza del hogar, caminatas y jardinería) requieren de un gasto calórico moderado, es por ello que la actividad física no debe definirse sólo en términos del ejercicio formal (trote, natación).¹⁰

Es habitual que, tras la pérdida de peso, exista una tendencia a recuperarlo, para evitar esas situaciones es importante la inclusión de cambios conductuales a través de terapia cognitivo conductual, lo que permite fomentar un estilo de vida saludable a largo plazo.¹⁰

Tratamiento farmacológico

- **Fármacos para la obesidad**

Lorcaserina: fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para tratamiento de la obesidad; actualmente se sospecha que aumenta el riesgo de cáncer. Se piensa que disminuye el consumo de alimentos y promueve la saciedad mediante la activación selectiva de los receptores 5-HT_{2c} en las neuronas anorexigénicas de proopiomelanocortina en el núcleo arcuato del hipotálamo.³⁰

Fentermina y topiramato en combinación: el topiramato bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, los receptores de glutamato y la anhidrasa carbónica, y aumenta la actividad del ácido γ-aminobutírico.^{36,37}

La fentermina es un simpaticomimético que promueve la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central, lo que produce una activación de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa (misma activada por glucosa).³¹

Orlistat: a nivel intestinal reacciona con los residuos de serina en los sitios activados de la lipasa gástrica y pancreática, inhibiendo de manera irreversible estas enzimas, lo que impide la digestión de los triglicéridos. También es recomendado a los pacientes con diabetes tipo 2 secundaria a la obesidad, reduce las concentraciones de leptina, presión arterial, retrasa el vaciamiento y la secreción gástrica.^{36,37}

- **Fármacos sensibilizadores de insulina**

Tiazolidinedionas (TZD): son ligando sintético del receptor γ y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares.

Contribuye a la regulación de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Se sabe que PPAR γ regula la expresión del gen que codifica el factor de transcripción de pro diferenciación páncreas duodeno homeobox-1 (PDX-1) en células β pancreáticas.

Las TZD reducen la resistencia a la insulina y los niveles intracelulares de metabolitos lipídicos tóxicos, lo que resulta en una menor lipotoxicidad; tienen una función protectora contra el efecto

citostático de los ácidos grasos libres y restauran la liberación de insulina mediada por glucosa; además, aumentan la sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular.³⁷

Metformina: es una biguanida con varios mecanismos de acción. Reduce la producción hepática de glucosa, incrementa la actividad de la cinasa de proteína dependiente de AMP (AMPK), la que estimula la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Atenúa los efectos del glucagón e inclina al hígado hacia un balance lipídico negativo. Es un fármaco ahorrador de insulina, aceptado como primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.³⁶

- **Fármacos hipolipemiantes**

Estatinas: las estatinas son inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A reductasa, bloqueando el paso limitante en la biosíntesis de colesterol.

El principal efecto bioquímico de las estatinas consiste en reducir las concentraciones plasmáticas del LDL al favorecer un aumento en la cantidad de receptores para LDL de gran afinidad, y por ende su catabolismo. También permiten cierta reducción de la concentración plasmática de triglicéridos y un aumento de la HDL.³⁸

Las estatinas son útiles solas o en combinación. Como la síntesis de colesterol se realiza de manera predomínante por la noche, deben administrarse en ese lapso (excepto la atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina).³⁸

Fibratos: los fibratos son activadores de PPAR α y útiles para el tratamiento de dislipidemias, particularmente para pacientes con hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-C. Los fibratos disminuyen los niveles circulantes de fibrinógeno, IL-1 e IL-6, lo que conduce a la reducción de NF-κB y mejora de la función vascular.

Existen diversos derivados del ácido fíbrico como el bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato y el clofibrato, todo ellos reducen notablemente las concentraciones de VLDL y triglicéridos, con disminución moderada (10%) de LDL y aumento (10%) de HDL.

- **Fármacos que aumentan el HDL**

Niacina: actualmente, es quizás el único fármaco con capacidad predecible para elevar el colesterol HDL.¹⁰

El ácido nicotínico inhibe la secreción de VLDL y, simultáneamente, reduce la síntesis de LDL. Disminuye el catabolismo de HDL, la cantidad de triglicéridos y los niveles de fibrinógeno, mientras que aumenta los valores de activador de plasminógeno tisular. La niacina inhibe la lipasa intracelular del tejido adiposo.⁴¹

- **Fármacos Antihipertensivos**

En los pacientes con síndrome metabólico que no cursan con diabetes, la familia farmacológica de elección es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII), ya que permiten reducir la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.

En los pacientes hipertensos debe establecerse una dieta hiposódica, enriquecida en frutas y verduras, cereales integrales y productos bajos en grasa.^{10,42}

- **Hipoglucemiantes**

Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): las incretinas son hormonas gastrointestinales que se liberan después de la ingesta de alimentos y estimulan la secreción de insulina. El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulino trópico dependiente de glucosa (GIP) son las más conocidas.

El GLP-1, al administrarse por vía IV en pacientes diabéticos, estimula la secreción de insulina, reduce la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la ingestión de alimentos y normaliza la secreción de insulina en el ayuno y posprandial.

Dentro de la familia: exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y lixisenatida. Todos los agonistas del GLP-1 comparten el mismo mecanismo de acción; la activación del receptor GLP-1 altera la actividad de varios canales iónicos y en las células β aumenta la biosíntesis y exocitosis de insulina, de manera dependiente de glucosa.

Inhibidores del transportador 2 de sodio y glucosa (SGLT-2): el SGLT-2 representa el 90% de la reabsorción tubular de glucosa, es un cotransportador de sodio-glucosa localizado casi exclusivamente en el túbulo contorneado proximal. Mueve la glucosa en contra de un gradiente de concentración desde la luz tubular utilizando la energía generada por el flujo del Na^+ a través de las células epiteliales.^{36,38}

Algunos fármacos: canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina. Su eficacia se ve reducida en pacientes con enfermedad renal crónica.^{36,38}

Otros fármacos

Cilostazol: es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-3 (PDE-3). Es un agente antitrombótico con propiedades vasodilatadoras. Activa AMPK y provoca la fosforilación de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), lo que lleva a una mayor producción de óxido nítrico (NO), mientras inhibe la activación de NF- κ B inducida por citocinas y suprime la expresión del gen VCAM-1. Aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa, siendo útil en sujetos con riesgo alto de aterosclerosis.^{39,40} (Ver tabla 5-3)

TABLA 5-3 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO

FAMILIA	FÁRMACO	EFFECTO FARMACOLÓGICO	EFFECTO ADVERSO	MECANISMO	NOMBRES
Fármacos para obesidad	Lorcase-rina	Mejora la pérdida de peso si se mantiene una dieta.	Aumento de peso al dejar el fármaco.	Agonista de los receptores 5-HT _{2C}	<ul style="list-style-type: none"> • Sibutramina • Cannabinoides • Rimonabant • Taranabant
	Fentermina y topiramato	Disminución del apetito.	Somnolencia, fatiga, y nerviosismo. Puede precipitar cálculos renales.	Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, los receptores de glutamato y la anhidrasa-carbónica	<ul style="list-style-type: none"> • Fentermina • Topiramato
	Orlistat	Reduce las concentraciones de leptina, presión arterial, retrasa el vaciamiento y la secreción gástrica.	Cólicos abdominales, incontinencias fecales, flatulencias, ruidos intestinales, esteatorrea.	Reacciona con los residuos de serina en los sitios activados de la lipasa gástrica	<ul style="list-style-type: none"> • Orlistat
Sensibilizadores de insulina	Tiazolidinedionas	Aumento de la acción de la insulina sobre el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético	Aumento de peso y edema, reducción ligera del hematocrito, duplica la incidencia de falla cardíaca.	Aumenta la sensibilidad de tejidos a la insulina. Son ligandos de PPAR-γ, promueven la diferenciación de los adipocitos, aumentando la captación de AG circulantes hacia las células adiposas.	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazona • Rosiglitazona
	Metformina	Disminución de la glucosa en sangre, disminución los picos de hiperinsulinemia.	Nauseas, diarrea, acidosis láctica	Disminuye la hiperglucemia sin estimular producción de insulina. Aumenta la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP en el hígado y músculo esquelético, generando: Disminución de la gluconeogénesis hepática, aumento de la sensibilidad periférica de la insulina, y retraso de la absorción intestinal de glucosa	
Fármacos hipolipemiantes	Estatinas	Reducción de los triglicéridos Aumento de los niveles de HDL Reducción de los niveles de LDL	Hepatotoxicidad Miopatía	Inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa	<ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatina • Pravastatina • Lovastatina • Simvastatina
	Fibratos	Reducción de los triglicéridos. Aumento de los niveles de HDL Reducción de los niveles de LDL	Eruzión cutánea, alopecia, mialgia, fatiga, cefalea, impotencia y anemia.	Se unen a PPARα y reducen los triglicéridos a través de la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos, el incremento de la síntesis de LPL y la disminución de la expresión de la apo C-III.	<ul style="list-style-type: none"> • Gemfibrozilo • Clofibrato • Bezafibrato • Fenofibrato

TABLA 5-3 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO

FAMILIA	FÁRMACO	EFECTO FARMACOLÓGICO	EFECTO ADVERSO	MECANISMO	NOMBRES
Fármacos hipoglucemiantes	GLP-1	Estimula la secreción de insulina, disminuye la liberación de glucagón, retarda el vaciado gástrico, reduce la ingesta de alimentos, normaliza la secreción de insulina en ayunas.	Náuseas, vómitos	La activación de los GLP-1 a nivel celular activa los factores de intercambio de guanina, el AMPC, AMPK aumentando la secreción de insulina.	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatida • Liraglutida • Albiglutida • Duliglutida • Lixisenatida
	SGLT-2	Glucosúrico, disminuye los niveles plasmáticos de glucosa.	ITU, hipotensión, riesgo de amputación	Disminuye la glucemia inhibiendo selectivamente el SGLT-2, expresado en el TCP Disminuyendo la reabsorción de glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozina • Dapagliflozina • Empagliflozina
Otros fármacos	Cilostazol	Reduce la activación plaquetaria por lo tanto reduce el riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico	Cefalea, náuseas, diarrea, mareos, mialgias.	Inhibidor de PDE3 que induce la acumulación de cAMP a nivel de los trombocitos, inhibiendo la agregación plaquetaria y estimulando la vasodilatación.	<ul style="list-style-type: none"> • Cilostazol

Ideas clave

- » El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que confiere un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus.
- » A cualquier edad o etapa de la vida, los factores que determinan el aumento de masa corporal se correlacionan directamente con el balance energético entre aporte y gasto.
- » El centro de la saciedad se encuentra en el núcleo ventromedial del hipotálamo.
- » El centro del hambre o del apetito se encuentra en los núcleos laterales
- » La regulación inmediata de la ingesta se debe a: la distensión estomacal y duodenal, la colecistocinina, péptido similar al glucagón (GLP), insulina y ghrelina.
- » La regulación tardía de la ingesta recurre a mecanismos hormonales y está guiado por el estado nutritivo.
- » Las principales características del síndrome metabólico incluyen: obesidad central, resistencia a la insulina asociada a hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y baja concentración de colesterol HDL e hipertensión arterial.
- » La fisiopatología está mediada por: alteración de los ácidos grasos, reducción de

sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión arterial, estado proinflamatorio, mutaciones cancerígenas y estado protrombótico.

- » Se diagnostica síndrome metabólico con tres o más de los siguientes rasgos o si toman medicamentos para controlar alguno de ellos: perímetro abdominal $\geq 90\text{cm}$ en varones y $\geq 80\text{cm}$ en mujeres de latinoamérica $\geq 150\text{mg/dL}$ o 1.7 mmol/L , HDL $<40\text{ mg/dL}$ en hombres o $<50\text{ mg/dL}$ en las mujeres, presión arterial $\geq 130/85\text{ mmHg}$, glucemia en ayunas $\geq 100\text{ mg/dL}$ o 5.6 mmol/L .
- » El abordaje del síndrome metabólico consiste en tratar por separado todos sus componentes.
- » Al ser la obesidad, en especial la abdominal, la fuerza impulsora del síndrome metabólico, la principal estrategia para tratar el trastorno es la pérdida de peso.
- » El tratamiento no farmacológico del síndrome metabólico se basa en el cambio del estilo de vida, con un enfoque en la pérdida ponderal.
- » El tratamiento farmacológico consiste en el manejo de la obesidad, hipolipemiantes, hipoglicemiantes o sensibilizadores de insulina, antihipertensivos, antiagregantes y fármacos que elevan el HDL.

Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Qué hormonas intervienen en el metabolismo de los nutrientes y qué funciones ejercen?
2. ¿Cuál es el papel del sistema nervioso en la regulación de la ingesta alimentaria?
3. ¿Cuáles son los factores inmediatos y tardíos que participan en la alimentación?
4. ¿Cómo se define el metabolismo y almacenamiento fisiológico de los nutrientes?
5. ¿Cuál es el papel de las dislipidemias en la generación del SM?
6. ¿Qué es el síndrome metabólico y por qué se caracteriza?
7. ¿Cuáles son las alteraciones de los lípidos asociadas a la aparición del SM?
8. ¿Qué caracteriza al estado proinflamatorio y que factores lo generan?
9. ¿Cómo se manifiesta la resistencia a la insulina?
10. ¿Cuál es la relación del perímetro abdominal y la aparición del SM?
11. ¿Qué relación tiene el SM con la oncogénesis?
12. ¿Qué enfermedades están comúnmente asociadas al síndrome metabólico?
13. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de esta enfermedad?
14. ¿Por qué el SM es un factor de alto riesgo para desarrollar patologías cardiovasculares?
15. ¿Cuál es el tratamiento no farmacológico del SM?
16. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los fármacos dirigidos al manejo de la obesidad?
17. ¿Cuáles son los fármacos de primera línea para el tratamiento del SM?
18. ¿Qué riesgos importantes se asocian al tratamiento farmacológico del síndrome?

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 42 años acude al médico para un examen rutinario. Refiere presentar fatiga y leve dificultad para realizar su trabajo usual. Tiene un historial de uso de metanfetamina intravenosa en su juventud, pero no ha consumido drogas ilícitas en 23 años. Mide 160 cm de alto y pesa 105 kg. Su temperatura es de 37 °C, su pulso es de 95 latidos por minuto y la presión arterial es de 145/90 mm Hg. Los pulmones están limpios para la auscultación. El examen cardíaco no muestra anomalías. El examen pélvico muestra una vagina y un cuello uterino normales. Su análisis de orina está dentro de los límites normales. Tiene una radiografía de tórax que no muestra anomalías. No ha perdido peso durante el último año, a pesar de seguir programas de pérdida de peso.

Resultados de laboratorio	
Hemoglobina	13.1 g/dL
Recuento de leucocitos	7.800 / mm ³
Recuento de plaquetas	312.00 / mm ³
Na ⁺	141 mEq / L
K ⁺	4.6 mEq / L
Cl ⁻	98 mEq / L
BUN	12 mg / dL
Glucosa en ayunas	198 mg / dL
Creatinina	0.8 mg / dL
Colesterol total	269 mg / dL
Colesterol HDL	55 mg / dL
Colesterol LDL	160 mg / dL
Triglicéridos	320 mg / dL

1. ¿Cuáles criterios de síndrome metabólico cumple esta paciente?

2. ¿Qué anomalías endocrinas presenta esta paciente y qué fármaco específico utilizaría para tratarlas y por qué?

3. Si esta paciente presentara fallo terapéutico y no logra perder peso en el próximo año.

¿Qué otra posibilidad terapéutica se le podría ofrecer?

CASO CLÍNICO 2

Un hombre de 57 años acude al médico dos semanas después de que se midiera su presión arterial en 160/92 mm Hg. Las mediciones posteriores de la presión arterial domiciliaria desde la última visita han sido: 159/98 mm Hg, 161/102 mm Hg y 152/95 mm Hg. Durante los últimos 3 años, el paciente ha tenido un aumento de peso de 10 kg. Tengo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. No sigue ninguna dieta específica; suele comer sándwiches en el trabajo y pollo frito o hamburguesas para cenar. Dice que recientemente ha estado luchando con un proyecto estresante en el trabajo. A su madre le diagnosticaron hipertensión a la edad de 45 años. El único medicamento del paciente es la metformina. Su pulso es de 82 latidos por minuto y la presión arterial ahora es de 158/98 mm Hg. El paciente mide 178 cm de altura y pesa 133 kg. El examen físico no muestra otras anomalías excepto una obesidad central significativa. Los estudios en ayunas muestran:

Resultados de laboratorio

Glucosa en ayunas	120 mg / dL
Colesterol total	220 mg / dL
Colesterol HDL	25 mg / dL
Colesterol LDL	144 mg / dL
Triglicéridos	198 mg / dL

1. ¿Qué criterios de síndrome metabólico cumple el paciente?

2. ¿Qué alteraciones fisiopatológicas contribuyen al desarrollo de la condición de este paciente?

3. ¿Qué recomendaciones no farmacológicas le indicaría y cómo podría asegurar su cumplimiento?

4. ¿Qué fármaco indicaría para la reducción de su colesterol LDL y cuál es su mecanismo de acción?

REFERENCIAS

- Rozman Borstnar C, Cardellach López F, editors. *Farreras Rozman. Medicina Interna*. 18th. Elsevier; 2016.
- Williams RH. *Williams tratado de endocrinología*. 13^a ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017. Available from: URL: www.expertconsult.com.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Fisiología médica*. 3^a ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017. Available from: URL: <http://www.studentconsult.inkling.com/redeem>.
- Guyton AC, Hall JE. *Guyton & Hall, tratado de fisiología médica*. 13^a ed. Barcelona: Elsevier España; DL 2016. Available from: URL: <http://www.studentconsult.inkling.com/redeem>.
- Nelson DL, Cox MC, Lehninger AL. *Lehninger, principios de bioquímica*. Séptima edición.
- Norris TL, Porth CM. *Porth Fisiopatología: Alteraciones de la salud: conceptos básicos*. 10^a ed. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona): Wolters Kluwer; 2019.
- Rodwell VW. *Harper bioquímica ilustrada*: 30a edición. Tercera edición en español. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V; 2016.
- Brites FD, et al. *Metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas*. Available from: URL: http://www.fepreva.org/curso/5to_curso/bibliografia/volumen3/vol3_6.pdf [cited 2020 Apr 29].
- García Díaz JD, Mesa Latorre JM, Valbuena Parra AR, Corps Fernández D. *Trastornos del metabolismo lipídico. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2016*; 12(19):1059–71.
- Harrison. *Principios de medicina interna*. 19^a ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
- Dayamí García Torres, Maricel F. Castellanos González, Raúl Cedeño Morales, Mikhail Benet Rodríguez y Ramírez Arteaga. *Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas*. Revista Finlay; 2017.
- Pawlina W. *Histologa - Texto Y Atlas/ Histology - Text Andatlas*. [S.I.]: Wolters Kluwer Medical; 2020.
- Silvia Ezquerro, Gema Frühbeck y Amaia Rodríguez. *El tejido adiposo, protagonista en las alteraciones metabólicas de la obesidad* | Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM. *Bioquímica de la obesidad* 2020 [cited 2020 Apr 19]. Available from: URL: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=323&url=el-tejido-adiposo-protagonista-en-las-alteraciones-metabolicas-de-la-obesidad>.
- Julio César Sánchez, César Ramón Romero, Laura Victoria Muñoz, Ricardo Alonso Rivera. *El órgano adiposo, un arcoíris de regulación metabólica y endocrina*. Revista Cubana de Endocrinología 2016 [cited 2020 Apr 19]; 27:105–19.
- Tejido Adiposo: *Metabolismo de las Grasas, Adipocinas, Inflamación*; 2020 [cited 2020 Apr 28]. Available from: URL: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/adipose-tissuesp.php>.
- Perkins JA. *Compendio de Robbins y Cotran, patología estructural y funcional*. 9^a ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017.
- Omar Yaxmehen Bello-Chavolla. *Fisiología del Tejido Adiposo*. In: Estradas Trujillo JA, Aguilar Salinas CA, editors. *Alexánderson: Fisiología de los sistemas endocrino y digestivo*. Ciudad de México: Editorial El Manual Moderno; 2019. p. 1–14
- Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. *La adiponectina como blanco terapéutico*. Med Int Mex 2017 nov:770–7. Available from: URL: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1672>.
- García-Torres D, Castellanos-González M, Cedeño-Morales R, Benet-Rodríguez M, Ramírez-Arteaga I. *Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas*. Rev. Finlay 2017 [cited 2020 Apr 20]; 1(2). Available from: URL: <https://www.mediographic.com/pdfs/finlay/fi-2017/fi171o.pdf>.
- Hernández-Díaz A, Arana-Martínez JC, Carbó R, Espinosa-Cervantes R, Sánchez-Muñoz F. *Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular*. Arch Cardiol Mex 2016; 86(3):233–43.
- Ángela Gómez, Jorge Palacio, Adriana Jaramillo, Ricardo Rosero. *Vista de Leptina: más que una adipocina, una herramienta para la comprensión de la obesidad y el riesgo cardiovascular*. Revista colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo 2018 [cited 2020 Apr 20]; 5(3). Available from: URL: <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/431/573>.
- José María Basain Valdés, María del Carmen Valdés Alonso, Margarita Pérez Martínez, Guadalupe Layne Socorro Sarracent, Dayamí Duany Álvarez, Ivis Mesa Martíñl. *Mecanismos implicados en la aparición y regulación del proceso de remodelación del tejido adiposo y estado de lipoinflamación en la obesidad*. Revista Cubana de Pediatría 2016; (88):348–59.
- Citlaly Gutiérrez-Rodelo, Adriana Roura-Guiberna y Jesús Alberto Olivares-Reyes. *Mecanismos Moleculares de la Re-sistencia a la Insulina: Una Actualización*. Gaceta Médica De México 2017 [cited 2020 Apr 19];214–28.
- García Casilimas GA, Martín DA, Martínez MA, Merchán CR, Mayorga CA, Barragán AF. *Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad*. Arch Cardiol Mex 2017; 87(4):336–44.

25. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Tratado de medicina interna: Goldman-Cecil. 25^a ed. Barcelona: Elsevier; DL 2016.
26. Fernández-Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. Revista CENIC. Ciencias Biológicas 2016 [cited 2020 Apr 30]; 47(2). Available from: URL: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181245821006.pdf>.
27. Biro F, Mugnolo D. Síndrome Metabólico Y Cáncer En Ginecología Metabolic Syndrome And Gynecologic Cancers. Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; 12(2).
28. Ana María Chaves, Pedro Mamani, Patricia Philco Lima. Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en personal de salud dependiente del Gobierno Municipal de la Ciudad de El Alto. Rev Med La Paz 2016 [cited 2020 May 7]; 22(1). Available from: URL: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v22n1/v22n1_a05.pdf.
29. Wassermann A. Evaluación del paciente con dislipidemia [cited 2020 May 7]. Available from: URL: http://www.fepreva.org/curso/6to_curso/material/ut25.pdf.
30. Escalada San Martín FJ. Síndrome metabólico. Madrid: IM&C; DL 2016. (Pautas de actuación y seguimiento. Sesiones clínicas).
31. Salazar P. Protocolo paciente con síndrome metabólico 2016 [cited 2020 May 7]. Available from: URL: <https://acortar.link/siz5Fe>
32. Gómez, Bertha P., Castañeda, Amgéllica A., Saldaña Lorenzo, Jessica A., et al. Síndrome metabólico y sus complicaciones: el pie diabético 2017 [cited 2020 May 7]; 60(4). Available from: URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2017/un174b.pdf>.
33. Síndrome metabólico - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic; 2020 [cited 2020 Apr 30]. Available from: URL: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/metabolic-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20351921>.
34. Asociacion Latinoamericana De Diabetes. Guía de Práctica Clínica de Síndrome Metabólico; 2014. (vol 2014) 2014 [cited 2020 Apr 19].
35. Mahan LK, Raymond JL. Krause dietoterapia. 14^a ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017.
36. Brunton LL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (13a. ed.). Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2018.
37. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's pharmacology. Eighth edition. Edinburgh?: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.
38. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica, decimotercera edición. [3rd ed. en español]. México, D.F. [etc.]: McGraw Interamericana; op. 2016. (A LANGE Medical book).
39. Lim S, Eckel RH. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2014; 15(4):329–41.
40. Rajeev Ramgopal, Mark Gdowski, Dominique Williams, Ale-xandra Dretler. Manual Washington de Terapéutica Médica 35a Edición. 35th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
41. Katzung. (2018). Basic & Clinical PharmacologyBasic & Clinical Pharmacology 14th ed.. 14th ed.. McGraw-Hill Education.
42. Aumento del riesgo cáncer con medicamentos para bajar de peso Belviq [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [cited 3 October 2020]. Available from: <https://acortar.link/G44kD>

Trastornos Tiroideos

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Nancy Danubia Zelaya Soto, Eduardo Josué Hernández Hernández, Aaron Enrique Lainez Blen, Daniel Enrique Galvez Diaz, Valeria Sofia Bustillo Herrera

Resumen

La tiroides desempeña funciones como la secreción de hormonas tiroideas que conservan el metabolismo en los tejidos y la secreción de calcitonina, para regular las concentraciones de calcio sérico; la función y crecimiento de la tiroides está autorregulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y por el yoduro. La tirotoxicosis se caracteriza por nerviosismo, taquicardia e intolerancia al calor por aumento del metabolismo basal, su causa más común es la enfermedad de Graves, y su complicación más grave es la tormenta tiroidea. En el extremo opuesto, el hipotiroidismo se manifiesta con disminución de las funciones psíquicas y físicas, del metabolismo basal e intolerancia al frío; su complicación más grave es el coma mixedematoso. La causa más común de hipotiroidismo a nivel mundial es la deficiencia de yodo, mientras que la tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente en países desarrollados. Los métodos utilizados para el diagnóstico incluyen pruebas de función tiroidea, análisis de anticuerpos tiroideos y estudios de imagen.

Palabras clave:

Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Relacionar la función fisiológica de la glándula tiroidea con las manifestaciones clínicas de sus trastornos.
- Identificar las principales etiologías del hipotiroidismo e hipertiroidismo.
- Describir los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el hipotiroidismo e hipertiroidismo.
- Interpretar las pruebas de función tiroidea para el diagnóstico de trastornos tiroideos.
- Establecer las características de los fármacos utilizados para el manejo de los trastornos tiroideos.

CÓMO CITAR

Suazo Barahona, R. D., Ramírez Osorio, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Ramos Baca, G. H., Zelaya Soto, N. D., Hernández Hernández, E. J., Lainez Blen, A. E., Galvez Diaz, D. E., y Bustillo Herrera, V. S. (2024). Trastornos Tiroideos. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Soto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 122-139). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.195.c299>

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides es una de las estructuras endocrinas de mayor tamaño y desempeña dos funciones primarias, secretar las hormonas tiroideas que conservan el metabolismo en los tejidos y secretar calcitonina, para regular las concentraciones circulantes de calcio.

La función y crecimiento de la tiroides es controlada por la hormona estimulante de tiroides (TSH) producida en la adenohipófisis, cuya secreción, es intensificada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) producida en el hipotálamo, también sujeta a control por retroalimentación negativa hormonal a nivel de la adenohipófisis y el hipotálamo.

Las consecuencias de la disfunción de la glándula dependen de la etapa de la vida en que aparecen y se manifiestan. La glándula tiroides no es esencial para la vida, pero su agenesia o hipofunción durante la vida fetal y la neonatal ocasiona retraso mental profundo y enanismo.

En adultos, la tiroidotoxicosis, se caracteriza por nerviosismo, taquicardia e intolerancia al calor por aumento del metabolismo basal. En el extremo opuesto, el hipotiroidismo se manifiesta con una disminución de las funciones psíquicas y físicas, del metabolismo basal e intolerancia al frío. Los trastornos de la glándula tiroides representan patologías de consulta frecuente en los servicios de endocrinología.

BASES FISIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS TIROIDEOS

Estructura de la glándula tiroides

La tiroides es una glándula endocrina, localizada anteriormente en el cuello. Consiste de dos lóbulos situados a ambos lados de la porción anterior de la tráquea, unidos por un istmo.^{1, 2, 3, 4} Cuenta con una extensa red de linfáticos intraglandulares que pasan hacia los ganglios linfáticos prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales.^{2,3} La inervación esta provista por los nervios laríngeos recurrentes, ramas del nervio vago.^{1,3}

La glándula se compone de aproximadamente tres millones de folículos tiroideos que constituyen la unidad estructural y funcional de la tiroides, conformados por epitelio folicular encargado de la síntesis de hormonas y un epitelio parafolicular encargado de la producción de calcitonina; la cavidad

central del folículo está rellena de coloide, una sustancia rica en proteínas, Tiroglobulina y hormonas tiroideas.^{3, 5, 6, 7, 8}

¡RECUERDA!

La lesión del nervio laríngeo recurrente es una complicación de una tiroidectomía, provoca en el paciente disfonía, afonía o inclusive dificultad respiratoria.

Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas

El yodo es un componente estructural fundamental de las hormonas tiroideas, su principal fuente alimentaria a nivel mundial es la sal yodada.^{9, 10, 11, 12}

SABÍAS QUÉ...

Según la OMS, la deficiencia dietética de yodo se define como una ingesta diaria menor a 100 µg, y afecta a un tercio de la población mundial.

El yodo pasa por un proceso metabólico para culminar en la síntesis y liberación de las hormonas: (Ver figura 6-1)

- **Atrapamiento de yoduro:**

El yoduro circulante, obtenido de la dieta, entra al tirocito a través de una proteína transportadora ubicada en la membrana basolateral llamada Simportador 2 Na^+/I^- (NIS). Este proceso es estimulado fisiológicamente por la unión de TSH a su receptor. El yoduro, ahora dentro del citosol, es transportado hacia la luz del folículo mediante un contratransportador Cl^-/I^- (Pendrina), ubicado en la membrana apical.^{7, 9, 10, 11, 14, 15, 16}

SABÍAS QUÉ...

Una mutación del gen pendrina, origina el síndrome de Pendred, caracterizado por hipoacusia neurosensorial y bocio con eutiroïdismo o hipotiroidismo subclínico.⁷

- **Oxidación del yoduro:**

Este proceso consiste en la conversión de iones yoduro en una forma oxidada del yodo, la oxidación del yoduro depende de la presencia de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y es catalizado por la Tiroperoxidasa TPO.^{13, 15}

- **Acoplamiento:**

El acoplamiento oxidativo de las yodotirosinas, catalizado por la TPO, permite la formación de las hormonas tiroideas. El acoplamiento de dos moléculas de DIT da lugar a la formación de tiroxina (T_4 , 3, 5, 3', 5'-tetrayodo-L-tironina) y el acoplamiento de una molécula de MIT y una de DIT genera triyodotironina (T_3 , 3, 5, 3'-triyodo-L-tironina).^{9, 10, 11, 14, 15}

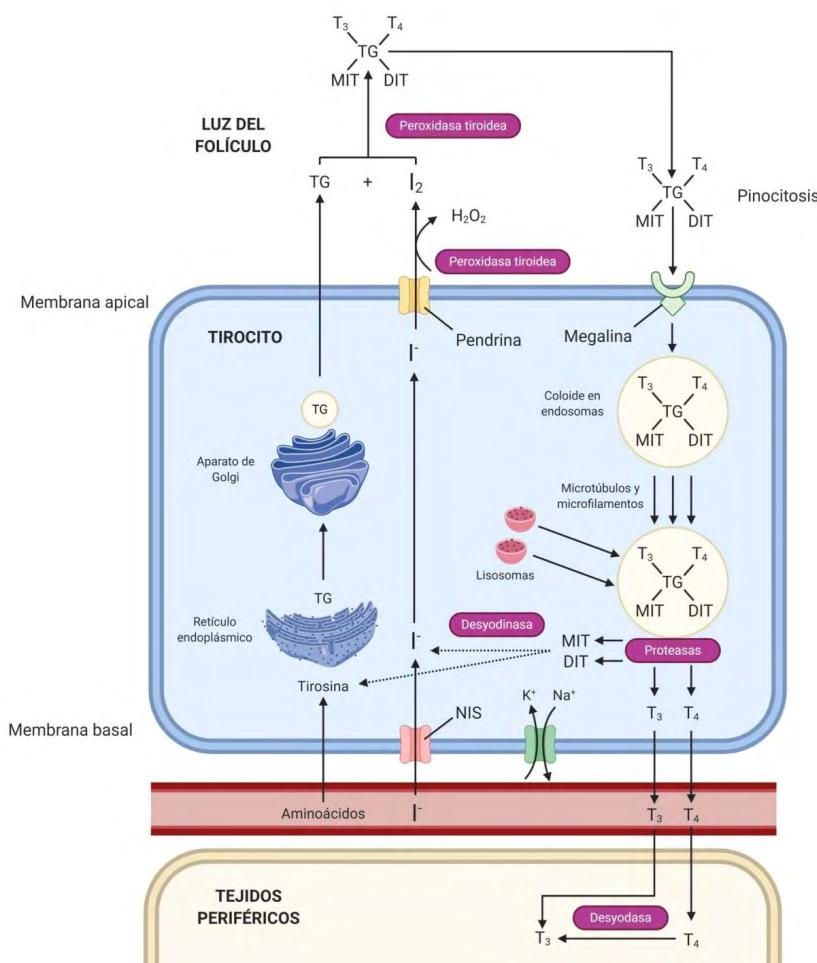


Figura 6-1 Síntesis y Liberación de hormonas Tiroideas.

La síntesis de hormonas tiroideas comienza cuando la TSH se une a su receptor ubicado en los tirocitos, estimula la captación de yodo desde la sangre hacia el interior de la célula, una vez dentro el yodo es transportado hacia el coloide por acción del transportador pendrina, una vez en el coloide se oxida a yoduro y se organificado con la tiroglobulina. Imagen por: Luis Jose Ramirez adaptada de Biorender. Editada de: Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2018b). Berne y Levy. Fisiología. Elsevier Health Sciences.

- **Organificación:**

La tiroglobulina (TG) posee residuos de tirosilo, en este paso mediado por la TPO, el yodo oxidado adquiere la capacidad de unirse a los residuos de tirosilo, proceso denominado organificación, generando monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), ambas son yodotirosinas que no tienen actividad hormonal pero que sirven como precursores de las hormonas tiroideas.^{9, 14, 15}

- **Liberación:**

En la región apical de la célula se extiende un pseudopodo hacia el coloide y lo ingresa en forma de una vesícula pinocítica, gracias a la interacción de la TG con la megalina.^{5, 8} En el tirocito los lisosomas se funden con estas vesículas formando un fagolisosoma, liberando proteinasas que hidrolizan la molécula de tiroglobulina, liberando así MIT, DIT, rT_3 , T_3 y T_4 .

T^3 y T_4 , las primeras dos son reutilizadas mediante un proceso de desyodación que ocurre en el citosol gracias a la yodotirosina desyodinasa. La T_3 , T_4 y rT_3 son transportadas a la circulación gracias a la proteína transportadora de membrana del tirocito.^{7, 9, 10, 11, 15}

Regulación Nerviosa de la Función Tiroidea por el Eje HHT

El crecimiento y función de la glándula tiroides está controlado por el eje HHT y por el yoduro a través de los elementos de autorregulación. (Ver figura 6-2)

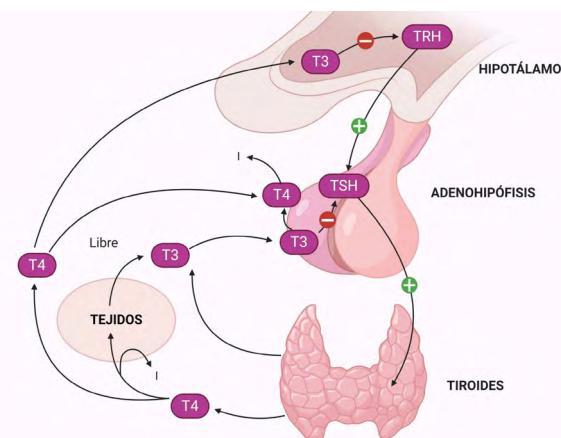


Figura 6-2 Regulación de la Función Tiroidea

Mediante el Eje hipotálamo—hipófisis-tiroides. T_4 debe de ser convertida a T_3 , para ejercer sus efectos. La conversión tiene lugar en tejidos como el hígado, riñón y tiroides y es catalizada por la D1. La D2 presente en la tiroides humana, músculo esquelético, hipotálamo, hipófisis y posiblemente músculo cardíaco. T_4 : tiroxina; T_3 : triyodotironina; TRH: tiroliberina; TSH: tirotropina; L: hígado; K: riñón; T: tiroides; SM: músculo esquelético; CM: músculo cardíaco; D1: desyodinasa tipo 1; D2: desyodinasa tipo 2; SRIH: somatostatina (Factor inhibidor de la liberación de somatotropina). Imagen por: Luis Jose Ramirez adaptada de Biorender. Editada de: Gardner, D., & Shoback, D. (2011). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition. McGraw-Hill.

Los componentes esenciales de la regulación de la función tiroidea son la tiroliberina (TRH), que estimula la producción de TSH, a su vez promueve el crecimiento y secreción de la glándula tiroides, además las desyodinasas modulan la conversión de T_4 a T_3 .

Los dos principales factores que limitan la síntesis y secreción de TSH son los niveles de T_3 en las células tirotropas hipofisarias; estos regulan la síntesis y secreción de TSH, y los niveles de la TRH, ya que la disminución de sus receptores hipofisarios ocasiona la consiguiente regulación de secreción de TSH.^{10, 14} La TSH efectúa muchas acciones sobre el tirocito, estas incluyen:¹⁰

- **Cambios en la morfología del tirocito:** La TSH estimula a los pseudópodos a nivel del límite tirocitocoloide, acelerando la resorción de TG.

- **Crecimiento Celular:** La TSH induce el aumento del tamaño y vascularidad de los tirocitos; y, tras un periodo de tiempo se desarrolla bocio.
- **Metabolismo del yodo:** La TSH estimula las fases del metabolismo del yodo.

Autorregulación Tiroidea

La glándula tiroides posee la capacidad de modular su función y capacidad proliferativa, además de la respuesta a otros factores como la TSH y factores de crecimiento, este proceso se denomina autorregulación tiroidea.²²

A medida que el aporte de yodo aumenta, se incrementa la biosíntesis de las hormonas tiroideas, sin embargo, cuando la ingesta de yodo supera los 2 mg/día, el exceso de yodo inhibe la captación de yoduro, la organificación del yoduro y la liberación de hormonas tiroideas. Esto ocurre por alteraciones de la función de la TPO, a este fenómeno se le denomina efecto Wolff-Chaikoff.

El efecto es transitorio y proporcional a la cantidad de yodo orgánico formado, la glándula tiroides normal escapa de este efecto inhibitorio en 10-14 días. Estos efectos autorreguladores del yoduro protegen la función fisiológica de la glándula.

Frente a dosis excesivas de yodo se pueden observar tres tipos distintos de respuesta:²²

- Se produce efecto Wolff-Chaikoff, pero luego por el fenómeno de escape restaura la función normal.
- Se produce efecto Wolff-Chaikoff, no hay escape y se genera hipotiroidismo.
- No se produce efecto Wolff-Chaikoff, la glándula ávida manifiesta hipertiroidismo (Fenómeno de Jod-Basedow).

Acciones de las hormonas tiroideas

La acción de las hormonas tiroideas ocurre a través de receptores nucleares específicos (RT). Sus isoformas participan en el desarrollo de la corteza, hipocampo, cerebelo, retina, oído, hipotálamo, etc. Las mutaciones de los genes que expresan RT, producen deficiencias en la acción tiroidea por ausencia del receptor o por su incapacidad de unir a la hormona. (Ver figura 6-3)

Los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas y su correlación con los trastornos tiroideos se resumen en la Tabla 6-1.

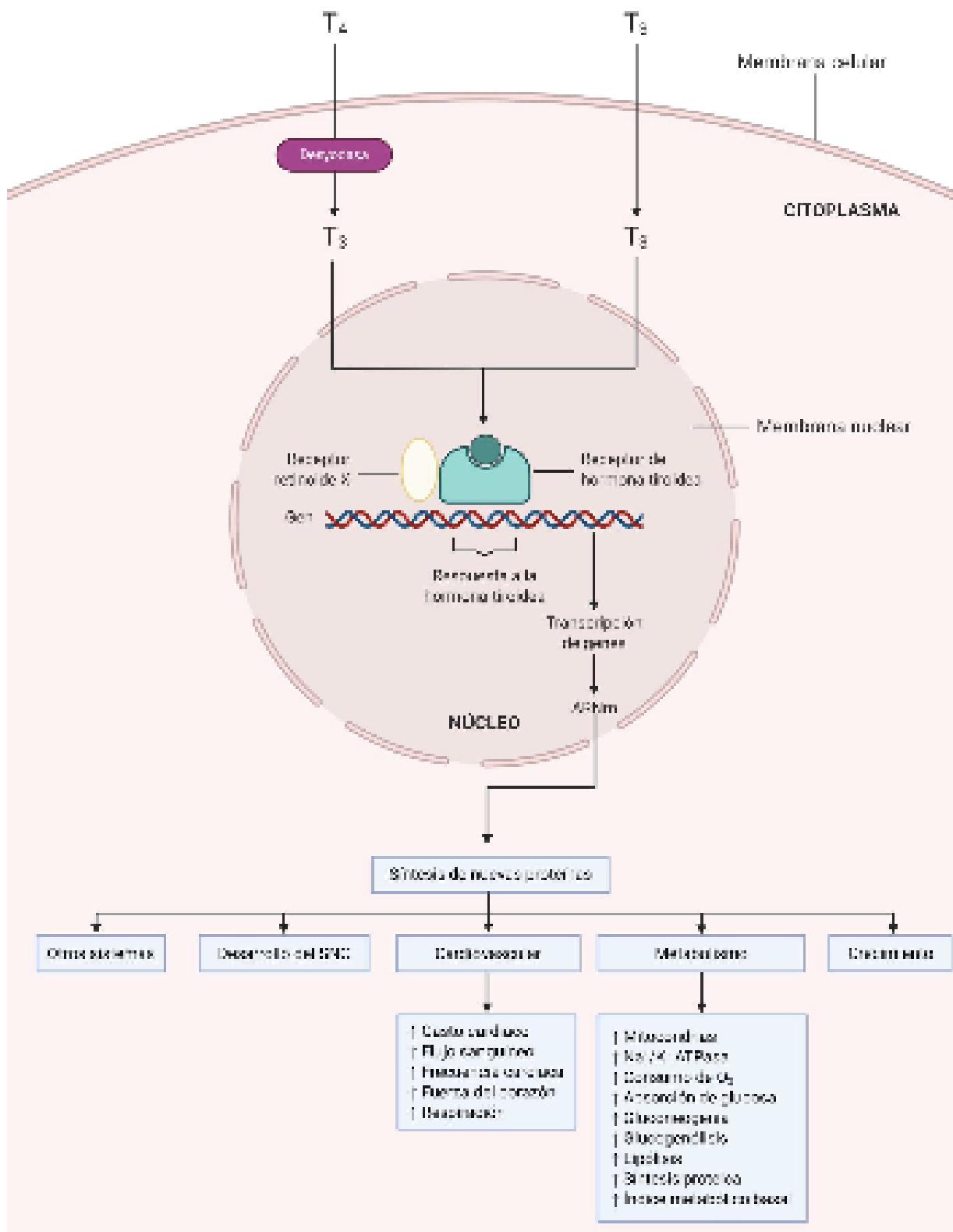


Figura 6-3 Receptor de Hormona Tiroidea.

El receptor de hormonas tiroideas forma heterodímeros con el receptor de retinoides X, al unirse las hormonas a sus receptores α y β inicia la transcripción de genes y con ello la formación de una gran cantidad de ARN mensajero. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2021b). Tratado de fisiología médica.

TABLA 6-2 ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

SITIO DE ACCIÓN	EFFECTO
TERMOGÉNESIS	La T3 aumenta la termogénesis, por estimulación de la bomba Na^+/K^+ /ATPasa en los tejidos, excepto en encéfalo, bazo y testículos. ^{8, 10, 17}
EMBARAZO, CRECIMIENTO Y DESARROLLO	Durante el primer trimestre de gestación, el feto depende de la producción de hormona tiroidea de la madre, aunque la producción fetal de la misma inicia en el segundo trimestre, el feto continúa dependiendo las yodotironinas maternas. ²⁴
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Las hormonas tiroideas son necesarias durante la infancia para el desarrollo normal del encéfalo, la formación de sinapsis, mielinización y emigración celular, incrementan la alerta, la vigilia, la respuesta a estímulos, la capacidad auditiva, la memoria y la capacidad de aprendizaje. ^{4, 7, 8} El exceso de hormonas genera taquipsiquia, irritabilidad, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, incluso ansiedad, manía y psicosis por una mayor activación del sistema reticular ascendente. En cambio, la deficiencia de hormona tiroidea intrauterina limita estos procesos, generando lesiones cerebrales irreversibles. ^{4, 7, 8, 25}
SISTEMA CARDIO-VASCULAR	La T3 genera disminución de la resistencia vascular periférica (RVP), un aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca. ^{8, 17}
SISTEMA PULMONAR	Estimulan la utilización y el aporte de oxígeno. La T3 aumenta la frecuencia respiratoria en reposo, la ventilación por minuto y mantiene la respuesta ventilatoria ante la hipoxia e hipercapnia mediante el centro respiratorio del tallo cerebral. ^{4, 8, 10}
GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICOS	Se promueven el apetito, la digestión y la motilidad intestinal. En el hipertiroidismo aumenta la motilidad y la defecación; en el hipotiroidismo puede haber estreñimiento. En pacientes con tormenta tiroidea se genera disfunción hepática, caracterizada por hipoproteinemia y aumento de ALT y fosfatasa alcalina. ^{4, 7, 10, 11, 14}
METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS	Las hormonas estimulan la captación celular de glucosa, la glucólisis y gluconeogénesis, la absorción gastrointestinal y una mayor producción de insulina. En el hipertiroidismo todos los efectos se ven aumentados, además hay un aumento de la degradación de insulina, contribuyendo a una disminución de la sensibilidad a la insulina, empeorando el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus. ^{4, 7, 10, 14}
SISTEMA NEURO-MUSCULAR	La hormona tiroidea regula la producción y almacenamiento de energía. En el hipertiroidismo, hay aumento del catabolismo proteíco y desgaste del músculo esquelético, generando miopatía proximal (miopatía tirotóxica), además hay hiperreflexia y temblor fino debido al aumento de las sinapsis en la médula espinal. ^{4, 7, 8, 11}
SISTEMA TEGUMEN-TARIO	Las hormonas tiroideas regulan el ciclo de crecimiento y maduración normal de la epidermis, folículos pilosos y uñas, además de los procesos de degradación de estos tejidos. En el hipertiroidismo se generan mecanismos para compensar la termogénesis, como vasodilatación cutánea y aumento de diaforesis. En el hipotiroidismo se presentan piel fría, gruesa y seca, cabello quebradizo y madarosis o signo de la reina Ana; la progresión del hipotiroidismo genera mixedema. ^{4, 8, 11}
ÓRGANOS REPRODUCTORES	Las hormonas tiroideas influyen de forma importante en la regulación de la función reproductora, en los hombres regula la espermatogénesis, y, en las mujeres regula el ciclo ovárico de desarrollo folicular, maduración y ovulación, además del mantenimiento de la salud durante el embarazo, pudiéndose alterar cuando las concentraciones de hormonas tiroideas varían de sus valores normales. ⁸

TRASTORNOS TIROIDEOS

TIROTOXICOSIS E HIPERTIROIDISMO

La tirotoxicosis es una situación clínica que resulta de la exposición de los tejidos periféricos a la acción excesiva de hormonas tiroideas; puede haber tirotoxicosis sin hipertiroidismo, como en los casos de tiroiditis y tirotoxicosis facticia.^{9, 10, 11, 15}

El hipertiroidismo se define como el exceso de función de la glándula tiroidea, en la que hay una síntesis y secreción excesiva de hormonas tiroideas y constituye la principal causa de tirotoxicosis.⁹

Etiología

Las causas de tirotoxicosis se pueden clasificar en dos grandes grupos: (Ver tabla 6- 2)

- Las que cursan con un aumento de síntesis hormonal (hipertiroidismo)
- Las que cursan con destrucción glandular y liberación de hormona tiroidea preformada (No hipertiroidismo)

Las del primer grupo cursan con una captación gammagráfica tiroidea de radioyodo normal o aumentada, reflejando la síntesis hormonal de la glándula tiroides, mientras que en las segundas la

captación gammagráfica tiroidea está disminuida o ausente.^{3, 9}

Condiciones asociadas a hipertiroidismo

- Enfermedad de Graves (Bocio tóxico difuso)

La enfermedad de Graves es la causa más común de tirotoxicosis, se trata de una enfermedad multisistémica debido a un proceso autoinmunitario contra el receptor TSH-R.

La enfermedad de Graves se caracteriza por una tríada: Tirotoxicosis, Bocio difuso, Oftalmopatía

La glándula tiroides se agranda simétricamente y sus vasos sanguíneos aumentan de manera notable. Es cinco veces más común en mujeres que en hombres, y tiene una incidencia máxima entre los 20 y 40 años, pero puede ocurrir a cualquier edad.^{4, 10, 11, 15}

El desarrollo de esta enfermedad depende de una combinación de factores genéticos y ambientales; se ha logrado establecer una predisposición genética en relación con determinados haplotipos HLA.

Se han sugerido como posibles desencadenantes de la enfermedad, infecciones virales, situaciones de estrés, exceso de yodo en zonas donde hay déficit del mismo, y el puerperio.^{4, 11}

TABLA 6-2 CAUSAS DE TIROTOXICOSIS EN FUNCIÓN DE LA CAPTACIÓN DE RADIOYODO

ASOCIACIÓN	CAPTACIÓN DE RADIOYODO NORMAL O AUMENTADA	CAPTACIÓN DE RADIOYODO DISMINUIDA
HIPERTIROIDISMO	Enfermedad de Graves Bocio multinodular tóxico Adenoma tóxico Hipertiroidismo por exceso de yodo (Fenómeno de Jod Basedow) ^a	Enfermedad trofoblástica y tumores de células germinales Hipertiroidismo mediado por TSH Tirotoxicosis por Amiodarona Tipo 1 ^a Resistencia a hormonas tiroideas ^b
	Tirotoxicosis facticia Tiroiditis silente Tiroiditis subaguda Tiroiditis aguda Tiroiditis por palpación	Tiroiditis yatrogénica Tirotoxicosis por Amiodarona Tipo 2 Estruma ovárico Metástasis de cáncer folicular de tiroides

^a En los casos de hipertiroidismo por exceso de yodo; incluyendo la tirotoxicosis por Amiodarona Tipo 1, la captación.

^b Los pacientes pueden no presentar hipertiroidismo clínico.

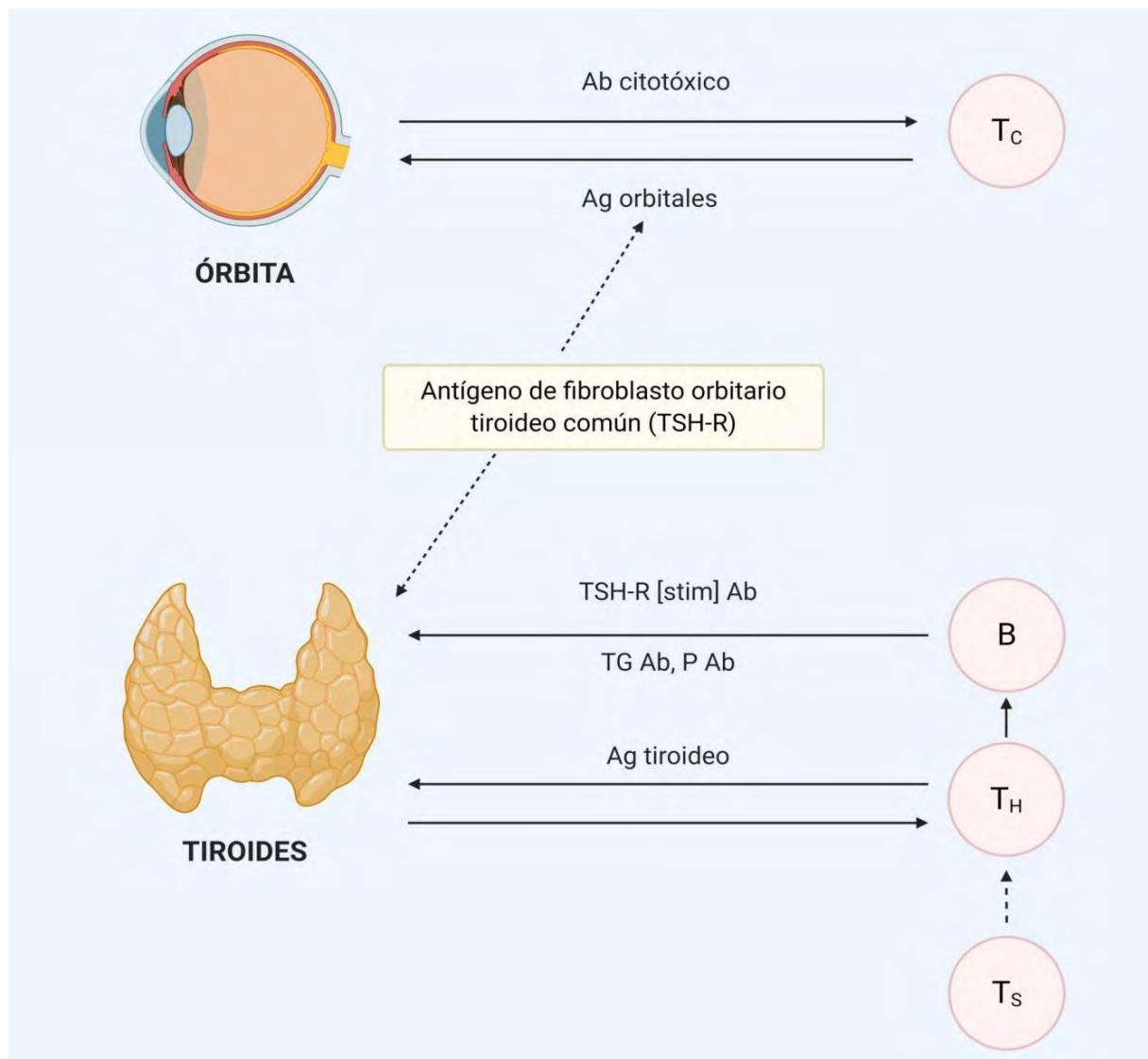


Figura 6-4 Fisiopatología de la Enfermedad de Graves.

Se debe a la acumulación de matriz extracelular de glucosaminoglucanos y la hiperplasia de adipocitos en la órbita. Los GAG son secretados por los fibroblastos bajo la acción de los anticuerpos contra el receptor de tirotropina y citocinas, mientras que la adipogenia se favorece por los anticuerpos contra el receptor de tirotropina. Imagen por: Luis Jose Ramirez adaptada de Biorender. Editada de: Gardner, D., & Shoback, D. (2011). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition. McGraw-Hill.

Fisiopatología

Inicia con un defecto de los linfocitos T supresores (TS) que permite a los linfocitos T colaboradores (TH) sensibilizarse a antígenos tiroideos, y así estimular a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos contra estos antígenos.

Los autoanticuerpos específicos de la enfermedad de Graves se dirigen contra el TSH-R en la membrana de los tirocitos; estimulando el crecimiento y función de la glándula tiroidea de forma similar a la TSH. A este anticuerpo se le llama inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI).^{10,11} (Ver figura 6-4)

Los autoanticuerpos asociados a la enfermedad de Graves son:^{3,4}

- La inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI): son los más específicos para enfermedad de Graves y se encuentran elevados hasta en un 90% de los casos.
- Anticuerpos-anti-TPO: se encuentran elevados hasta en un 75% de los casos, no son específicos para Graves.
- Anticuerpos-anti-TG: se encuentran elevados hasta en un 75% de los casos, no son específicos para Graves.

La oftalmopatía de Graves es la manifestación extratiroidea más frecuente (50%); su patogenia incluye la respuesta inmune al antígeno TSH-R encontrado en los fibroblastos orbitarios, músculos extraoculares y tejido tiroideo.

La TSI y las citocinas estimulan a los fibroblastos produciendo GAGs y a los adipocitos para la adipogénesis intraorbitaria. La acumulación de GAGs produce fibrosis de músculos extraoculares.

La oftalmopatía tiroidea se caracteriza por retracción palpebral (signo de vonGraefe), espasmo palpebral (signo deDalrymple), proptosis, inyección conjuntival y edema periorbitario.^{3,10,11}

La dermopatía de Graves o mixedema pretibial, es menos frecuente; su patogenia también involucra un aumento del contenido de GAGs en la dermis, causando compresión de los vasos linfáticos y edema sin fóvea.^{3,10,11,32}

Crisis tirotóxica (Tormenta tiroidea): es la complicación más grave del hipertiroidismo; más a menudo en la enfermedad de Graves. Usualmente ocurre tras una cirugía, traumatismos, infecciones agudas, reacciones severas a fármacos, infarto agudo de miocardio, terapia con radioyodo o tras el parto.¹⁸

La patogenia se relaciona a niveles altos de hormonas tiroideas libres, activación adrenérgica, que

favorece el efecto de las de producción de hormonas tiroideas.^{10,11,18}

Enfermedad tiroidea autoinmunitaria: la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto son los extremos de un mismo proceso autoinmunitario. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad tiroidea autoinmune pueden ir desde mixedema idiopático a bocio no tóxico. (Ver Figura 6-5).

El Bocio Multinodular Tóxico (enfermedad de Plummer) es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el anciano. El Adenoma Tóxico se debe a un nódulo solitario, pero en ocasiones pueden haber más. En el hipertiroidismo por exceso de yodo hay aumento de producción de hormonas tiroideas.^{10, 11, 18}

Hipertiroidismo mediado por TSH: el exceso de TSH es una causa rara de hipertiroidismo. Puede originarse debido a adenomas hipofisarios de células tirotropas y mutaciones en el receptor nuclear de T3 o mutaciones activadoras del TSH-R.

Tirotoxicosis Facticia: trastorno psiconeurótico por ingesta secreta de cantidades excesivas de T_4 , usualmente para contralar el peso corporal.^{9,10,18}

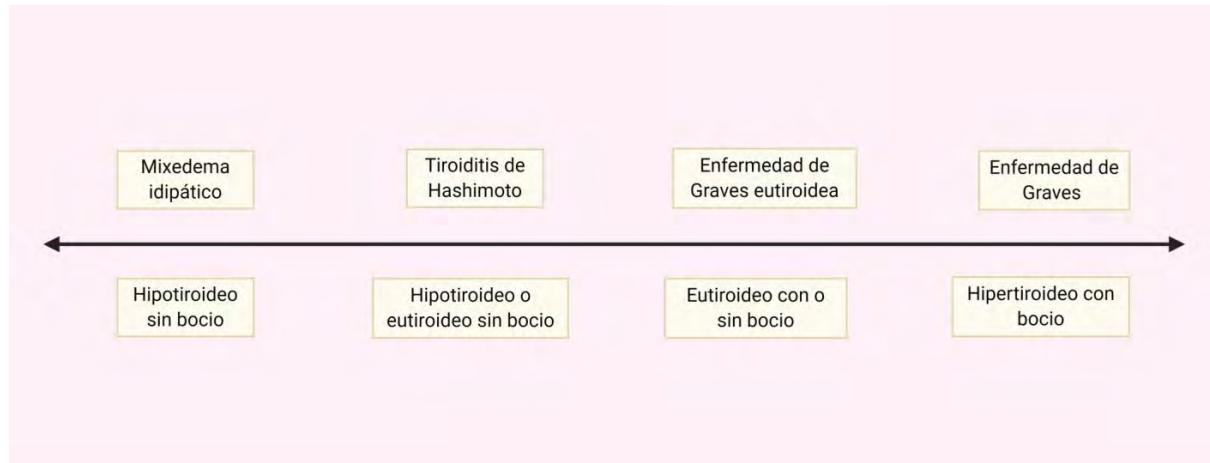


Figura 6-5 Progresión de la Enfermedad Tiroidea Autoinmunitaria.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria pueden ir desde mixedema idiopático hasta enfermedad de Graves manifiesta. Imagen por: Luis Jose Ramirez. Adaptada de Biorender. Editada de: Gardner, D., & Shoback, D. (2011). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition. McGraw-Hill.

Tirotoxicosis transitoria: es causada por tiroiditis que destruye los folículos tiroideos. Las etiologías incluyen la tiroiditis autoinmune, tiroiditis subaguda viral o por tiroiditis aguda supurativa debida a infecciones bacterianas y fúngicas.^{3,11}

Tirotoxicosis por amiodarona: la amiodarona es un antiarrítmico de la clase III que tiene un alto contenido de yodo en su estructura.^{10, 11, 18, 22}

Hipertiroidismo subclínico: se refiere a los resultados de los análisis de función tiroidea que

reflejan valores bajos de TSH sérica a pesar de las concentraciones normales de hormona tiroidea libre, en ausencia de signos o síntomas de tirotoxicosis, a pesar de ello se considera inadecuado el término de subclínico, y se prefiere el término de disfunción tiroidea leve.^{10, 11}

De acuerdo con su severidad, se puede dividir en grado 1 con valores séricos bajos de TSH, pero detectables y grado 2 con valores séricos indetectables de TSH.³⁵

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es la situación clínica que resulta de la falta de los efectos de las hormonas tiroideas, debido a alteraciones estructurales o funcionales, sobre los tejidos del organismo.

Etiología

La disminución de la producción de hormonas tiroideas es la característica central del hipotiroidismo, y este se puede clasificar de la siguiente forma:^{10, 11, 28, 36}

- Hipotiroidismo primario: es la causa más común y obedece a disfunción de la glándula tiroideas. La deficiencia de yodo es la causa más común en el mundo, mientras que la tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente en países con un índice de desarrollo humano alto.
- Hipotiroidismo secundario, debido a disfunción hipofisaria.
- Hipotiroidismo terciario, debido a disfunción hipotalámica.

Condiciones asociadas a hipotiroidismo

» Tiroiditis autoinmunitaria

La tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis linfocítica crónica es una enfermedad autoinmune con anticuerpos contra antígenos tiroideos y a medida que progresó la enfermedad el parénquima es sustituido culminando en tiroiditis atrófica.

Patogenia

Es un proceso autoinmunitario que se cree inicia como una reacción cruzada a antígenos externos que lleva respuestas celulares y humorales contra antígenos tiroideos. También se asocia a un componente genético.

Al igual que en la enfermedad de Graves, se cree que las personas que padecen tiroiditis de Hashimoto existe un defecto en los linfocitos T, permitiendo que los linfocitos TH recluten linfocitos T, además de interactuar con antígenos anti-TG, anti-TPO y anti-TSH-R y en algunas ocasiones el anti-NIS. Esto provoca la posterior presentación de un fragmento de esos antígenos naturales del cuerpo a los linfocitos B, generando autoanticuerpos.^{4, 10, 11, 15}

SABÍAS QUÉ...

La presencia de estos anticuerpos en sangre no es un marcador de severidad ni pronóstico, pero son el elemento clave para el diagnóstico del padecimiento.

Se cree que la lesión tisular mediada por linfocitos TC, a través de la producción de perforinas, es la causa más importante de destrucción autoinmunitaria del epitelio folicular, asimismo los linfocitos T locales producen citocinas que inducen la apoptosis de las células tiroideas.

El papel que juegan los autoanticuerpos en la patogenia de la enfermedad es la de amplificar la reacción inmunitaria mediante la fijación del complemento a la membrana de las células foliculares, además de que también pueden bloquear al receptor de TSH.^{4, 11, 15}

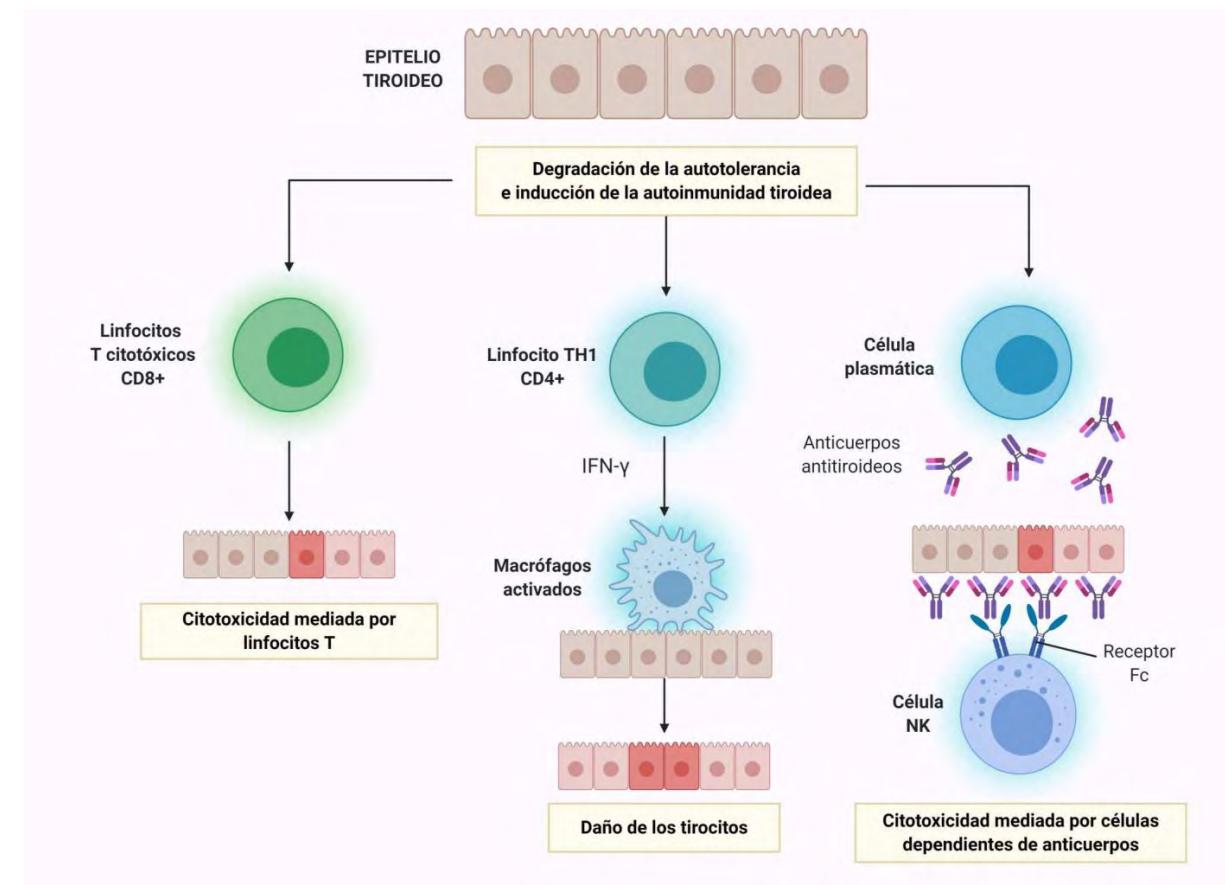


Figura 6-6 Patogenia de la tiroiditis de Hashimoto.

La tiroiditis de Hashimoto es un proceso autoinmunitario que se cree que inicia por la activación de los linfocitos T CD4+ con especificidad para antígenos tiroideos. Estos linfocitos T reclutan linfocitos T CD8+ a la tiroides. El hipotiroidismo no solo se debe a la destrucción de los tirocitos por los linfocitos citotóxicos, sino también a los autoanticuerpos, que inducen la fijación de complemento y destrucción por los linfocitos citotóxicos naturales, o bloquean el receptor para TSH. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Robbins. Patología humana +StudentConsult (10a ed.). (23 C.E.).

» **Coma mixedematoso**

El coma mixedematoso es la complicación más grave del hipotiroidismo, es de rara aparición y potencialmente mortal. Se debe a la falta de hormona tiroidea que culmina en la aparición de una encefalopatía. Representa el estado terminal de un hipotiroidismo mal controlado o sin control alguno y predomina en mujeres y ancianos, llegando a tener una letalidad superior al 50%.

El factor precipitante para el desarrollo del coma mixedematoso es la sepsis, siendo las de foco respiratorio y urinario las más comunes, otros factores son la exposición a bajas temperaturas, fármacos sedantes, cirugía en un paciente con hipotiroidismo no tratado o mal tratado.

La fisiopatología del coma mixedematoso comprende tres características principales:^{10,11}

- Retención de CO₂ e hipoxia.
- Desequilibrio hidroelectrolítico
- Hipotermia

» **Tiroiditis de Riedel**

La tiroiditis esclerosante crónica de Riedel, también conocida como bocio de Riedel o tiroiditis fibrosa invasiva, es una condición inusual que usualmente se presenta en mujeres de mediana edad, y se caracteriza por la sustitución total o parcial de la glándula tiroideas por tejido fibroso que posee la capacidad de invadir otros tejidos adyacentes.

Debido al proceso infiltrativo con sustitución fibrosa del parénquima tiroideo, los pacientes pueden presentar hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.^{3,11}

Hipotiroidismo central: se debe a una deficiencia de TSH, causada por trastornos congénitos o adquiridos de la hipófisis o hipotálamo.

Hipotiroidismo subclínico: describe a aquellos pacientes con valores séricos normales de T_4 pero con valores levemente aumentados de TSH, en la actualidad también se puede aplicar el término de hipotiroidismo leve.^{9, 10, 11}

DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS

Pruebas de función tiroidea

Las concentraciones de las hormonas tiroideas cambian de modo dinámico en respuesta a los mecanismos reguladores. Los valores de referencia se muestran en la tabla 6-3.

TSH: La medición sérica de TSH, es la prueba más utilizada para determinar si hay disfunción tiroidea.^{10, 15}

¡RECUERDA!

Ante la sospecha de hipotiroidismo central, la TSH no debe de utilizarse como prueba laboratorial aislada para valorar la función hipofisaria en estos pacientes, ya que en estos casos las concentraciones de TSH son deficientes¹⁵

T_4 y T_3 Total: Las concentraciones totales de T_4 reflejan la secreción de la glándula tiroideas. La T_3 en la glándula no estimulada, señala el metabolismo periférico de la hormona tiroidea, son adecuadas como prueba de detección general.

Tiroglobulina: La medición de la concentración sérica de TG se indicación para la detección de cánceres epiteliales tiroideos recurrentes o residuos tras una tiroidectomía y para diferenciar la tirotoxicosis por hormonas exógenas, de las formas de hipertiroidismo.^{10, 15}

¡SABÍAS QUE...

Además del hiper e hipotiroidismo existen ciertos factores que alteran las concentraciones de T_4 total: la elevación de TSH por aumento de la TG, como en el embarazo o uso de estrógenos; o la disminución de la TSH en casos de reducción de TG, como en el consumo de esteroides y trastornos por pérdida de proteínas, como el síndrome nefrótico.^{11, 15}

T_4 y T_3 Libre: Son las que poseen la actividad biológica. Debido a que la T_4 es la hormona tiroidea

de mayor producción por parte de la tiroideas y se correlaciona mejor con los valores séricos de TSH.

En la mayoría de los casos la medición de FT es lo único que se requiere para comprobar el estado de demanda y secreción tiroidea.^{3, 11, 15}

Anticuerpos tiroideos: Los anticuerpos tiroideos que se evalúan son: TSI, anti-TG y anti-TPO. La medición de estos es, en la mayoría de casos, indicativa de un trastorno tiroideo autoinmunitario subyacente; también pueden verse elevadas en bocio multinodular y en ciertos tipos de cáncer de tiroides.³

TABLA 6-3 METODOS DIAGNÓSTICOS

PRUEBA	VALOR DE REFERENCIA
TSH sérica	0.4 – 4.2 mU/L ¹¹
T_4 total	5-11 µg/dL ^{11, 15}
T_3 total	70-190 ng/dL ^{11, 15}
T_4 libre (FT ₄)	0.7-2.5 ng/dL ^{3, 11}
T_3 libre (FT ₃)	0.2-0.5 ng/dL ^{3, 11}
Otras	Tiroglobulina, anticuerpos, gammagrafía, Tomografía Computarizada.

Estudios de imagen

Gammagrafía tiroidea: La glándula tiroideas es capaz de transportar isótopos radiactivos de yodo; como el I^{123} y I^{131} y perteconetato de tecnecio (^{99m}Tc). Las áreas que atrapan menos radioyodo que la glándula circundante se denominan zonas frías; las áreas que muestran un aumento de actividad se llaman zonas calientes.^{3, 9, 15}

Ecografía tiroidea: Es una técnica no invasiva para valorar el tamaño, textura, bordes, multiplicidad, vascularidad y calcificaciones; también es útil para detectar linfadenopatía cervical y para guiar biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF).^{3, 9, 15}

TRATAMIENTO

Preparados de hormonas tiroideas

Son preparaciones sintéticas de sales de sodio de los isómeros naturales de las hormonas tiroideas. Son utilizadas como reemplazo o supresión.

Su mecanismo de acción reproduce condiciones fisiológicas, activa receptores nucleares, lo que da como resultado la expresión génica con formación de ARN y síntesis proteica.⁴² Los preparados disponibles son:

Levotiroxina sintética (T₄): Es el preparado de elección debido a su estabilidad, uniformidad de contenido, bajo costo, ausencia de proteína externa alergénica, fácil medición de los niveles séricos y larga semivida (7 días), lo que permite su administración de una vez al día a semanal. Ya que puede producirse T₃ a nivel intracelular, la administración de levotiroxina brinda ambas hormonas.⁴²

Liotironina (T₃): Su potencia es 3-4 veces superior a la levotiroxina, debido a su semivida más corta (24 horas) requiere múltiples dosis diarias y presenta dificultad para controlar su adecuación de reemplazo.^{41, 42} Debe evitarse en pacientes con enfermedad cardíaca debido a elevaciones significativas en los niveles máximos y un mayor riesgo de cardiotoxicidad. Es útil cuando se desea un inicio de acción más rápido o si se desea una terminación rápida de la acción^{41, 42}

Liotironina (T₃ y T₄, liotrix): Es una mezcla de tiroxina y triyodotironina. Recomendada cuando no se produce una conversión suficiente de T₄ en T₃.⁴¹

Fármacos antitiroideos

Puede lograrse una disminución de la actividad tiroidea mediante: (Ver figura 6-7)

- Interferencia en la producción de hormonas tiroideas.^{41, 42}
- Modificación de la respuesta tisular a hormonas tiroideas.
- Destrucción glandular.

Tionamidas o derivados de la tiourea: La tiourea es la estructura química con la actividad antitiroidea, de ella derivan el propiltiouracilo, el carbimazol y el metimazol. El primero es el prototípico de las tionamidas.⁴¹

Las tioamidas actúan por varios mecanismos:

Su principal mecanismo es la inhibición de las reacciones de la tiroperoxidasa con lo que disminuyen la organificación del yodo y el acople de tirosinas.

El propiltiouracilo inhibe la desyodación periférica de T₄ y T₃.^{41, 42}

La aparición de los efectos farmacológicos es lenta, debido a que deben agotarse las reservas de

hormonas tiroideas preformadas, proceso que tarda entre 1-4 semanas y es potencialmente reversible.⁴²

El efecto adverso más común es una erupción prurítica maculopapular (4- 6%), la complicación más peligrosa es la agranulocitosis (recuento de granulocitos <500 células/mm³), del 0.5-2%.⁴²

Yoduros: Eran los principales agentes antitiroideos antes del surgimiento de las tionamidas.⁴²

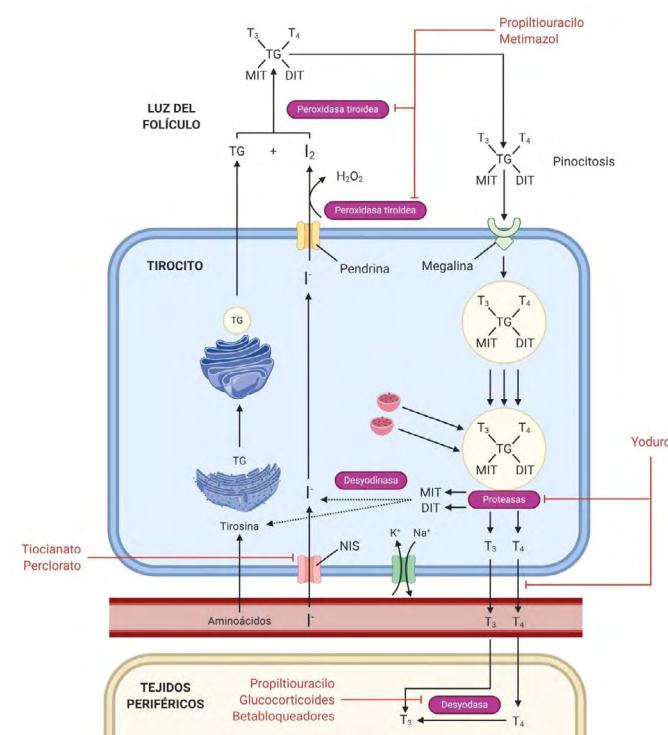


Figura 6-7 Mecanismo de acción de Fármacos antitiroideos.

Su principal acción consiste en inhibir la síntesis de hormona tiroidea interfiriendo con la enzima peroxidasa tiroidea cuya función es la iodinación de los residuos de tirosina para formar tiroglobulina. Imagen por: Luis Jose Ramirez adaptada de Biorender. Editada de: Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2018b). Berne y Levy. Fisiología. Elsevier Health Sciences.

Su mecanismo de acción y efectos farmacológicos incluyen:

- Inhibición de la captación de yodo por la glándula.^{41, 42}
- Inhibición de la organificación.
- Inhibición la liberación de hormonas a través de la disminución de la proteólisis de la tiroglobulina. A dosis terapéuticas (>6 mg/dL), esta es su acción más importante.

- Regulación del ciclo celular e inhibición de la proliferación del tirocito.
- Disminución del tamaño y la vascularidad de la glándula.

En individuos sensibles, los yoduros pueden inducir hipertiroidismo (fenómeno de Jod-Basedow) o hipotiroidismo precipitado (Efecto de Wolff– Chaikoff). Generalmente se emplea vía oral como solución de Lugol. Sus efectos ocurren rápidamente dentro de la primera semana de tratamiento, lo que lo hace útil en el manejo de tormentas tiroideas.^{41,42}

Yodo radioactivo: El ¹³¹I es el único isótopo utilizado para el tratamiento de la tirotoxicosis. Tiene una vida media de 5-8 días, contrario a las 13 horas del ¹²³I que lo hace idóneo para gammagrafías debido a la exposición breve.^{41,42}

Ejerce su actividad emitiendo rayos y partículas β que destruyen milímetros del parénquima tiroideo al incorporarse a moléculas de T_4 y T_3 y depositarse en los folículos, con nulo daño a tejidos vecinos.⁴²

Inhibidores iónicos: Son aniones monovalentes de tamaño similar al yoduro(perclorato $[ClO_4^-]$, el pertecnetato $[TcO_4^-]$ y el tiocianato $[SCN^-]$) que afectan la concentración de este último en la glándula. Bloquean la absorción de yoduro por la glándula mediante la inhibición competitiva del NIS. Su principal uso es en el hipertiroidismo inducido por o amiodarona. El perclorato (ClO_4^-) bloquea la entrada de yoduro en la tiroideas por inhibición competitiva del NIS, y se transporta a través del NIS glándula tiroideas. Los inhibidores del NIS son aditivos en la inhibición de la absorción de yodo.⁴²

Otras familias

Agentes bloqueadores de los adrenorreceptores: Los β bloqueadores no simpaticomiméticos como el metoprolol, el propranolol y el atenolol, no poseen actividad antitiroidea intrínseca, pero son útiles como complemento, para reducir los síntomas asociados a estimulación simpática. De ellos, el propranolol es el más utilizado, ya que reduce 20% los valores de T_3 al contrarrestar la conversión periférica de T_4 a T_3 .⁴²

Glucocorticoideos: Fármacos como la dexametasona pueden afectar la respuesta hipofisaria, inhibiendo la secreción de TSH, además reducen la formación de triyodotironina a partir de tiroxina.⁵⁰

El tratamiento de los trastornos tiroideos debe ser dirigido a las patologías específicas. (Ver tabla 6-4)

TABLA 6-4 TRATAMIENTO DE TRASTORNOS TIROIDEOS

HIPERTIROIDISMO	
Tirotoxicosis	Betabloqueadores. ^{9,34}
Enfermedad de Graves	Antitiroideos: metimazol, radioyodo o tiroidectomía. ^{9,34}
Bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico	Radioyodo o tiroidectomía. ^{9,34}
Tirotoxicosis inducida por amiodarona	Antitiroideos y glucocorticoideos. Valorar suspensión de amiodarona. ^{9,34}
Hipertiroidismo por exceso de I ⁻	Betabloqueadores y antitiroideos. ⁹
Hipertiroidismo por tumores	Quirúrgico. Preoperatorio: antitiroideos y betabloqueantes. ⁹
Tirotoxicosis transitorias	AINES y Betabloqueadores. Antibióticos. ⁹
Hipertiroidismo subclínico	Tratar según la causa, en >65años y TSH <0.1 mU/L.
Bocio multinodular no tóxico	Radioyodo y valorar cirugía. ^{9,43}
Tormenta tiroidea	Betabloqueantes o calcioantagonistas, antitiroideos, yoduro, corticoesteroides, paracetamol, mantas de enfriamiento, reanimación con líquidos, apoyo nutricional y respiratorio. ^{10,34,44}
HIPOTIROIDISMO	
Hipotiroidismo subclínico	Tratar cuando TSH >10 mU/L en pacientes <70 años, o casos contrarios, pero con sintomatología. ⁴⁶
Hipotiroidismo por fármacos	Levotiroxina
Coma Mixedematoso	Intubación, ventilación mecánica, líquidos IV, Levotiroxina L-T ⁴ .

Ideas clave

- » La Tiroides secreta dos hormonas importantes, la tiroxina (T_4) y la Triyodotironina (T_3), secreta además, calcitonina, una hormona importante para el metabolismo del calcio.
- » La secreción tiroidea está controlada por la Tirotropina (TSH), secretada en la Adenohipófisis y es regulada a través de eje HHT.
- » La síntesis y secreción de hormonas tiroideas sigue cinco pasos, el atrapamiento del yodo, la salida del yodo hacia el coloide por la pendrina, la oxidación del yodo y la organificación de la tiroglobulina en el coloide, la formación de monoyodotirosin y diyodotirosina, el acoplamiento de estas para formar T_4 y T_3 , y la liberación de estas a circulación.
- » Las funciones de las hormonas son: elevación del consumo de oxígeno, la tasa metabólica, producción de calor, efecto inotrópico y cronotrópico positivo, incremento de la motilidad gastrointestinal, del recambio óseo y proteíco, aumentan la velocidad muscular, intensifican la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, absorción de glucosa, síntesis y degradación de colesterol.
- » La Tirotoxicosis se define como el exceso de hormonas tiroideas, siendo sus principales causa el hipertiroidismo causado por la Enfermedad de Graves, Bocio Multinodular Tóxico y Adenoma Tóxico.

- » La tirotoxicosis puede aparecer por aumento de la síntesis hormonal, como sucede en la tirotoxicosis inducida por fármacos (amiodarona), cáncer tiroideo, y adenoma hipofisiario secretor de TSH.
- » La Enfermedad de Graves es autoinmunitaria, se relaciona con aumento de la inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI) y otros anticuerpos como anti-TPO y anti-TG.
- » La Enfermedad de Graves se caracteriza clínicamente por tirotoxicosis, bocio difuso y trastornos extratiroideos como oftalmopatía, dermatopatía y acropatía tiroidea.
- » La Tiroiditis de Hashimoto es la principal causa de hipotiroidismo en países con un índice de desarrollo humano alto, es de origen auto inmunitario, se acompaña de bocio y se caracteriza por la reducción de la función gradual tiroidea.
- » El diagnóstico de los trastornos tiroideos se realiza con pruebas de función tiroidea, anticuerpos antitiroideos, seguido por estudios de imagen y biopsia de ser necesario.
- » El tratamiento del hipertiroidismo se basa en administrar fármacos antitiroideos o reduciendo el tejido tiroideo con yodo radioactivo (I^{131}) o con tiroidectomía.
- » La levotiroxina (T_4) es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo. La dosis se ajusta en función de las concentraciones de TSH hasta obtener un valor eutiroideo.

Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Cuáles son los principales trastornos tiroideos?
2. ¿Cómo se regula la producción de hormonas tiroideas a nivel nervioso?
3. ¿Cuáles son las fases para la síntesis, almacenamiento y secreción de hormonas?
4. ¿Qué papel cumple el yodo en la producción de hormonas tiroideas?
5. ¿En qué consiste la autorregulación tiroidea?
6. ¿Cuál es la correlación entre el efecto Wolff-Chaikoff y el fenómeno de Jod-Basedow?
7. ¿Qué alteraciones se pueden presentar en el receptor de hormona tiroidea?
8. ¿Cuáles son las funciones de las hormonas tiroideas en cada órgano aparato o sistema?
9. ¿Cómo se define la tirotoxicosis?
10. ¿Cómo se define el hipertiroidismo?
11. ¿Cómo se clasifica la tirotoxicosis según la captación de radio-yodo?
12. ¿En qué consiste la fisiopatología de la Enfermedad de Graves?
13. ¿Cuáles son los tipos de tirotoxicosis?
14. ¿Cuál es la patogenia de la Tiroiditis de Hashimoto?
15. ¿Cómo se produce el coma mixedematoso?
16. ¿Cómo se define hipotiroidismo subclínico?
17. ¿Cuáles son las pruebas de función tiroidea y sus valores de referencia en cada trastorno?
18. ¿Qué preparados tiroideos existen?
19. ¿Cuáles son los fármacos antitiroideos y sus mecanismos?
20. ¿Porque se utilizan β bloqueadores y glucocorticoides en trastornos tiroideos?

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 33 años acude al médico debido a historia de 4 días de fiebre y dolor de cuello que se irradia a la mandíbula y los oídos. También ha notado hinchazón en la parte frontal de la garganta desde el inicio del dolor. Ella informa sentirse ansiosa y sudar profusamente durante los últimos 2 días. No tiene antecedentes de enfermedades graves y no toma medicamentos. Su temperatura es de 38,1 ° C (100,6 ° F), el pulso es de 95 latidos por minuto y la presión arterial es de 140/70 mm Hg. El examen muestra palmas húmedas y un temblor fino bilateral en reposo de las manos extendidas. El examen del cuello muestra una glándula tiroides sensible, firme y agrandada. Los estudios de suero muestran:

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS		
TSH	0.063 µ/mL	↓
T ₃	218 ng/dL	↑
T ₄	88 µg/dL	↑

1. ¿Cómo clasificaría el estado funcional de la tiroides de esta paciente? ¿Qué síntomas que presenta atribuiría a dicho estado funcional y como explicaría la fisiopatología de cada uno?

2. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica y qué estudios complementarios podría indicar para obtener un diagnóstico definitivo?

CASO CLÍNICO 2

Un hombre de 40 años acude al médico debido a una disminución de la excitación sexual y una disfunción eréctil que ha afectado su matrimonio durante el último año. También ha tenido fatiga y debilidad generalizada durante los últimos 9 meses. Ha notado que sus evacuaciones intestinales no han sido tan frecuentes como de costumbre. Tiene tos seca ocasional y dolor de espalda. No ha tenido fiebre, dolor de cabeza, ni cambios en la visión. Tiene aspecto fatigado. Mide 168 cm de alto y pesa 89 kg. Su temperatura es de 36,5 ° C (97,7 ° F), el pulso es de 50 latidos por minuto y la presión arterial es de 125/90 mm Hg. El examen físico muestra piel seca y abdomen distendido. El examen neurológico revela reflejos tendinosos profundos retardados. Los estudios de laboratorio muestran:

1. ¿Cómo clasificaría el estado funcional de la tiroides de esta paciente? Explique.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS		
TSH	0.024 µ/mL	↓
T ₃	18 ng/dL	↓
T ₄	1.8 µg/dL	↓

2. Con base en el estado funcional de la tiroides del paciente, ¿qué estructura anatómica es más probable que se encuentre alterada?

3. ¿Qué exámenes podrían ayudarle a confirmar su diagnóstico?

CLASIFIQUE EL ESTADO FUNCIONAL DE LA TIROIDES DE LOS SIGUIENTES PACIENTES

PACIENTE	EXÁMENES LABORATORIALES	ESTADO FUNCIONAL
Paciente 1	TSH↑, T ₄ ↓, T ₃ ↓	
Paciente 2	TSH↓, T ₄ a, T ₃ a	
Paciente 3	TSH↓, T ₄ ↓, T ₃ ↓	
Paciente 4	TSH↓, T ₄ ↑, T ₃ ↑	
Paciente 5	TSH↑, T ₄ ↑, T ₃ ↑	

REFERENCIAS

1. Drake, R. "Cabeza y cuello" Gray Anatomía para Estudiantes. Richard L. Drake, editor. 1a edición; 2005. Madrid España: Elsevier.
2. Agur A, Dalley A, Moore K. Fundamentos de anatomía con orientación clínica. 6th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
3. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J et al. Schwartz's principles of surgery. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015
4. Hammer G, McPhee S. Pathophysiology of disease. 8th ed. McGraw-Hill Education; 2019.
5. Ross M, Pawlina W. Histología: Texto Y Atlas. 7th ed. WoltersKluwer; 2016.
6. Kierszenbaum A, Tres L. Histología y biología celular. 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
7. Barrett, K. "Glándula Tiroides" Ganong Fisiología Médica. 24a edición; 2012. Ciudad del Distrito Central, México: McGraw-Hill.
8. Koeppen, B. "Glándula Tiroides" Berne y Levy Fisiología. Bruce M. Koeppen, editor. 6a edición; 2009. Barcelona, Es- paña: Elsevier.
9. Candil S, Apiñániz E, Segura S, Arrizabalaga J, Torres C, Díez J. Manual de Patología Tiroidea [Internet]. Madrid: Fundación Merck Salud; 2018
10. Gardner D, Shoback D. Greenspan endocrinología básica y clínica. 10th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2019.
11. Melmed S, Larsen P, Kronenberg H, Larsen P, Polonsky K, Polonsky K. Williams textbook of endocrinology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
12. Leung A, Braverman L. Consequences of excess iodine. Nature Reviews Endocrinology. 2013;10(3):136-142.
13. Burch H. Drug Effects on the Thyroid. New England Journal of Medicine. 2019;381(8):749-761.
14. Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
15. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2016. sep;32 (5):569-575.
16. García-García, C. Fisiología tiroidea. Med. Int. Méx. 2006. sep 32(5), 569-575
17. Brandan N, Llanos I, Horak F, Tannuri H, Rodríguez A. Hormonas Tiroideas [Internet]. 2014 [cited 24 March 2020]. Available from: <https://acortar.link/r7zKnb>
18. Pinés Corrales P, Ríos Blanco J, Alpañés Buesa M. ManualICTO de medicina y cirugía. 10th ed. Madrid: CTO; 2018.
19. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celli FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014; 24: 1670-1751.
20. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3660>
21. SPERLING M. Pediatric Endocrinology. 4th ed. Elsevier; 2014.
22. Pisarev M. Tiroides. Bases Fisiológicas [Internet]. 2005.
23. Gonzalez-Parra C. Manual para el Examen Nacional de Residencias Médicas. 5th ed. 2019.
24. Fetene D, Betts K, Alati R. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: a systematic review. European Journal of Endocrinology. 2017;177 (5):R261-R273.

25. Galindo J, Reyes E. Diagnóstico Diferencial de la Ansiedad y Enfermedad Tiroidea [Internet]. 2016 [cited 24 March 2020]. Available from: <http://www.bvs.hn/RHPP/pdf/2016/pdf/Vol10-2-2016.pdf>
26. Espiño I, Ramos-Ríos R, Maroño A. Locura mixe- dematosa. Hipotiroidismo que debuta como psicosis. Revista de Psi-quiatría y Salud Mental. 2010;3(3):111-112.
27. Barria G, Pitoia F, Niepomiszcze H. Tiroides: Sangre, Riñón y Medio Interno [Internet]. 2011 [cited 24 March 2020]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/237076062_Tiroides_Sangre_Rinon_y_Medio_Interno
28. Argente H, Alvarez M. Semiología médica. 2nd ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2013.
29. Jahn G, Navas P, Hapon M. Efectos de las hormonas tiroideas sobre la función ovárica [Internet]. 2010 [cited 24 March 2020]. Available from: http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/act_efectos_de_hormonas_tiorideas_n2.pdf
30. Mateo-Sáñez HA, Hernández-Arroyo L, Mateo-Madrigal DM. Hipotiroidismo e infertilidad femenina. Rev Mex Reprod 2012;5(1):3-6
31. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly G, Marcocci C et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. European Thyroid Journal. 2016;5(1):9-26.
32. Wai D, Ho S, Seah L. Severe Graves' Ophthalmopathy After Retrobulbar Anesthesia [Internet]. Medscape. 2003 [cited 24 March 2020]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/461817_3
33. Misra M, Singhal A. Thyroid Storm: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2020 [cited 24 March 2020]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/925147-overview>
34. Ross Douglas S., Burch Henry B., Cooper David S., Greenlee M. Carol, Laurberg Peter, Maia Ana Luiza, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016, 26(10): 1343-1421.
35. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2015; 4:149-163.
36. Abbas A, Aster J, Kumar V, Perkins J. Robbins basic pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
37. Domínguez-Borgúa A, Fonseca-Entzana MT, Trejo- Martínez MA. Coma mixe- dematosa. Med Int Méx 2015;31:223-228.
38. Rizzo L, Mana D, Bruno O, Wartofsky L. Coma Mixe- dematosa [Internet]. 2017 [cited 24 March 2020]. Available from: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/28825577.pdf>
39. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012;18: 988-1028.
40. Diana T, Olivo P, Kahaly G. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. Hormone and Metabolic Research. 2018;50(12):853-862.
41. Goodman L, Bunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, Gilman A, Gilman A et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2019.
42. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic & clinical pharmacology. 13th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
43. Donangelo I, Suh SY. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. Am Fam Physician. 2017 Jun 1; 95(11):710-716.
44. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsu- boi K et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocrine Journal. 2016;63(12):1025-1064.
45. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Danyan C, Gurnell M et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. Clinical Endocrinology 2016; 84: 799-808.
46. Bekkering G, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen A, Feller M, Moutzouri E et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ. 2019;12006.
47. Inaba H, De Groot L, Akamizu T. Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. Frontiers in Endocrinology. 2016;7.
48. Korevaar T, Medici M, Visser T, Peeters R. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(10):610-622.
49. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. European Thyroid Journal. 2013;2(4):215-228.
50. Sabatine M. Medicina de bolsillo. 6th ed. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona: Wolters Kluwer; 2017.

Trastornos suprarrenales

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Anna Carolina Velásquez Mejía, Diana Gissell Carías Velásquez, Angeles Denisse Robles Ochoa, Linda Celeste Padilla Triminio, Jose Andres Giron Galindo

Resumen

Las glándulas adrenales son órganos cuya principal función es secretar hormonas, que serán controladas por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, estas hormonas producidas son los andrógenos, mineralocorticoides y glucocorticoides. Existen diversos trastornos que pueden afectar las glándulas suprarrenales; uno de estos es la hiperplasia suprarrenal congénita, caracterizado por un aumento de hormona adrenocorticotropa (ACTH) con la consecuente virilización de los genitales en infantes; otro trastorno es la insuficiencia suprarrenal, donde la corteza es incapaz de secretar glucocorticoides y mineralocorticoides, ocasionando hipoglucemia, hipotensión, alteraciones electrolíticas y deseo por la sal. En el Síndrome de Cushing hay sobreproducción de hormonas esteroideas, generando características clínicas clásicas como ganancia de peso, hipertensión, hematomas y estrías purpúreas. Otras patologías que afecta las glándulas son el feocromocitoma, un tumor que suele originarse en la médula de una o ambas glándulas, y el síndrome de Conn, que se presenta por un adenoma productor de aldosterona.

Palabras clave:

Enfermedades de la corteza suprarrenal; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Describir la anatomía y fisiología de la glándula suprarrenal.
- Explicar el proceso de biosíntesis, metabolismo y acción de las diferentes hormonas suprarrenales.
- Identificar las diferentes patologías de la glándula adrenal asociadas con la producción excesiva o deficiente de las hormonas.
- Relacionar la semiología del Síndrome de Cushing y la Enfermedad de Addison con sus mecanismos fisiopatológicos.

CÓMO CITAR

Suazo Barahona, R. D., Ramírez Osorio, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Ramos Baca, G. H., Velásquez Mejía, A. C., Carías Velásquez, D. G., Robles Ochoa, A. D., Padilla Triminio, L. C., y Giron Galindo, J. A. (2024). Trastornos suprarrenales. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Soto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 141-159). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c300>

INTRODUCCIÓN

La glándula suprarrenal se encarga de la producción de hormonas esenciales para múltiples procesos metabólicos. Se han identificado diferentes trastornos por el exceso o déficit en la producción hormonal; estos afectan tanto a hombres como mujeres y pueden aparecer en la niñez o antes del nacimiento.

Los trastornos suprarrenales principales son la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing y otras menos frecuentes como la presencia de un feocromocitoma o el síndrome de Conn. Muchos factores se han asociado a estas patologías, desde alteraciones genéticas, procesos infecciosos o autoinmunes, hasta neoplasias y el uso irracional de corticosteroides exógenos.

La prevalencia de los trastornos suprarrenales puede subestimarse debido a pacientes no reconocidos con síntomas leves o atípicos; en estos las complicaciones cardiovasculares representan la causa de muerte más frecuente. Por tanto es necesario adquirir los conocimientos básicos para la identificación y manejo de estas patologías, con el fin de disminuir los casos no identificados, las complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente.

BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

Las glándulas adrenales son órganos pares localizados en el espacio retroperitoneal, entre la cara superomedial de los riñones y el diafragma, están rodeadas por tejido conectivo y fascia renal que las une a los pilares del diafragma.^{5,6} Anatómica y funcionalmente, la glándula se divide en una corteza y una médula. (Ver figura 7-1)

La corteza es la porción secretora de esteroides, está rodeada por una cápsula y se diferencia en tres zonas:

- La zona glomerular constituye el 15% del volumen cortical y sus células se encargan de secretar mineralocorticoides, principalmente aldosterona.
- La zona medial o fasciculada representa alrededor del 80% del volumen; secreta glucocorticoides, en especial el cortisol, que regulan el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos.

- La zona reticular es la más interna y se encarga de secretar los andrógenos suprarrenales.

La médula suprarrenal tiene un volumen del 15% de toda la glándula, produce y secreta las catecolaminas (dopamina, norepinefrina (NA) y epinefrina).^{6,7}

Biosíntesis, Metabolismo y Acción de Hormonas Esteroides

La estructura básica de los esteroides consta de colesterol y acetato. Cada zona de la corteza suprarrenal se encarga de la síntesis de una hormona específica, estas se secretan en estado libre y se unen a proteínas del plasma para su transporte (Ver figura 7-2).

El cortisol se une en mayor medida a la globulina de unión a los corticosteroides y en menor grado a la albúmina; a esta última, también se le unen la aldosterona y los andrógenos. Las hormonas unidas a proteínas pueden prolongar su acción al retrasar su eliminación; a nivel hepático se metabolizan para volverse hidrosolubles y así ser eliminadas en la orina o la bilis.^{11,12}

Hormonas mineralocorticoides

Los mineralocorticoides se sintetizan en la zona glomerular de la corteza, los más importantes son la aldosterona y la desoxicorticosterona (DOC). El colesterol puede seguir un camino precoz al ser captado por la mitocondria y así generar la pregnenolona, o puede seguir un camino largo por acción de una isoenzima y producir progesterona, esta se hidroxila por la 17aa-hidroxilasa para generar la pregnenolona, también puede actuar la 21-hidroxilasa, para producir DOC y 11-desoxicortisol. La DOC se convierte en corticosterona por la 11 β -hidroxilasa o la CYP11B2 (aldosterona sintetasa) en la zona fascicular.^{14,16}

La aldosterona tiene dos mecanismos fundamentales:

- Estimula receptores de mineralocorticoides de las células principales en el túbulo distal de la nefrona, incrementando la reabsorción sodio y agua hacia el torrente sanguíneo y la secreción de potasio por la orina.
- Estimula la secreción de H⁺ en el túbulo colector renal, regula los niveles plasmáticos de bicarbonato (HCO₃⁻) y el equilibrio ácido base.

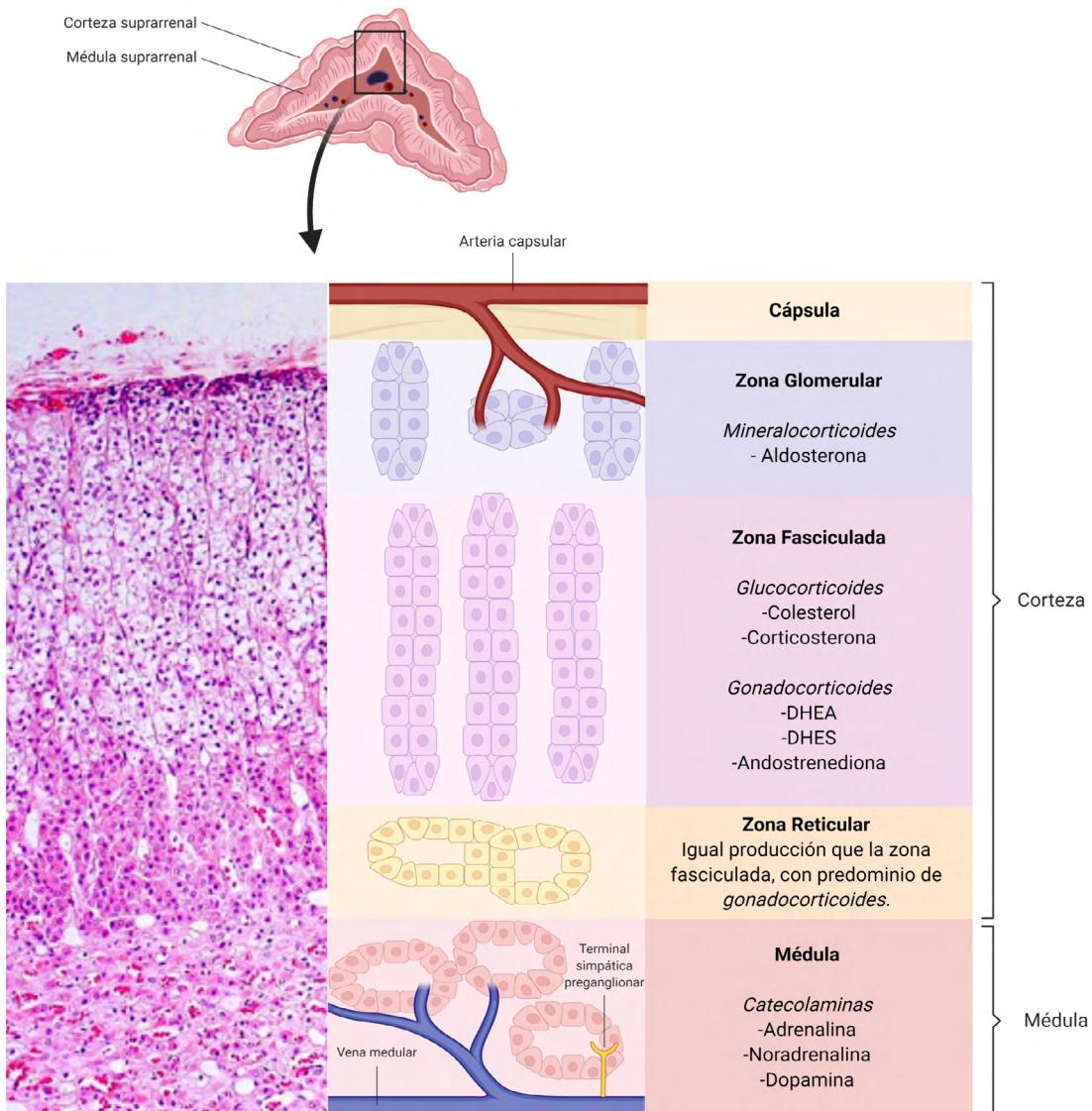


Figura 7-1 Estructura de la Glándula Suprarrenal.

En los adultos, la corteza suprarrenal tiene tres zonas: la zona glomerular, la zona fascicular y la zona reticular, que producen mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos suprarrenales, respectivamente. Imagen por Luis Jose Ramirez Editada de: Pawlina, W., & Ross, M. H. (2020a). Ross. Histología: texto y atlas: Correlación Con Biología Molecular Y Celular. LWW.

Hormonas glucocorticoides

El cortisol regula su propia producción por un mecanismo de retroalimentación negativa, alcanza el hipotálamo e hipófisis, donde fomenta la secreción de CRH y ACTH. Por otra parte, su secreción presenta variaciones, con una máxima producción por las mañanas.¹⁷

Las acciones biológicas del cortisol son múltiples:

- Estimula la síntesis de glucosa en el hígado.
- Promueve la degradación de las proteínas y moviliza los ácidos grasos.
- Regulación de la conducta.
- Reduce la permeabilidad capilar.
- Estabiliza las membranas lisosómicas.
- Bloquea la liberación de mediadores inflamatorios.
- Suprime la respuesta humoral y celular.
- Inhibe la síntesis de prostaglandinas.
- Suprime la actividad de los fibroblastos.^{8,18}

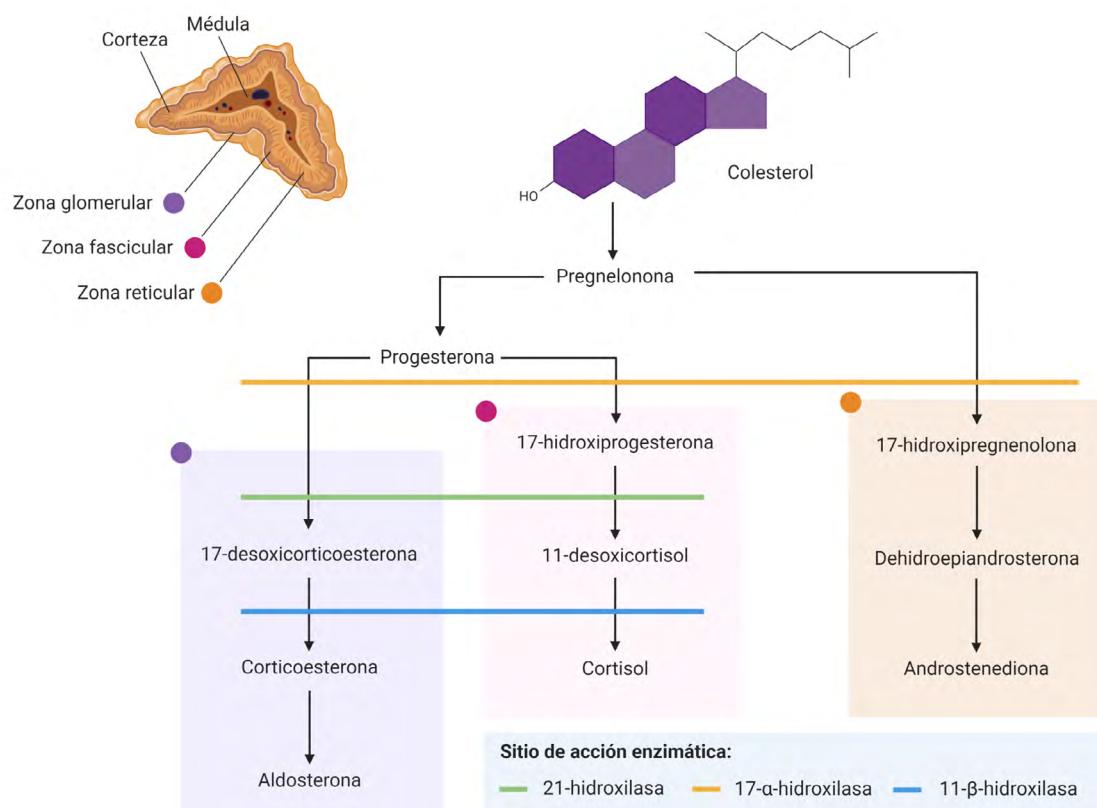


Figura 7-2 Síntesis y metabolismo de las hormonas esteroideas.

Vías predominantes para la biosíntesis de la corteza suprarrenal. Las enzimas críticas para el proceso de biosíntesis se encuentran la 11 $\beta\beta$ -hidroxilasa y la 21-hidroxilasa. Una insuficiencia de estas enzimas bloquea la síntesis de las hormonas que dependen de ellas y las desvía a vías alternativas. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Norris, T. L. (2019). Porth. Fisiopatología: Alteraciones de la Salud. Conceptos Básicos. LWW.

Hormonas andrógenos

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) se sintetizan en la zona reticular y fascicular de la corteza. Estas hormonas ejercen poco efecto sobre la función sexual normal, sin embargo, contribuyen al crecimiento juvenil del vello corporal, en particular el vello púbico y axilar en la mujer.

También desempeñan funciones en la reserva hormonal esteroidea en el embarazo y la unidad fetoplacentaria.

¡SABIAS QUE..

La DHEAS representa un marcador de envejecimiento, puesto que disminuye del 10% al 20% a los 80 años debido a la andropausia.

Hormonas catecolaminas

Son sintetizadas a partir de la tirosina. La tirosina entra a las células cromafines y experimenta la primera hidroxilación, con la descarboxilación

genera dopamina, la segunda hidroxilación produce norepinefrina y la metilación de esta da como producto la adrenalina. El estímulo para la liberación de catecolaminas es la acetilcolina.

Las catecolaminas ejercen su efecto dependiendo la respuesta intracelular a la que esté acoplada la proteína G. Los receptores α generan contracción del músculo liso vascular, del árbol bronquial y de la pared uterina.

Los receptores β , tienen efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el corazón, aumenta la secreción de renina y la lipólisis. El receptor β_2 produce la relajación del bronquio, del músculo liso uterino, y estimula la glucogenólisis.

El receptor β_3 regula el gasto de energía y es el principal receptor involucrado en la lipólisis. La actividad en receptores DA₁ produce vasodilatación. Si los receptores DA₂ se estimulan, inhiben la liberación de NA, la transmisión ganglionar, y la liberación de prolactina.⁵⁶

Regulación de la Secrección Hormonal

Secrección de glucocorticoides y andrógenos: Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal (HHS)

El eje HHS regula los niveles circulantes de hormonas esteroideas, es el regulador de la homeostasis y la respuesta adaptativa, se activa debido a la exposición de situaciones estresantes, prepara el cuerpo para hacer frente y recuperarse de las mismas.⁸ (Ver figura 7-3)

El principal activador del eje es la hormona liberadora de corticotropina (CRH), sintetizada y secretada por las células neuroendocrinas en el núcleo paraventricular hipotalámico, es liberada en los vasos porta de la eminencia mediana para llegar a la hipófisis anterior, donde se une al receptor 1 de CRH (CRH-RH1) en las células corticotropas. Esta unión estimula la expresión de genes de proopiomelanocortina (POMC) en las células corticotropas. La prehormona proopiomelanocortina es procesada a hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y β -lipotropina.³⁷ (Ver figura 7-5).

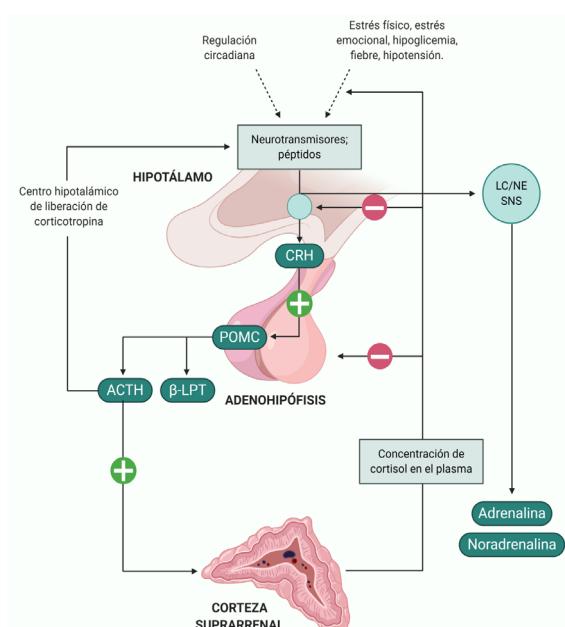
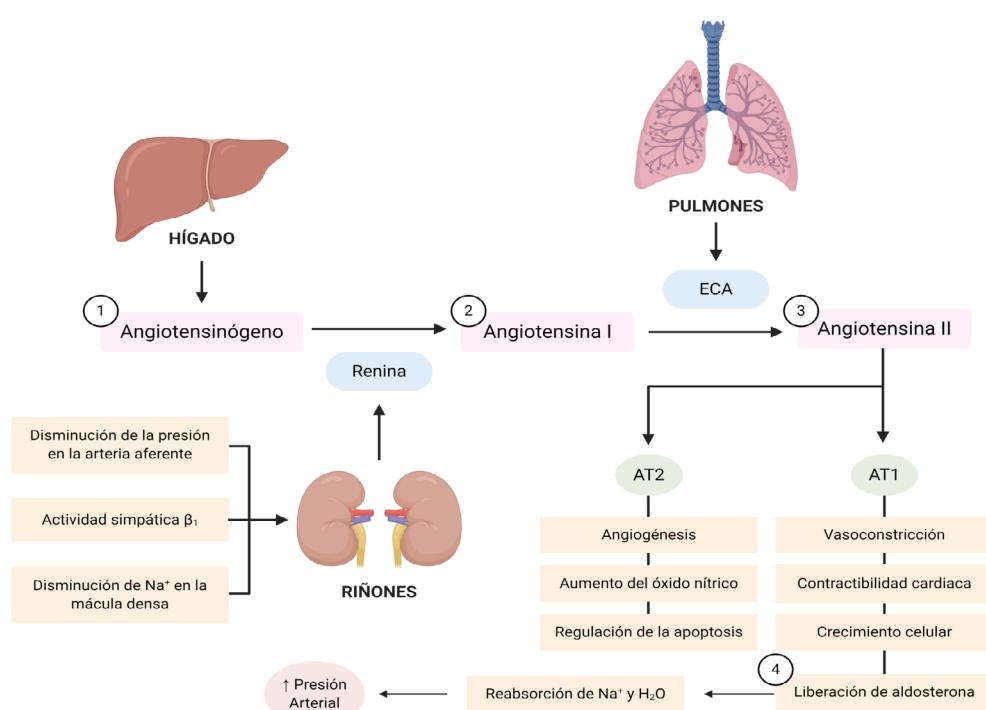


Figura 7-3 Regulación de las hormonas esteroideas por el Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal.

En personas sanas, la corticoterina (CRH) estimula la liberación de hormona liberadora de corticotropina (ACTH), que a su vez estimula la liberación de cortisol, que por efecto de retroalimentación negativa inhibe la liberación de CRH y ACTH, por tanto, hay una relación inversa entre las concentraciones de cortisol y CRH con ACTH. Cuando hay liberación ectópica de ACTH se vierten grandes cantidades de la misma favoreciendo el hipercortisolismo; lo mismo sucede cuando hay enfermedad de Cushing. En las formas de SC independientes de la ACTH, el tumor suprarrenal libera de forma autónoma cantidades excesivas de cortisol. En todas las formas de síndrome de Cushing, los efectos de la retroalimentación negativa producida por el exceso de cortisol inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que los niveles circulantes de ACTH reflejan la producción de cortisol por el tumor subyacente o independiente. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Jameson, L. J. . (2018c). Harrison Principios de medicina interna: Volumen 2.

Figura 7-4 Regulación hormonal del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

El SRAA comienza con la secreción de renina. La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, esta es convertida en angiotensina II por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). Dentro de los principales efectos de la angiotensina II destaca la estimulación de la secreción de aldosterona por la zona glomerular. Imagen adaptada en Biorender por Jose Ramírez.



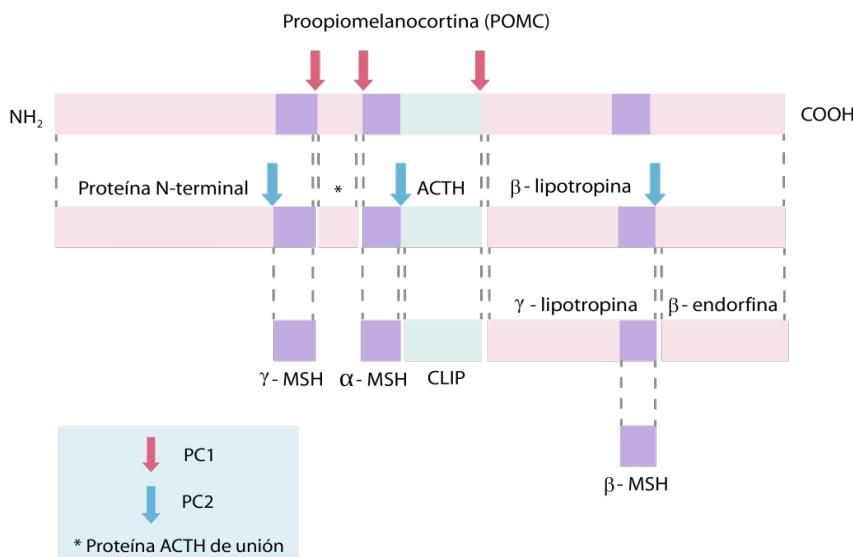


Figura 7-5 Procesamiento de la POMC.

La ACTH y la α -MSH derivan de la POMC por acción de la prohormona convertasa 1 y 2 (PC1 y PC2). Las células corticotropas ex-presan PC1, generando ACTH y β -lipoproteína; el hipotálamo expresa PC2 por lo que forma $MSH\alpha, \beta\gamma\gamma\beta$ -endorfina. Imagen por Jose Ramírez.

La ACTH se transporta hacia la corteza suprarrenal para estimular la síntesis y secreción de cortisol y otras hormonas. Los glucocorticoides interactúan con el hipotálamo e hipófisis para inhibir la producción de CRH y ACTH en un ciclo de retroalimentación negativa.^{8,9}

Secrección de mineralocorticoides: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

La secreción de aldosterona se relaciona con el incremento de K^+ en el espacio extracelular, aumento de angiotensina II, disminución de las concentraciones de Na^+ y secreción de ACTH. Los primeros dos factores son los principales reguladores, a través del SRAA.

El aparato yuxtaglomerular a nivel renal produce renina, como respuesta al descenso de la presión arterial, bajos niveles de Na^+ o actividad β_1 adrenérgica.

La angiotensina II se une a receptor de angiotensina 1 (AT1) en las células de la zona glomerular y la mayor parte de las células de músculo liso vascular (de ahí su potente efecto vasoconstrictor). Además, la angiotensina II incrementa los valores de la Proteína Reguladora en Agudo de la Esteroidogénesis (StAR) y la aldosterona sintasa. (Ver figura 7-5)

TRASTORNOS POR DEFICIT DE HORMONAS

Hiperplasia Suprarrenal Congénita

También llamado síndrome adrenogenital, es un trastorno congénito de herencia autosómico recesivo, con insuficiencia de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol. El déficit de hormonas esteroideas, provoca un incremento en la producción de ACTH y un exceso de andrógenos.¹²

La sobreproducción de andrógenos lleva a la virilización de los genitales externos femeninos, mientras que los masculinos se presentan normales. Este síndrome se puede pasar desapercibido en la infancia, a menos que se presente aumento de los genitales o una crisis suprarrenal.¹⁹

Clasificación:

- La HSC puede presentarse en diversas formas según la mutación:
- Una mutación grave da como resultado un déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides que se conoce como HSC clásica, se presenta en neonatos con una baja incidencia.
- Las mutaciones menos graves solamente afectan la producción de glucocorticoides y son conocidas como HSC virilizante simple, esta se presenta en neonatos o en la infancia.²⁰

Las mutaciones leves que se presentan en la adolescencia o la adultez se conocen como HSC no clásica, en esta la producción de glucocorticoides está conservada sin embargo se presentan síntomas en la infancia, como pubarquia prematura, acné, alteración del crecimiento, la edad ósea, talla y poca hipertrofia del clítoris.²¹

¿SABÍAS QUE..

La HSC en la adolescencia de la mujer puede presentarse como irregularidades menstruales, ovario poliquístico o infertilidad; sin embargo los hombres generalmente son asintomáticos, pero pueden presentar oligospermia e infertilidad.

Tratamiento

Este se basa en el reemplazo hormonal de glucocorticoides. La finalidad es frenar la sobreproducción de ACTH y el estímulo a nivel adrenal. Se pueden administrar antihipertensivos junto a diuréticos ahorradores de potasio.²²

Enfermedad de Addison

La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison se debe a destrucción autoinmunitaria de todas las capas de la corteza suprarrenal. La IS secundaria se origina debido al tratamiento prolongado con glucocorticoides exógenos que suprimen el eje HHS, HHS, si la supresión es prolongada puede llevar a atrofia de la glándula.^{23,24, 25}

TABLA 7-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

- Adrenitis autoinmune
- Adrenitis tuberculosa
- Infecciones: meningococo, histoplasmosis, SIDA
- Neoplasias
- Enfermedad por depósitos: amiloidosis
- Yatrógenas
- Congénitas: adrenoleucodistrofia

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA

- Supresión farmacológica tras altas dosis de corticoides
- Otras: infarto o hemorragia hipofisiaria, granulomas, hipofisectomía

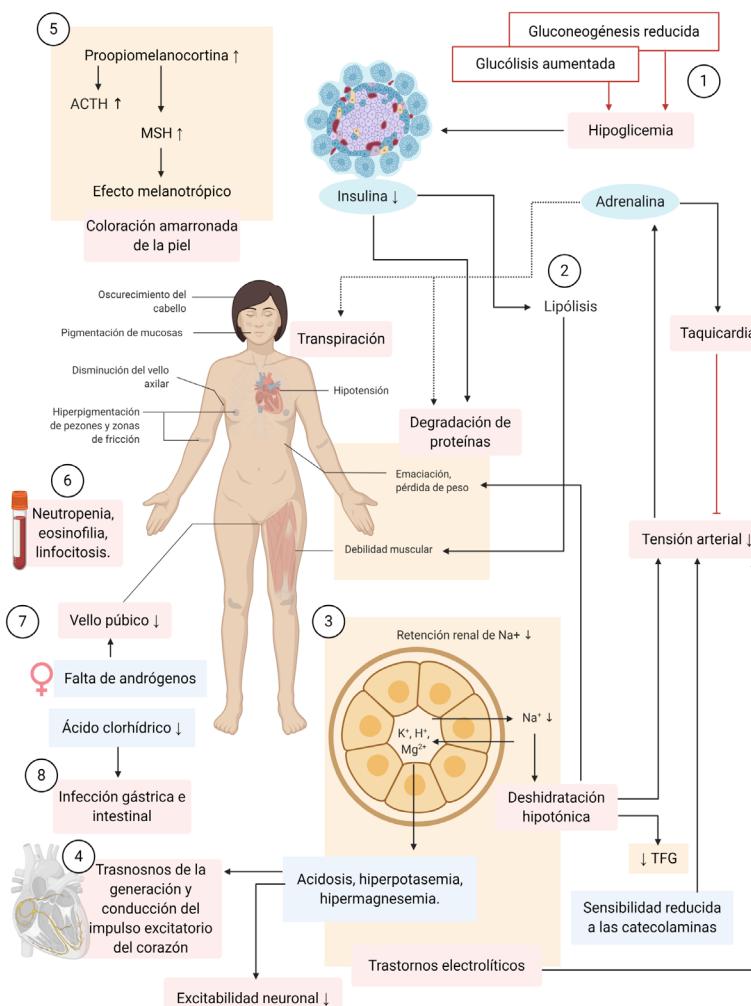


Figura 7-6 Fisiopatología de la Insuficiencia Suprarrenal.

Debido a la deficiencia de mineralocorticoides hay pérdida de sodio por ende hipotensión arterial y retención de potasio dando lugar a trastornos en la conducción cardíaca; así mismo, la deficiencia de cortisol favorece la hipoglucemias. En el eje HHS hay aumento en la concentración de ACTH. Imagen por: Luis Jose Ramirez. Editada por: Silbernagl, S. (2010). Fisiopatología: texto y atlas.

Mecanismos fisiopatológicos

En las siguientes secciones se describen las alteraciones en la insuficiencia suprarrenal primaria. (Ver figura 7-6)

Deficiencia de mineralocorticoides

La falta de secreción de aldosterona reduce mucho la reabsorción de sodio por el túbulo renal y en consecuencia, permite la pérdida de grandes cantidades de agua y de iones sodio y cloruro por la orina. El resultado neto es un descenso llamativo del volumen extracelular. Además, aparece hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis leve por ausencia de secreción de los iones potasio e hidrógeno que normalmente se intercambian por el sodio que se reabsorbe.

Como el líquido extracelular se reduce, el volumen plasmático disminuye y la concentración de eritrocitos aumenta; el gasto cardíaco y la presión arterial también se reducen; en ausencia de tratamiento, el paciente fallece por shock hipovolémico entre 4 días y 2 semanas después del cese completo de la secreción de mineralocorticoides.

Deficiencia de glucocorticoides

El paciente con enfermedad de Addison no puede mantener la glucemia normal entre las comidas, la falta de secreción de cortisol imposibilita sintetizar cantidades importantes de glucosa a través de la gluconeogénesis.

La ausencia de cortisol reduce la movilización de las proteínas y las grasas de los tejidos, por lo que se deprimen otras funciones metabólicas. Este es uno de los efectos más perjudiciales de la deficiencia de glucocorticoides.

La falta de secreción adecuada de glucocorticoides también aumenta la sensibilidad de los enfermos de Addison a los efectos nocivos de los distintos tipos de estrés; de hecho, una infección respiratoria leve puede causar la muerte.

Cuando disminuye la secreción de cortisol, se reduce también el mecanismo normal de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo

y la adenohipófisis, con lo que una enorme liberación de ACTH y de MSH. Estas cantidades elevadas de ACTH son responsables de casi todo el efecto pigmentario, porque estimulan la formación de melanina por los melanocitos de la misma manera que la MSH.

Déficit de andrógenos

Debido a la deficiencia de andrógenos hay pérdida del vello axilar y púbico en las mujeres, no así en los varones porque los testículos suplen la demanda.^{11,28}

TABLA 7-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON¹¹

POR DEFICIT DE MINERALOCORTICOIDES

Hipotensión ortostática, síntoma, taquicardia, palpitaciones, vértigo y avidez por la sal, taquicardia.

POR DEFICIT DE GLUCOCORTICOIDES

Síntomas físicos: fatiga, pérdida de peso, anorexia, mialgias, dolor articular, fiebre, anemia normocrómica, linfocitosis y eosinofilia, hipoglucemia, náuseas sin vómitos, hipo, diarrea. Síntomas psíquicos: fatiga mental, irritabilidad, inquietud, insomnio, trastornos depresivos, e incluso a veces bipolares.

DÉFICIT DE ANDRÓGENOS

Pérdida del vello axilar y pubiano y la caída del cabello, la oligomenorrea y la inhibición de la libido en ambos sexos.

POR EXCESO DE ACTH

Hiperpigmentación mucocutánea, caracterizada por bronzeado extenso de las prominencias óseas, la piel, cicatrices y superficies extensoras.¹¹

OTRAS POCO FRECUENTES

Paraplejía espástica, la parálisis simétrica ascendente, las calcificaciones del cartílago auricular y el signo de Rogoff.

Anamnesis y examen físico

Las manifestaciones clínicas aparecen cuando se ha destruido el 90% de la glándula y se relacionan con deficiencia de mineralocorticoides, glucocorticoides y el aumento de la ACTH.¹² (Ver tabla 7-2)

En la IS secundaria solo hay manifestaciones propias de la deficiencia de glucocorticoides, ya que la secreción de mineralocorticoides está bajo el control del SRAA.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico de IS incluye tres procesos; confirmar la existencia de insuficiencia aguda, localizar el defecto en el eje HHS e identificar la etiología.³⁰

La valoración de IS primaria se realiza mediante:

Prueba de cortisol plasmático basal: se procede a la medición entre las 08:00 y las 09:00 horas en 2 días diferentes, ya que puede estar disminuida a causa del ritmo diurno fisiológico; si el resultado del cortisol es < 3.5 g/dL, se procede al diagnóstico, pero si es >18 g/dL se descarta la insuficiencia suprarrenal.

Prueba de estimulación con 250 mg de ACTH: se realiza al encontrar valores intermedios de cortisol plasmático basal, se considera normal cuando a los 30-60 minutos se eleva el cortisol por encima de 18/dL; es la más sensible.^{11,23}

Para el diagnóstico de la IS secundaria, se realiza la prueba de cortisol plasmático basal, con igual interpretación que en la IS primaria. Se puede utilizar:

Prueba de hipoglucemia insulínica: se administra insulina para conseguir una glucemia de 35 mg/dL o menos, de forma que se estimule la liberación de ACTH y se promueva el aumento del cortisol, si este es >20g/dL se descarta la IS secundaria; la prueba está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, epilepsia o enfermedad cerebrovascular.¹¹

¡RECUERDA!

El uso de corticoides en dosis suprafisiológicas o de forma prolongada, pueden desarrollar insuficiencia al retirarse de manera inadecuada, el tratamiento debe hacerse de manera gradual.

TABLA 7-3 PREPARADOS COSTICOIDES TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

GLUCOCORTICOIDES					
FÁRMACO	DURACIÓN	P. ANTIF.	P.R. NA+	R. ADVERSAS	CONTRAINDICACIONES
ACCION CORTA					
Hidrocortisona (cortisol)	8–12 h	1	1		
Cortisona	8–12 h	0.8	0.8		
ACCION MEDIA					
Prednisona	12–36 h	4	0.3		
Prednisolona	12–36 h	5	0.3		
ACCION PROLONGADA					
Betametasona	36–72 h	25–40	0		
Dexametasona	36–72 h	30	0		
MINERALOCORTICOIDES					
Fludrocortisona	8–12 h	10	250		

*P.ANTF: potencia antinflamatoria; P.R.NA+: potencia en retención de Na⁺

Tratamiento de la Insuficiencia Suprarrenal

El tratamiento consiste en restitución hormonal, intentando alcanzar una calidad de vida adecuada y evitando los efectos adversos (Ver tabla 7-3).

La IS primaria requiere tratamiento con sustitución

de glucocorticoides y mineralocorticoides. Los pacientes con IS secundaria son tratados con el mismo esquema de glucocorticoides que la IS primaria, sin embargo no requieren mineralocorticoides.¹¹

TRASTORNOS POR EXCESO DE GLUCOCORTICOIDEOS

Síndrome de Cushing

Se agrupan bajo el nombre de síndrome de Cushing (SC) a aquellas patologías que cursan con manifestaciones de hipercortisolismo. Es una enfermedad poco frecuente. La edad promedio al momento del diagnóstico es la cuarta década de la vida.

¡RECUERDA!

La enfermedad de Cushing es una forma de síndrome de Cushing en donde la causa es un adenoma hipofisiario que produce un exceso de ACTH.

La enfermedad de Cushing (SC hipofisiario) es más frecuente en mujeres, a diferencia del síndrome de Cushing ectópico (síndrome de secreción ectópica de ACTH), donde ocurre lo contrario.^{35,36,37} Sólo 10% de los pacientes tienen un SC suprarrenal y la causa más común de SC exógeno por el uso médico de glucocorticoides.³⁵

Etiología

La etiología del SC se divide de la siguiente manera: (Ver tabla 7-4)

TABLA 7-4 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME DE CUSHING	
SC ENDÓGENO-PRIMARIO	
DEPENDIENTES DE ACTH	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor hipofisiario
INDEPENDIENTES DE ACTH	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores suprarrenales autónomos • Hiperplasia macronodular hipofisiaria • Hiperplasia micronodular hipofisiaria
SC EXÓGENO-SECUNDARIO	<ul style="list-style-type: none"> • Administración de fármacos glucocorticoides
SC: síndrome de Cushing, ACTH: hormona adrenocorticotropa	

SC endógeno

Dependiente de ACTH: se caracterizan por una producción excesiva de ACTH, puede ser a partir de un adenoma corticotropo al que se denomina SC hipofisiario o EC, o debido a una fuente tumoral ectópica productora de ACTH o CRH, en ese caso se denomina SC ectópico.³⁸

Independiente de ACTH: incluyen la enfermedad unilateral de la glándula, como el adenoma y carcinoma; enfermedad bilateral como la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD), el síndrome de McCune-Albright y la enfermedad suprarrenal macronodular.³⁸ (Ver figura 7- 7)

¡SABÍAS QUE..

Los tumores del pulmón son la fuente más probable de secreción ectópica de ACTH, siendo el cáncer de pulmón de células pequeñas y los tumores carcinoides bronquiales responsables de aproximadamente el 50% de los casos. Otras causas incluyen: tumores neuroendocrinos como los carcinoides del timo, los pancreáticos, gastrointestinales, el carcinoma medular de tiroides y la feocromocitoma.³⁹

SC exógeno o iatrogénico

Es más frecuente que el SC endógeno y resulta de la administración de dosis supra fisiológicas de glucocorticoides, utilizados para tratar desórdenes inflamatorios, autoinmunes y neoplásicos.³⁹

El pseudo-Cushing

Es una condición supra fisiológica del eje HHS ocasionada por alcoholismo crónico, diabetes no controlada y estados de estrés físico excesivo.

Mecanismos Fisiopatológicos

Bajo condiciones normales, la circulación de cortisol provee un control fisiológico del eje HHS por medio de una realimentación negativa, provocando una secreción de CRH disminuida a nivel hipotalámico y una secreción disminuida de ACTH a nivel hipofisiario.^{37,39} (Ver figura 7-8)

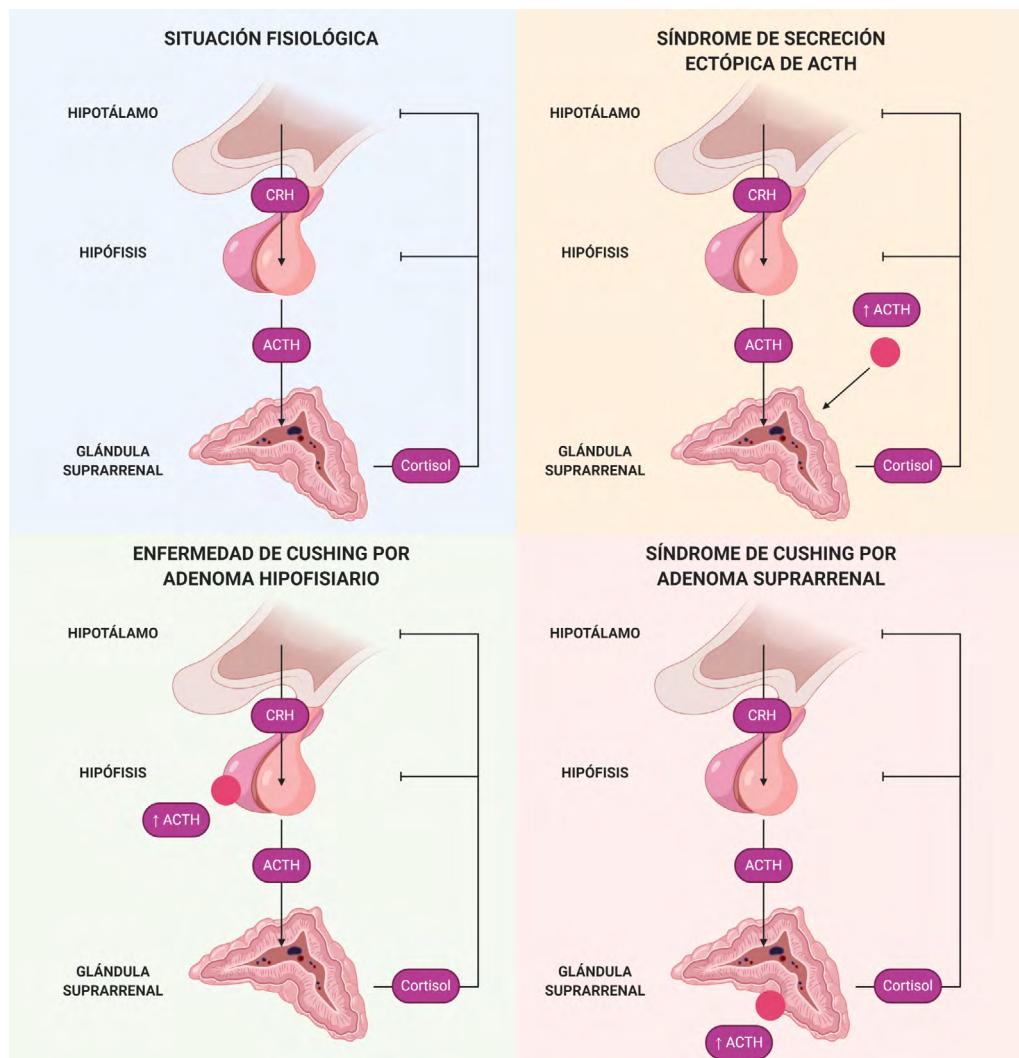


Figura 7-7 Etiologías del Síndrome de Cushing en relación al Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.

Se identifican los procesos fisiopatológicos que generan cada variante del Síndrome de Cushing relacionados con el cambio de la secreción hormonal. (A) Relación fisiológica Eje HHS, (B) Enfermedad de Cushing o SC hipofisiario, (C) Síndrome de Cushing ectópico, (D) Síndrome de Cushing suprarrenal. ACTH: hormona adrenocorticotropa, CRH: hormona liberadora de corticotropina. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Gardner, D., & Shoback, D. (2011). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition. McGraw-Hill.

En el síndrome de Cushing, el hipercortisolismo no controlado se debe a uno o varios de los siguientes mecanismos:

- Aumento en la producción de ACTH.
- Aumento en la producción de cortisol por la glándula.
- Administración exógena de glucocorticoides.

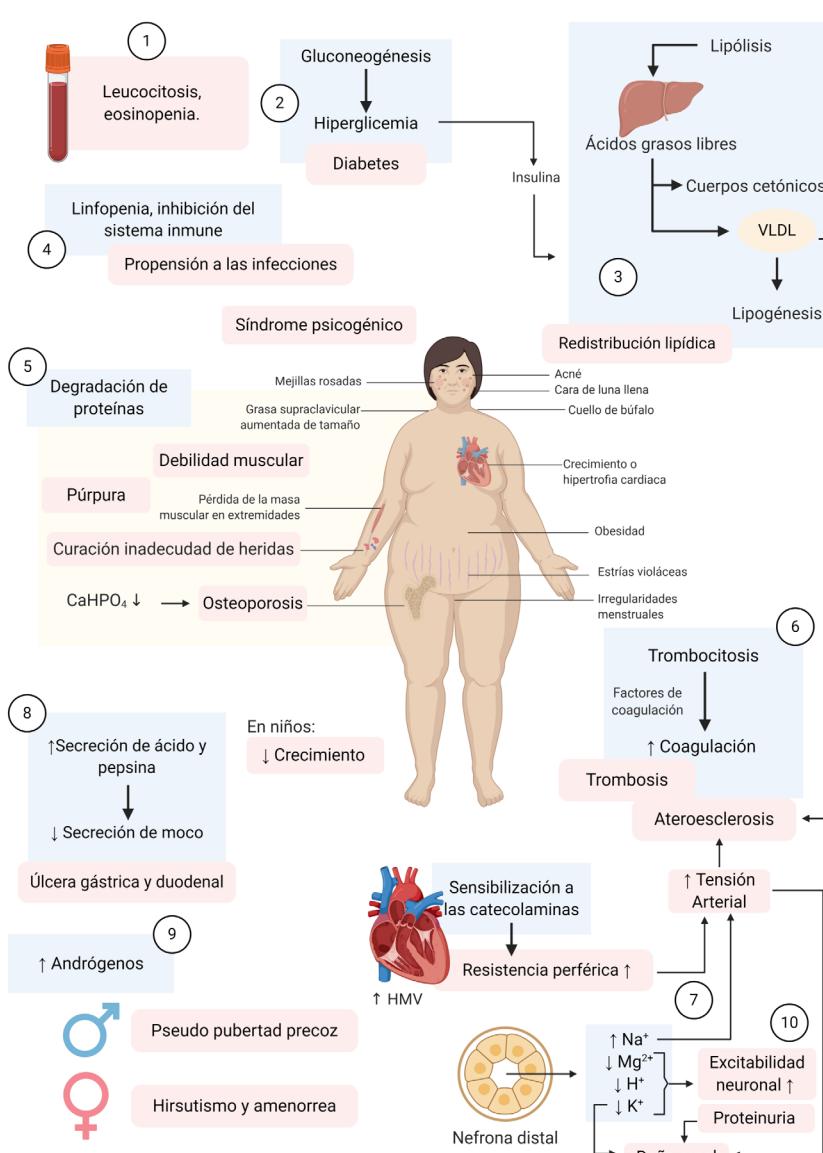
Las manifestaciones encontradas responden a los siguientes mecanismos:

- Los glucocorticoides ejercen un catabolismo proteico, las proteínas tisulares, a excepción de las hepáticas, presentan una notable disminución, mientras que las plasmáticas no muestran variación. La pérdida de las proteínas musculares explica la debilidad intensa.

- La disminución de la síntesis proteica en tejidos linfáticos justifica la supresión del sistema inmunitario y la tendencia a infecciones.
- Las estrías violáceas son resultado de la pérdida de las fibras de colágeno.
- La falta de depósito de proteínas en los huesos conlleva a la osteoporosis y fragilidad ósea.⁵²
- El cortisol pertenece a las llamadas hormonas diabetogénicas, produce un aumento de la gluconeogénesis y reduce la utilización de glucosa, lo que se traduce en hiperglucemia de hasta 200 mg/dL.
- En el síndrome de Cushing, la grasa de la zona inferior del cuerpo se moviliza a la área torácica y abdominal superior. Lo anterior confiere un aspecto similar al de un búfalo.⁵²
- Los esteroides favorecen un edema facial. La

actividad androgénica de algunas hormonas genera acné e hirsutismo. La cara se describe como "luna llena".⁵²

- Las dislipidemias son una comorbilidad común que ocurre en la mitad de los pacientes diagnosticados con SC, debido a una predisposición a la ganancia de peso y obesidad. Esto se explica por medio de 2 mecanismos:
 - Estimulación de la adipogénesis:** mediante la activación transcripcional del gen de diferenciación de adipocitos, como de la lipoproteína lipasa, el glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa y la leptina.
 - Reducción de la CRH:** que normalmente tiene efectos anorexigénicos.
- Las irregularidades menstruales, pérdida de la libido e hipogonadismo, se deben a una inhibición directa del cortisol en la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y secreción de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), estas irregularidades son reversibles al corregir el hipercortisolismo.³⁸
- Los cambios en la piel como pléthora y la aparición de hematomas con facilidad son debidos al hipercortisolismo, la hiperpigmentación se debe a una estimulación excesiva a los receptores de POMC, este signo es altamente indicativo a SC dependiente de ACTH.



¿SABÍAS QUE..

El Síndrome de Cushing Subclínico (SCS), visto en algunos casos de incidentalomas adrenales, es el resultado de la alteración del eje HHS sin signos o síntomas evidentes de hipercortisolismo, se presenta con la evidencia bioquímica de exceso de cortisol, sin las anormalidades fenotípicas clásicas.⁴⁰

Figura 7-8 Fisiopatología del exceso de hormonas corticosuprarrenales.

Las alteraciones se deben al exceso de cortisol que al suprimir el sistema inmunológico predispone a infecciones, este efecto resulta beneficioso en caso trasplante de órganos. Así mismo su efecto sobre las proteínas favorece la osteoporosis y la aparición de estrías. Es especialmente importante su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada por: Silbernagl, S. (2010). Fisiopatología: texto y atlas.

TABLA 7-4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS SÍNDROME DE CUSHING	
ESPECÍFICAS	
	Hematomas con facilidad, fragilidad de la piel, plétora facial, miopatía proximal y estrías purpúreas. ³⁸
SIGNS CARACTERÍSTICOS	
	Ganancia de peso, obesidad, hipertensión, hirsutismo, equimosis, letargo, trastornos mentales, irregularidades menstruales y disminución de la libido.
CARACTERÍSTICAS POCO FRECUENTES	
	Cefalea, dolor lumbar y abdominal, edema, acné, infecciones recurrentes, calvicie femenina, joroba de búfalo, diabetes franca, hipercalciuria, litiasis renal, anomalías electrocardiográficas sugestivas de hipertrofia cardíaca, osteopenia y enfermedad cardiovascular por aterosclerosis acelerada ⁴⁰ .
PSIQUIÁTRICAS ^a	
	Depresión, paranoia, labilidad emocional, ansiedad, ataques de pánico, ideación suicida y psicosis ^{42,43} .
CARDIOVASCULARES ^b	
	Hipertensión arterial, aterosclerosis e hipercoagulabilidad (trombosis venosa profunda). ³⁶

^aEn un 50% de los pacientes.

^bLas complicaciones cardio-vasculares representan la causa de muerte más frecuente. El pronóstico empeora cuando hay factores de riesgo cardiovascular.

- En el 75% de los casos es la hipertensión arterial, se debe a ligeras acciones mineralocorticoides del cortisol, a un aumento del gasto cardíaco, la activación del SRAA y el incremento de la producción hepática de angiotensinógeno.^{36, 52}

Anamnesis y Examen Físico

Las manifestaciones clínicas se describen en la tabla 7-4.

Diagnóstico

El diagnóstico típico se realiza mediante pruebas analíticas de cortisol en sangre y orina. La determinación de la etiología se lleva a cabo a través de la valoración de los niveles de ACTH, la prueba de supresión de cortisol con dexametasona, la prueba de CRH y estudios de imagen.⁴³

Tratamiento del Síndrome de Cushing

En casos en los que lo amerite (tumores), el tratamiento de elección en el SC es la cirugía. Si el paciente no es operable, se pueden emplear otros tratamientos de segunda línea, como el tratamiento farmacológico, con el riesgo de precipitar una insuficiencia suprarrenal.^{11,51} Los fármacos establecidos para el tratamiento del SC son:³⁵

- Inhibidores de la secreción de ACTH**

Pasireótido: es un análogo de la somatostatina. inhibe la secreción de la hormona del crecimiento y de ACTH, y reduce los niveles circulantes de cortisol en pacientes con EC. Se utiliza en aquellos pacientes que no son operables.⁵¹

- Inhibidores de la esteroidogénesis**

Ketoconazol: es un derivado de imidazol, típicamente utilizado como antifúngico. Es un potente inhibidor no selectivo de la síntesis de esteroides adrenal y gonadal. En dosis altas inhibe la 17,20-liasa y la 17 β -hidroxilasa (CYP17) y, en dosis aún más elevadas, inhibe la 20,22-desmolasa (CYP11A1), bloqueando la síntesis de esteroides adrenales y gonadales.^{54, 55}

En seres humanos, la sensibilidad de las enzimas P450 es menor que la presente en estructuras fúngicas, por lo tanto, sus efectos farmacológicos en la esteroidogénesis se logran solo se observan en dosis altas.⁵⁴

Mitotano: tiene una acción citotóxica no selectiva en la corteza suprarrenal.⁵⁴ Su acción se debe a su conversión metabólica a un cloruro de acilo reactivo por CYP mitocondriales suprarrenales y su posterior reactividad con proteínas celulares. También inhibe la 20,22-desmolasa.⁵¹

Etomidato: en dosis subhipnóticas, inhibe la esteroidogénesis suprarrenal a nivel de 11 β -hidroxilasa. Se ha utilizado cuando se necesita un manejo inmediato, es la única medicación parenteral disponible en el tratamiento del síndrome de Cushing severo.^{51, 54}

Aminoglutetimida: bloquea la conversión de colesterol en pregnolonona al inhibir la 20,22-desmolasa (CYP11A1).^{54, 55} Además, inhibe la 11β-hidroxilasa (CYP11B1) dando lugar a una disminución de la síntesis de cortisol y aldosterona, sin afectar la síntesis de androstenediona.⁵⁵

- **Antagonistas de glucocorticoides**

Metirapona o metopirona: inhibe la biosíntesis de cortisol y aldosterona a nivel de la 11β-hidroxilasa.^{51, 54, 55} La metirapona es el único medicamento inhibidor suprarrenal que puede administrarse a mujeres embarazadas con síndrome de Cushing.⁵⁴ Los efectos adversos se explican por:^{51, 54}

La desviación de la estereoidogénesis a la síntesis de andrógenos “corriente arriba”, lo que desencadena el hirsutismo.

Los niveles altos de 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol generan retención de sal y agua (secundariamente hipertensión), efectos mineralocorticosoides que se mantienen, aunque la síntesis de aldosterona esté disminuida.

¡RECUERDA!

La distinción entre un feocromocitoma verdadero y un paraganglioma es importante debido al riesgo de malignidad, a la posibilidad de otras neoplasias y a la necesidad de estudios genéticos⁴⁴

TRASTORNOS POR EXCESO DE CATECOLAMINAS Y MINERALOCORTICOIDES

Feocromocitoma

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que procede de las células cromafines del sistema nervioso simpático. El 80-85% se localiza en la médula adrenal y el 15-20% son extra adrenales y se denominan paragangliomas.⁴⁴

Manifestaciones clínicas: La presentación típica es hipertensión arterial acompañada de sintomatología paroxística, paradójicamente, en algunos pacientes pueden aparecer episodios de hipotensión ortostática e incluso síncope, por desensibilización del receptor vasomotor o disminución de volumen intravascular. Los síntomas comunes son taquicardia, sudoración excesiva, taquipnea, diaforesis, piel fría y húmeda, cefalea, dolor torácico y abdominal, náuseas, vómitos, trastornos de la visión, parestesias, estreñimiento y sensación inminente de muerte.^{45, 46}

¿SABÍAS QUE...

En la mayoría de los casos, la tríada clásica de un feocromocitoma es: Cefalea, diaforesis y palpaciones. La presencia de la triada acompañada de hipertensión arterial aumentan las posibilidades del diagnóstico.⁵⁷

Diagnóstico: se confirma con los niveles de catecolaminas y sus metabolitos (metanefrinas y normetanefrinas) totales en la excreción de orina en 24 horas, pero se pueden determinar de forma fraccionada. Un resultado de normetanefrina mayor de 900 mcg/24 horas o de metanefrinas mayor a 400 mcg/24 horas es altamente sugestivo.⁴⁷

La TC constituye la prueba estándar para localizar un feocromocitoma adrenal de 0.5 a 1 cm o más. La IRM es de elección en sospecha de un feocromocitoma localizado en cavidades del corazón o vasos principales, también en niños, embarazadas o personas alérgicas al contraste.⁴⁷

Tratamiento: El tratamiento de elección es la resección quirúrgica por laparoscopia o cirugía abierta, aunque se asocia a riesgo de inestabilidad hemodinámica por la manipulación tumoral y a hipovolemia relativa secundaria. Antes de la cirugía se debe normalizar la presión arterial ya que puede aparecer después de la exéresis la hipotensión arterial grave intraoperatoria y postoperatoria.⁴⁷

Para confirmar la cura del tumor se realizan pruebas bioquímicas, pero no inmediatamente; durante la primera semana posquirúrgica se pueden seguir secretando catecolaminas; deben realizarse aproximadamente el día 10 después de la resección del tumor.⁴⁷

Síndrome de Conn

El síndrome de Conn está caracterizado por un adenoma productor de aldosterona (APA), es uno de los siete subtipos que conforman el hiperaldosteronismo primario (HAP).⁴⁸

¡SABÍAS QUE...

A menudo, los pacientes son asintomáticos pero pueden presentar polidipsia y poliuria por diabetes insípida nefrogénica inducida por hipokalemia.⁵⁰

En el APA se caracteriza por una hipersecreción de aldosterona que es independiente del SRAA, del volumen intravascular, de la SRAA, del volumen intravascular, de la concentración de potasio sérica y que no se inhibe después de la prueba con sobrecarga de sodio; no depende de la angiotensina II, pero sí tiene relación con las oscilaciones diarias de la concentración de ACTH en el suero.^{48, 49}

La mayor cantidad de aldosterona potencia la reabsorción renal de sodio, la retención de agua, y la excreción de potasio, es el mecanismo iniciador primario para la hipertensión.

Esto puede inducir inflamación tisular y aumento del impulso simpático, con el desarrollo posterior de fibrosis en órganos vitales, como resultado, puede desarrollarse una enfermedad renal crónica, fibrilación auricular, un ECV, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva.⁵⁰

IDEAS CLAVE

- » Cada glándula suprarrenal se divide en una corteza y una médula. La corteza se divide en tres zonas, la zona Glomerular productora mineralocorticoides, la zona Fasciculada que sintetiza los glucocorticoides, y la zona Reticular que produce los andrógenos suprarrenales. La médula suprarrenal secreta las catecolaminas.
- » La síntesis de glucocorticoides está bajo control de retroalimentación negativa, donde participa el hipotálamo liberando la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y la hipófisis, que libera la Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH); ambas hormonas son secretadas por tensión fisiológica y obedecen un ritmo circadiano. En cambio los

mineralocorticoides, están regulados por el sistema Renina–Angiotensina–Aldosterona.

- » La Enfermedad de Addison se produce por destrucción progresiva de las glándulas, requiriendo al menos un 90% de destrucción para que se manifieste clínicamente. Puede ser causada por atrofia autoinmunitaria, extirpación quirúrgica, infecciones como la Tuberculosis, Hemorragias y utilización de fármacos.
- » El síndrome de Cushing es una patología hiperfuncionante de la Corteza Suprarrenal, resulta de una exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides; su causa más común es el uso médico de glucocorticoides, o puede ser producido por un adenoma hipofisiario productor de ACTH, causas iatrogénicas, dependientes o no de la secreción de ACTH.
- » El exceso de cortisol impactan en la regulación de la gluconeogénesis, lipólisis, y del catabolismo de proteínas, produce hiper-tensión diastólica, hipopotasemia y edema, además supresión de las gonadotropinas.
- » En el tratamiento del Síndrome de Cushing, se utilizan fármacos como la metipirona, ketoconazol y etodimato, que actúan en la vía de la síntesis de las hormonas esteroideas. En cambio el tratamiento de la Enfermedad de Addison se basa en restitución hormonal.

Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Cómo se estructura la glándula suprarrenal y que produce cada una de sus capas?
2. ¿Cuáles son las enzimas y sustratos que intervienen en la síntesis de hormonas esteroideas?
3. ¿En qué consiste la regulación hormonal mediada por el Eje hipotálamo hipófisis adrenal?
4. ¿Qué sistema es el principal encargado de la regulación de mineralocorticoides y en qué consiste?
5. ¿Cuáles son las funciones específicas de la hormona esteroidea en el organismo?
6. ¿Cómo se define la Enfermedad de Addison?
7. ¿Cuál es la clasificación etiológica de la insuficiencia suprarrenal?
8. ¿En qué consisten las alteraciones metabólicas involucradas en el déficit de cada hormona?

9. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos para la enfermedad de Addison y en qué consisten?
10. ¿Qué fármacos se utilizan en la corticoterapia y cuáles son las consideraciones implicadas para su uso?
11. ¿Cómo se define la hiperplasia suprarrenal congénita?
12. ¿Cuál es la clasificación de las patologías caracterizadas por exceso de producción hormonal?
13. ¿Qué mecanismos fisiopatológicos intervienen en el Síndrome de Cushing?
14. ¿Cuál es el papel de la POMC en las patologías suprarrenales?
15. ¿Clínicamente como se expresa el hábito Cushingoide?
16. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas por exceso de hormonas esteroideas según el sistema afectado?
17. ¿Qué estudios diagnósticos se utilizan en el Síndrome de Cushing y en qué consisten?
18. ¿Cómo actúan los inhibidores de la esteroidogénesis y los antagonistas glucocorticoides?
19. ¿Qué es un feocromocitoma y qué alteraciones produce?
20. ¿En qué consiste el Síndrome de Conn?

Casos clínicos

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 35 años con diabetes mellitus tipo 1 acude al departamento de emergencias refiriendo una historia de fiebre, fatiga, pérdida de apetito y una pérdida de peso de 3.6 kg en un mes. Refiere ser de la zona centro-occidental de Honduras y que ella y su esposo han tenido tos durante los últimos 2 meses. Ella informa reciente pérdida de vello púbico. Su madre tiene lupus eritematoso sistémico. Nunca ha fumado y no bebe alcohol. Su único medicamento es la insulina, pero a veces omite dosis. Mide 165 cm de alto y pesa 49 kg. Parece letárgica. Su temperatura es de 38,9° C (102 ° F), el pulso es de 58 latidos por minuto y la presión arterial es de 90/60 mm Hg. El examen muestra una ligera hiperpigmentación de la piel sobre todo en las prominencias óseas. El resto del examen no muestra anomalías.

1. ¿De acuerdo a su sintomatología, cuál es su sospecha diagnóstica? Explique.

2. ¿Qué exámenes laboratoriales le indicaría y cómo esperaría encontrar sus resultados en base a su sospecha diagnóstica?

3. ¿Cómo explicaría la presencia de hiperpigmentación de la piel en esta paciente?

CASO CLÍNICO 2

Una mujer de 32 años acude al médico por aumento de peso, debilidad generalizada y ciclos menstruales irregulares durante los últimos 16 meses. Comenzó a tener síntomas de insomnio y depresión hace 10 meses. Más recientemente, ha tenido dificultades para levantarse de una silla. Tiene una historia de hipertensión de 2 años. Los medicamentos actuales incluyen citalopram e hidroclorotiazida. Mide 168 cm (5 pies 6 pulgadas) de alto y pesa 100 kg (220 lb). El IMC es de 36 kg / m². Su pulso es de 92 latidos por minuto, las respiraciones son de 18 latidos por minuto y la presión arterial es de 134/76 mm Hg. Parece cansada y tiene un rostro lleno y pletórico y obesidad central. El examen de la piel muestra estrías lineales violáceas en la parte inferior del abdomen.

1. ¿Cuál es su impresión diagnóstica?

2. Dos estudios de cortisol sérico a medianoche muestran medidas de 288 $\mu\text{g}/\text{L}$ y 253 $\mu\text{g}/\text{L}$ (N <90); una medición de cortisol en orina de 24 horas fue de 395 μg (N <300). Los niveles séricos de ACTH del paciente también se elevaron a 136 pg/ml (N 7-50). ¿Qué examen diagnóstico indicaría en base a esta información? _____

3. Posteriormente, una prueba de supresión con dexametasona a dosis alta muestra una disminución del nivel de cortisol sérico ¿En base a esto cuál sería su diagnóstico final?

4. ¿Por qué motivo la administración de corticoesteroides exógenos suprimió la producción de cortisol en este paciente?

COMPLETE LA SIGUIENTE TABLA

Utilice la simbología, \uparrow \downarrow para indicar las alteraciones hormonales correspondientes, escriba el resultado esperado en las pruebas diagnósticas que apliquen a cada patología.

PATOLOGÍA	NIVELES DE ACTH	CORTISOL PLASMÁTICO BASAL	CORTISOL CON PRUEBA HIPOGLICEMIA INSULINICA	SUPRESIÓN CON DEXAMETASONA
Enfermedad de Addison				
Insuficiencia suprarrenal secundaria				
Síndrome de Cushing (Hipercortisolismo primario)				
Enfermedad de Cushing				
Producción ectópica de ACTH				

REFERENCIAS

1. Lotfi CF, Kremer JL, Passaia BS, Cavalcante IP. The human adrenal cortex: growth control and disorders. Clinics.[Internet] 2018 [Citado 31 marzo 2020]; 73: 1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e473s>
2. Antonini SR, Stecchini MF y Ramalho FS. Endocrinología maternofetal y neonatal. 1st ed. Estados Unidos de América Elsevier; 2019.
3. Witchel SF, Topaloglu AK. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. 8th ed. United States of America: Elsevier; 2019.
4. Hannah-Shmouni, F. y Koch CA. Encyclopedia de enfermedades endocrinas. 2nd ed. Estados Unidos: Elsevier; 2018.
5. Moore KL, Dailey AF, Argur AMR. Moore. Anatomía con orientación clínica 7th ed. Wolters Kluwer:Barcelona; 2013
6. Megha R, Leslie SW. Anatomía, abdomen y pelvis, glándulas suprarrenales (glándulas suprarrenales) [Internet]. Treasure Island(FL). StatPearls; 2020. [Cited 31 March 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482264/>
7. Wojciech P. Ross. Histología: Texto y atlas. 7° ed. Wolters Kluwer: Barcelona; 2015.
8. Gurrero J.Med Understanding cortisol action in acute inflammation. A view from the adrenal gland to the target cell. Rev Med Chile [Internet] 2017 [Citado 31 marzo 2020]; 145: 230-239. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n2/art11.pdf>
9. Gjestard JK, Stafford LL, Spiga F. Papel de la retroalimentación negativa de glucocorticoides en la regulación de la pulsosidad del eje HPA. Stress. [Internet] 2018 [Citado 31 Marzo 2020] 21(5): 403-416 Disponible en: DOI:10.1080/10253890.2018.1470238

10. Liyanarachchi K, Ross R, Debono M. Estudios en humanos sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Mejores prácticas e investigación Endocrinología clínica y metabolismo [Internet] 2017 [Consultado 31 Marzo 2020]; 31(5): 459-473 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.011>
11. Alpañés M, Batanero R, Hernández E, Martínez E, Mas A, Miñambres I, et al. Endocrinología, metabolismo y nutrición. En Pinés P.J. Manual CTO de medicina y cirugía. 10^a Ed: CTO grupo; 2018 pp 6-9
12. Grossman, Sheila., and Carol Mattson Porth. Port Fisiopatología: Alteraciones De La Salud. Conceptos Básicos / Sheila Grossman Y Carol Mattson Porth. 9a. ed. Barcelona: Wolters Kluwer, 2014. Pp 2317-2320.
13. Brandan, Nora C. Hormonas de la corteza adrenal. Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina. [Internet]. 2014 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/CarreraMedicina/BIOQUIMICA/CORTEZA%20SUPRARRENAL%20202014.pdf>
14. Reynaldo Manuel Gómez, Marcos Marín. Minerales y corticoides. síntesis y degradación. Cardiología [Internet]. 2012 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.025.pdf>
15. D. González Núñez, E. Poch. Aldosterona: aspectos fisiopatológicos fundamentales y nuevos mecanismos de acción en la nefrona distal. Rev Nefrología, Francia: París. INSERM [Internet]. 2016 Jun [citado 01 abril 2020] 26 (3) Disponible en: <http://www.revistaneurologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-mple&pii=X0211699506>
16. García Cabrera Lizet, Rodríguez Reyes Oscar, Gala Vidal Hector. Aldosterona: nuevos conocimientos sobre sus aspectos morfo funcionales. MEDISAN [Internet] 2011 [citado 01 abril 2020] 15 (6): 828-834. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192011000600014&lng=es
17. Héctor A. Serra, Juan Manuel Roganovich, Leonardo F. L. Rizzo. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina. Bue-nos Aires:Argentina [Internet] 2012; 72: 158-170:
18. Silvia Gómez Ordóñez, Ángela María Gutiérrez Álvarez, Etna, L., Valenzuela Plata. Corticoides. Rev. Cienc. Salud. Bogotá [Internet]. 2016 [citado 01 abril 2020]; 5 (3): 58-69. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v5n3/v5n3a6.pdf>
19. Moore KL. Sistema urogenital. Embriología clínica. 9na ed. España: Elsevier; 2013.
20. Vélez G., Fung L., García F., Campos M. Hiperplasia suprarrenal congénita y mielolipoma: a propósito de un caso. Rev Venez Endocrinol Metab. 2016; 14 (2): 144-149. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v14n2/art07.pdf>
21. Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hi-perplasia suprarrenal congénita. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 1: 141-156. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_hiperplasia.pdf
22. Matallana-Rhoades AM., Corredor-Castro JD., Bonilla-Escobar Francisco FJ., Mecías-Cruz Bony V., Beldjena L. Hi-perplasia suprarrenal congénita por déficit de 11-beta hi-droxilasa: descripción de una nueva mutación, R384X. Colomb. Med. 2016; 47: 172-75. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342016000300172&lng=en
23. Arlt W. Trastornos de la corteza suprarrenal, En: Barnes PJ. Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de la medicina interna. Vol 2. 19^a ed. Mexico: McGraw-Hill;2015.p.2393-2395.
24. Bruno O. Enfermedad de Addison Síndrome de insuficiencia suprarrenal. En: Argente H., Álvarez M. Semiología médica: Fisiopatología, semiotecnica y propedéutica. 2^a ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 1036-1039.
25. Sibaja C. Hipercortisolismo e insuficiencia suprarrenal. En: Dorantes A., Sibaja C., Ulloa A., editores. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez. 5ta ed. Mexico: El Manual Moderno;2016. p.264- 267
26. Aldama A., Centurion I., Forneron L. Insuficiencia suprarrenal en pacientes con dificultad respiratoria y úlceras en miembros inferiores. [Internet]. Facultad Ciencias Médicas. 2019 Disponible en: http://scielo.iics.una.py//scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181689492019000200059&lang=es
27. Hall J. Guyton y Hall: Tratado de fisiología médica. 13^a ed. España: Elsevier; 2016.
28. Grossman A. Enfermedad de Addison Trastornos endocrinológicos y metabólicos Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2018 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornosendocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-suprarrenales/enfermedad-de-addison>
29. Armas R, Piotr Gajewski I. Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria [Internet]. Empendium.com. 2019 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.11.2>.
30. Novoaa P, Torres Velab E, Palacios Garcíac N, Moreira Rodríguez M. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto [Internet]. Elsevier.es/edu. 2014 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <http://S1575092214735260.pdf>
31. Aguirre M, Luna M, Reyes Y, Gómez-Pérez R, Benítez I. Diagnóstico y Manejo de la Insuficiencia Adrenal [Internet]. Ve.scielo.org. 2014 [citado 01

abril 2020]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v11n3/art07.pdf>

32. Candel González, F, Matesanz D, Candel M. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison [Internet]. Scielo.isciii.es. 2012 [citado 01 abril 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n9/revision.pdf>

33. Nuez Vilar M. Tratamiento sustitutivo en la insuficiencia suprarrenal crónica [Internet] scielo.sld.cu. 2014 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v25n3/end07314.pdf>

34. Ricci J, Morín A, Gonzalez V. Guía De Manejo De La Insuficiencia Suprarrenal Aguda [Internet]. Docs.bvsalud.org. 2017 [citado 01 abril 2020]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/906397/2017-nro-1-pag-19-22.pdf>

35. Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20a ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2019

36. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. [Internet] MDPI. Journal of Clinical Medicine. 2019 [citado 31 Marzo 2020] Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1951/pdf>

37. Lonser R, Nieman L, Oldfield E. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. [Internet] JNS Journal of Neurosurgery. 2017 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/126/2/article-p404.xml>

38. Maskey R. A practical approach to Cushing's Syndrome. [Internet] Ecricon EC Endocrinology and Metabolic Re-search. 2019 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ecricon.com/ecemr/pdf/ECEMR-04-00132.pdf>

39. Wagner-Bartak N, Baiomy A, Habra M, Mukhi S, Morani A, Konvi B, Wagquespack S, Elsayes K. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical nd Patho-logic Correlation. [Internet] Ajronline.org. 2016 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.16.17290>

40. Pappachan J, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna F. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. [Internet] BMJ Journals. 2017 [citado 31 Marzo 2020] Disponible en: <https://jcp.bmjjournals.com/content/jclinpath/70/4/350.full.pdf>

41. García H, Lara D, Sánchez F, González A. Bvsalud [Internet]. Docs.bvsalud.org. 2017 [citado 31 marzo 2020]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/882355/19-rc-sindrome-decushing.pdf>

42. Loriaux Lynn D. The New England Journal of Medicine. [Internet] Nejm.org. 2017 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1505550?articleTools=true>

43. Grossman A. Manual MSD. [Internet]; 2018 [citado 21 abril 2020]. Disponible en: <https://www.msd-manuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-suprarrenales/s%C3%ADndrome-de-cushing>.

44. Rípodas B, Arillo A, Murie M, García D. Feocromocitoma. Informe de un caso. Scielo. 2012 abril; vol 35(1)

45. Cano Megías M, Rodriguez Puyol D, Fernández Rodríguez L. Feocromocitoma paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético [Internet]. Scielo.isciii.es. 2016 [citado 10 mayo 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ nefrologia/v36n5/0211-6995-nefrologia-36-05-00481.pdf>.

46. Ashley G. Manual Merck. [Internet]; 2019 [citado 31 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-hormonales-y-tab%C3%B3licos/tras-tornos-de-las-gl%C3%A1ndulas-suprarrenales/feocromocitoma>.

47. Cerrato Rivera GX, Fajardo Leitzelar A. Feocromocitoma: Diagnóstico y Tratamiento. Revista Médica Hondureña. 2017 Jan; 85(1).

48. Arellano Aguilar G, Lopez Ambriz G, Magaña Reyes J, Pliego J, Nuñez ES. Síndrome de Conn. Scielo. 2017 Febrero; 15(1).

49. Empendium. [Internet] 2020 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.11.3>.

50. Parmar MS. Síndrome de Conn. [Internet] Treasure Island (FL). StatPearls; 2019. [Citado 04 abril 2020], Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459197/>

51. Goodman L, Bunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, Gilman A, Gilman A et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13th ed. México D.F. [etc.]: McGraw-Hill; 2019.

52. Guyton A, Hall J. Guyton & Hall, Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier España; 2016.

53. White B, Harrison J, Mehlmann L. Endocrine and reproductive physiology. 5th ed. St. Louis, Missouri; 2019.

54. Katzung B. Basic & clinical pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.

55. Lorenzo-Velázquez B, Lorenzo Fernández P. Farmacología básica y clínica. 19th ed. Madrid [etc.]: Panamericana; 2018.

56. Brandan N, Llanos I, Díaz D, Rodríguez A. Hormonas Catecolamínicas Adrenales. Universidad Nacional del Nordeste; 2010.

57. Mora Sandino V. El desafío hemodinámico: feocromocitoma y manejo anestésico. Revista Médica Sinergia. 2020;5 (3):e393.

58. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. Endocrinol Nutr. 2008; 55(5):202-16.

CAPÍTULO
8

Diabetes Mellitus

Daniel Oswaldo Andino Rodriguez, Eduardo Josué Hernández Hernández, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorio, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Enrique Espinal Soriano, Oliver Andrés Castellanos Ayala, Noldin Arnaldo Chinchilla Santos, Angela Miguel Navarro, Peggy Rebecca Hernández Miralda, Olga Stefany Alemán Arguijo, Merlyn Enrique Lara Cartagena, Eliana Briyith Ruiz Padilla, Julio César Anariba Ulloa

Resumen

El metabolismo de glucosa es un proceso complejo e indispensable en el ser humano, depende de reacciones catabólicas y anabólicas reguladas por distintas hormonas y enzimas, entre estas, destaca la insulina. Esta última es una hormona anabólica sintetizada y secretada por las células beta pancreáticas, su principal función la ejerce en músculo estriado y adipocitos, debido a que en estas localizaciones se depende de insulina para que la glucosa ingrese a la célula. De esta manera, la glucosa ingresada sufre cambios a fin de generar energía o almacenarla para el ayuno. Procesos fisiopatológicos que desencadenen falta o resistencia a la insulina alteraran gravemente el metabolismo de la glucosa. La diabetes mellitus son un conjunto de enfermedades que tienen en común la hiperglucemia; la hay de tipo 1, tipo 2, gestacional y otros tipos de diabetes, dependiendo de la etiología. Su cuadro clínico inicial es caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, visión borrosa y acantosis nigricans. Es una enfermedad crónica que debe ser manejada de manera integral e individualizada, dando el protagonismo a la educación del paciente sobre su patología. Lo anterior busca evitar complicaciones crónicas que además de afectar la calidad de vida, son también las responsables de una mayor morbilidad.

Palabras clave:

Diabetes Mellitus; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Distinguir entre los diferentes procesos y hormonas involucradas en el metabolismo de macromoléculas.
- Categorizar las alteraciones fisiopatológicas debido a la falta y/o resistencia a la insulina.
- Establecer las características fisiopatológicas y clínicas de las alteraciones micro y macrovasculares de órganos afectados por diabetes mellitus.
- Contrastar la importancia de los componentes del abordaje terapéutico integral del paciente diabético.

CÓMO CITAR

Andino Rodriguez, D. O., Hernández Hernández, E. J., Henríquez Pérez, G. S., Suazo Barahona, R. D., Ramírez Osorio, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Ramos Baca, G. H., Espinal Soriano, E., Castellanos Ayala, O. E., Chinchilla Santos, N. A., Navarro, A. M., Hernández Miralda, P. R., Alemán Arguijo, O. S., Lara Cartagena, M. E., Ruiz Padilla, E. B., y Anariba Ulloa, J. C. (2024). Diabetes Mellitus. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 161-185). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c301>

INTRODUCCIÓN

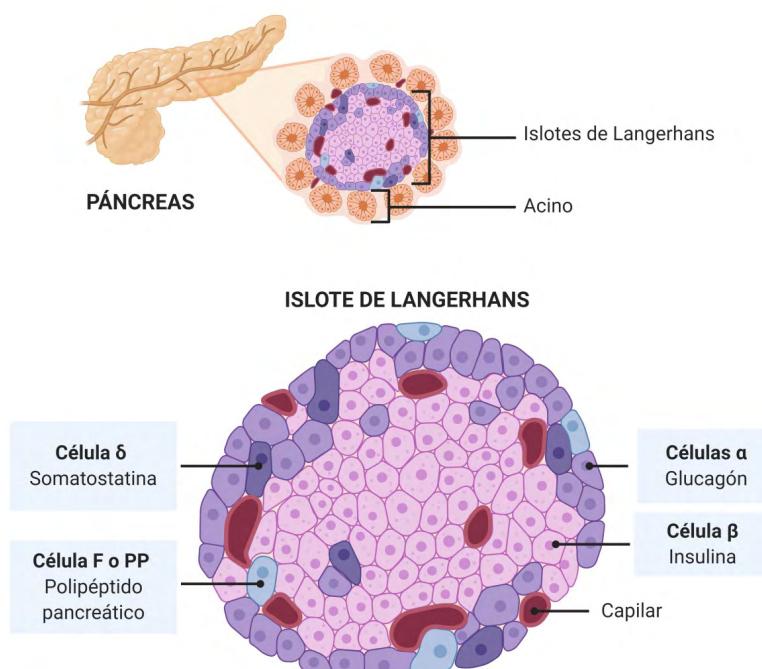
Diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, siendo esta el resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas. La hiperglicemia crónica en diabetes es asociada con alteraciones vasculares de pequeño y gran tamaño que irrigación ojos, riñones, nervios, corazón, con el subsecuente fallo de múltiples órganos. Afecta a personas de todos los grupos etarios y todos los estratos sociales.

La diabetes mellitus es una pandemia cuya morbilidad aumenta cada año. La importancia se ve potenciada debido a que se considera que la mitad de quienes la padecen aún no se han diagnosticado. Además, afecta la calidad de vida, y aumenta los gastos en salud sobre una enfermedad que es altamente prevenible y tratable. La importancia de entender esta enfermedad se basa en que pueden conocerse los factores más efectivos para su prevención, reducir los costos hospitalarios y domiciliarios, proveer de métodos diagnósticos más eficaces y asegurar un apego al tratamiento para prevenir complicaciones. La educación sobre el tema es la mejor herramienta para lograr estos objetivos.

BASES ANATÓMICAS

Páncreas

Posee dos componentes estructuralmente distintos (ver figura 8-1):



- **Exocrino:** su unidad morfológica, los acinos pancreáticos, sintetizan y secretan enzimas hacia el duodeno que son indispensables para la digestión en el intestino.
- **Endocrino:** su unidad morfológica, los islotes de Langerhans, sintetizan y secretan hormonas hacia el torrente sanguíneo, estas, entre otras cosas, regularán el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas en el organismo. Las células beta dentro del islote secretan insulina; en contraste, las células alfa secretan glucagón.^{2,4,6}

Insulina

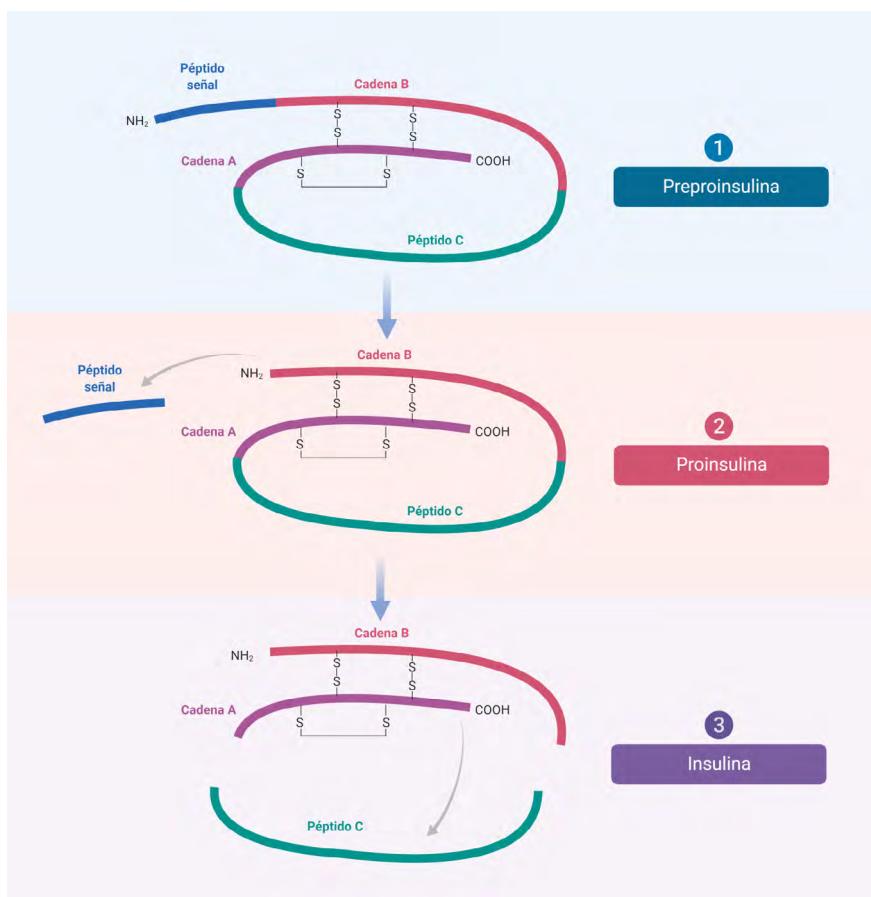
Síntesis: Comienza cuando hay glucemia mayor a 70mg/100dL, el núcleo activa la transcripción. Se sintetiza dentro del retículo endoplásmico rugoso una molécula de preproinsulina, inmediatamente, ésta se convierte en proinsulina que viaja en vesículas transportadoras hasta el aparato de Golgi donde es empaquetada en forma de gránulos secretores.

¿SABÍAS QUE..

El péptido C es menos sensible a la degradación hepática, por eso constituye un marcador muy útil de la secreción de insulina y permite diferenciar las insulinas exógenas de las endógenas durante la hipoglucemia.

Figura 8-1 Isleta de Langerhans.

El páncreas se divide en una porción endocrina y una exocrina. La función exocrina del páncreas se lleva a cabo en los acinos pancreáticos; los productos generados permitirán la digestión de alimentos para su posterior absorción. Patologías del páncreas exocrino como pancreatitis, neoplasias, fibrosis quística o hemocromatosis, pueden general diabetes, se clasifican como otros tipos específicos de diabetes. La porción endocrina ocurre en los islotes de Langerhans, donde a partir de censado de glucosa por los GLUT-2, la célula β responde aumentando o disminuyendo la producción de insulina para mantener la homeostasis de glucosa. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

**Figura 8-2 Síntesis de insulina.**

Al igual que otros péptidos, la insulina se sintetiza como prehormona, esta última pasa a convertirse en prohormona y generará la hormona con actividad biológica que viaja en el torrente sanguíneo a órganos diana. La insulina parte de un péptido de señal, una cadena A y B, y un péptido C. La preproinsulina contiene las cuatro estructuras, una vez se escinde el péptido de señal, recibe el nombre de proinsulina. Esta última, al liberar el péptido C y dejar las cadenas A y B unidas entre sí a partir de puentes disulfuro, constituye la estructura de la insulina. El péptido C, un polipéptido de 31 aminoácidos, se utiliza en la valoración de la función de la célula β , debido a que no sufre degradación hepática y permite conocer la producción endógena de insulina. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

¿SABÍAS QUE..

Aunque su función no esté del todo clara, hay estudios que han demostrado una correlación negativa entre los niveles de amilina y el desarrollo de diabetes y/o síndrome metabólico.

La ruptura de un fragmento de proinsulina genera Péptido C en conjunto con la cadena A y B de insulina unidas por puentes de disulfuro (ver figura 8-2).^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Secrección: La glucosa es la principal fuente de energía del cerebro y glóbulos rojos. La absorción de glucosa comienza por la digestión de polisacáridos por acción de la amilasa salival y pancreática, luego por disacaridasas intestinales y finalmente se da la absorción en la mucosa entérica por proteínas transportadoras de sodio-glucosa (SGLT-1).

La glucosa es el principal regulador de la secreción de insulina en las células β pancreáticas. Al elevarse la glucemia postprandial, la glucosa ingresa a la célula β pancreática a través del GLUT-2 (ver tabla 8-1).

TABLA 8-1 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

GLUT	TEJIDO	CARACTERÍSTICAS
1	Ampliamente distribuido	Alta afinidad por glucosa
2	Riñón, hígado, intestino, células β pancreáticas	Baja afinidad por glucosa
3	Cerebro	Alta afinidad por glucosa
4	Músculo estriado, adipocitos	Dependiente de insulina
5	Enterocito, músculo esquelético, testículo, riñón	Afinidad por fructosa
6	Leucocitos, cerebro	Afinidad por glucosa
7	Hígado	Transporta a organelos

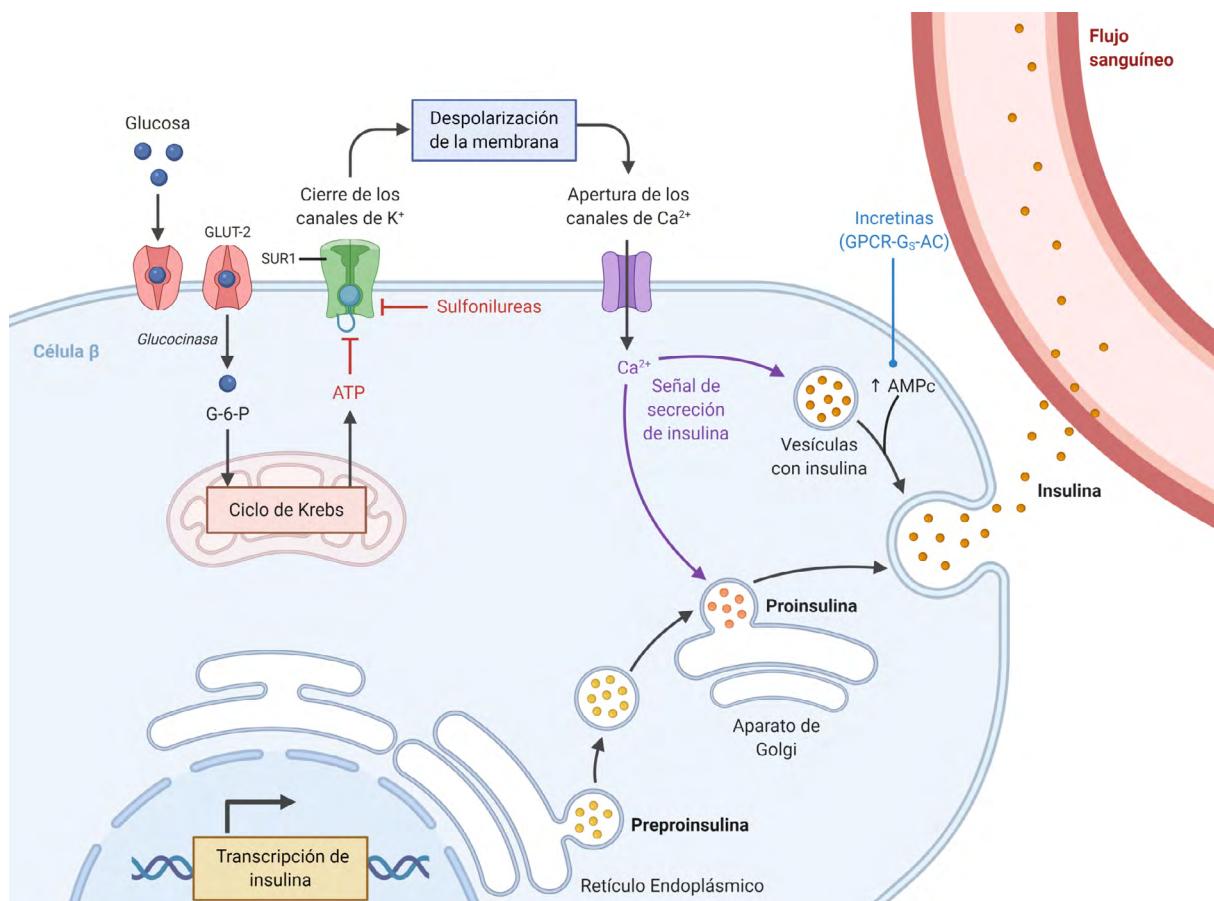


Figura 8-3 Mecanismo de secreción de insulina.

El principal estímulo para la producción de insulina son los niveles aumentados de glucosa plasmática. La glucosa entra a la célula β a partir de GLUT-2, la fosforilación de la glucosa en la posición 6 por la glucocinasa impide que esta salga de la célula. La glucosa es metabolizada y genera ATP; el ATP inhibe los canales de K^+ localizados en la membrana celular. Estos canales de K^+ también son inhibidos por las sulfonilureas (gliburida, glimepirida), específicamente en el complejo SUR. La modificación del K^+ intracelular permite la despolarización celular con la consecuente entrada de Ca^{2+} . El aumento del Ca^{2+} intracelular junto con la elevación del AMPc son señales para la liberación de vesículas de insulina. Las incretinas estimulan el aumento de AMPc. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Se fosforila a glucosa-6-fosfato por acción de la glucocinasa y entra en glucólisis hasta formar ATP que inhibe los canales de potasio de la célula. La suspensión del paso de potasio hacia el espacio extracelular, permite la despolarización de la membrana celular (ver figura 8-3).

Simultáneamente, los canales de calcio dependientes de voltaje dejan entrar calcio a la célula. Este paso ayuda a fusionar los gránulos secretores maduros a la membrana plasmática logrando así la exocitosis de insulina, péptido C y amilina hacia el líquido extracelular.^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Una vez que la insulina ha sido liberada de la célula β , sigue su recorrido a través de los vasos sanguíneos cercanos hasta ingresar a la circulación enterohepática. Al llegar al hígado, ocurre la degradación del 50% de insulina sintetizada. El remanente continúa el retorno venoso hacia el corazón hasta terminar en la irrigación sistémica alcanzando sus células diana.^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Función: la insulina facilita indirectamente la entrada de glucosa en tejidos a través del GLUT-4 (ver

figura 8-4). El receptor insulínico, que pertenece a la subfamilia de receptores tirosincinasa, atraviesa la membrana y sobresale en el interior de la célula.

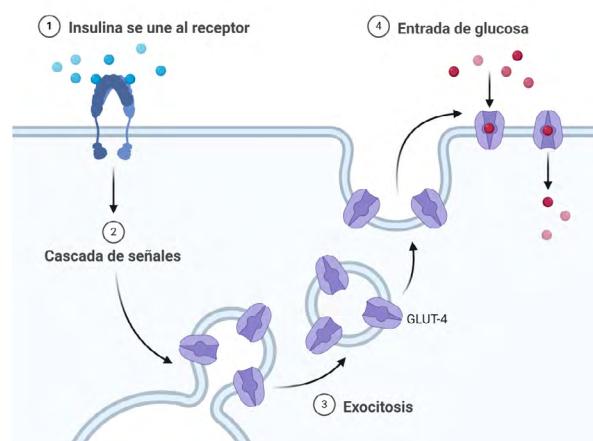


Figura 8-4 Translocación de GLUT-4.

Una vez la insulina se une al receptor y se generan las señales ilustradas en la figura 8-5, se promueve la exocitosis de GLUT-4 hacia la membrana celular para favorecer la entrada de glucosa a la célula y disminuir la glicemia. Los GLUT-4 se expresan en tejidos diana de la insulina (músculo esquelético, tejido adiposo). Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Cuando la insulina entra en contacto con el receptor hay autofosforilación de la subunidad β , que posteriormente fosforila a los sustratos del receptor de insulina (IRS). Se activa la cinasa de fosfatidilinositol 3' (ver figura 8-5) que impulsa indirectamente el movimiento de las vesículas que contienen el GLUT-4 hacia la membrana celular.^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

BASES FISIOLÓGICAS

Metabolismo de macromoléculas

El metabolismo es la característica de todos los seres vivos definida como el conjunto de reacciones químicas producidas en el entorno intracelular, catalizadas por diversas enzimas que sobrellevan a la modificación de macro y micromoléculas en energía o en reservas de la misma.^{1,2,3,4,5}

Gluconeogénesis (GNG)

Si el ayuno es prolongado, comienza la síntesis de glucosa a partir de otros precursores, como lactato (producto del metabolismo anaeróbico), glicerol (proveniente de ácidos grasos) y alanina (aminoácido).^{1,2,3,4}

Glucólisis (GL)

Se produce en el citoplasma a partir de la división de glucosa, y es un proceso independiente de la concentración de oxígeno presente. Da como resultado dos moléculas de piruvato que pueden penetrar la mitocondria, descarboxilarse y generar AcetilCoA, y así, en presencia de oxígeno, entrar en el Ciclo de Krebs para producir energía.^{2,3,4,5}

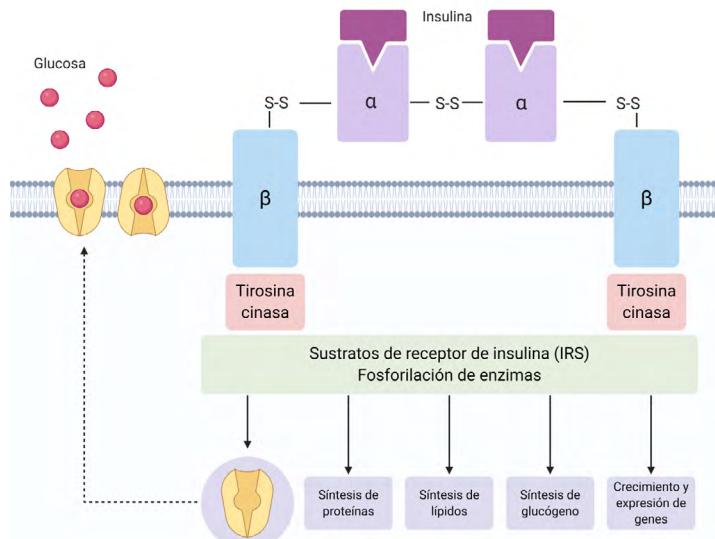


Figura 8-5 Receptor de insulina.

El receptor de insulina es un receptor acoplado a tirosinacina, consta de dos subunidades α y dos β , unidas extracelularmente por puentes disulfuro. Para que las funciones de la insulina se establezcan, es necesario que el receptor tirosinacina actúe en sustratos de receptor de insulina (IRS) y se fosforen enzimas involucradas en todos los procesos. La unión de la insulina al receptor pone en marcha una cascada de señales que, entre otras funciones, promueve las vías anabólicas de las macromoléculas (síntesis de proteínas, síntesis de lípidos y glucogenogénesis), estimula el crecimiento y la expresión de genes.

TABLA 8-2 REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE MACROMOLÉCULAS POR INSULINA Y GLUCAGÓN

	GL	GNG	GGNG	GGNL	LG	LL	SP	PL
INSULINA	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
GLUCAGÓN	↑	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑

Glucogenogénesis (GGNG)

Si la glucosa absorbida por el intestino excede las necesidades metabólicas celulares, esta es almacenada por el tejido muscular y hepático para tener energía de reserva durante el ayuno. Cuando la glucosa producida no es suficiente, se obtiene energía tan pronto como se producen cuerpos cetónicos, residuos de la lipólisis.^{2,3,4}

Glucogenólisis (GGNL)

La enzima glucosa-6-fosfatasa permite el consumo de glucosa a partir de glucógeno almacenado en el músculo, de la misma manera que permite que la glucemia retorne a valores óptimos al posibilitar la liberación de glucosa tan pronto es lisada de su forma previa como glucógeno.^{1,2,3,4}

Síntesis Proteica (SP)

Las proteínas están compuestas por veinte o más aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, y sus diferentes componentes son originadas a partir de la transcripción de ADN en ARN, con su respectiva traducción y síntesis en los ribosomas.^{1,2,3,4}

Proteólisis (PL)

Después del ayuno prolongado, hay un cese de la síntesis de proteínas, catabolismo de proteínas preexistentes con liberación de aminoácidos libres hacia el plasma, estos últimos entrarán en gluconeogénesis para reabastecer el suministro de glucosa.^{2,3,4}

Lipogénesis (LG)

Al mismo tiempo que el exceso de glucosa es almacenado en forma de glucógeno, este monosacárido también es precursor de lípidos, siguiendo con lipoproteínas, que inmediatamente van a depositar su contenido dentro de un adipocito.^{2,3,4}

Lipólisis (LL)

Los triglicéridos dentro de los adipocitos son excarcelados, y posteriormente, el glicerol y ácidos

grasos son liberados al torrente sanguíneo por separado.^{1,2,3,4}

Homeostasis de glucosa

La homeostasis es la capacidad que poseen los organismos de mantener la constancia del medio interno. Es por eso que cada sustancia que realiza una función importante en el cuerpo debe de ser regulada por diferentes enzimas, sustancias u hormonas, incluido el metabolismo de glucosa.

La homeostasis de glucosa es un balance entre la producción de glucosa hepática y captación en la periferia del organismo. Es un proceso regulado por diferentes hormonas, de las que destacan dos hormonas principales: la insulina (hormona anabólica) y el glucagón (hormona catabólica), ambas sintetizadas y secretadas en el páncreas (ver tabla 8-2 y figura 8-6).^{1,3,4}

¿SABÍAS QUE..

Según cifras del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), durante el año 2012, únicamente un 30% de casos de DM1 estaban diagnosticados.^{1,2,8,11,12}

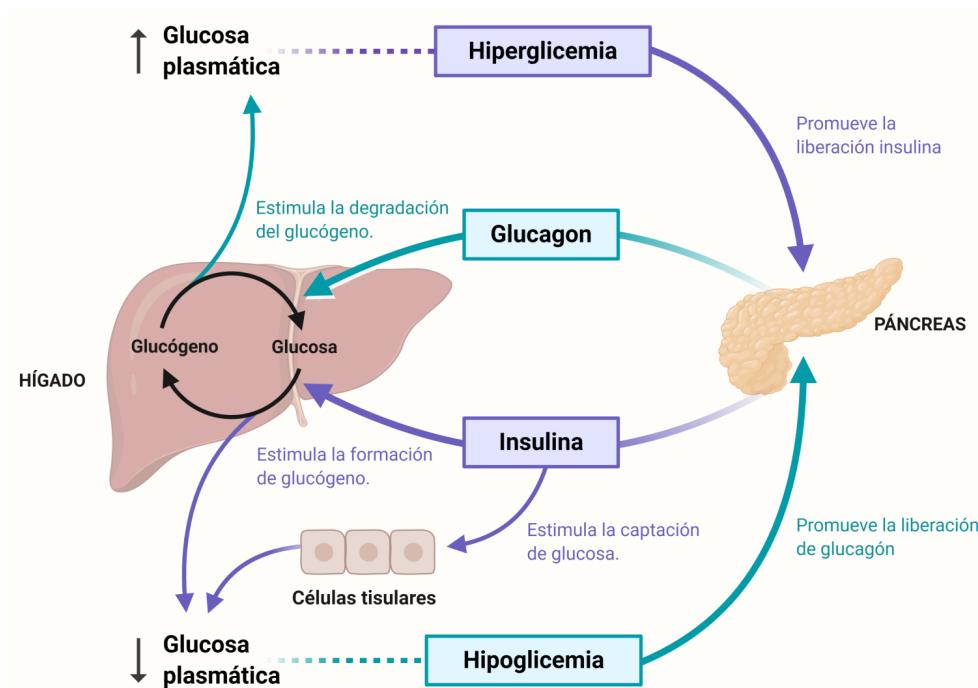


Figura 8-6 Homeostasis de la glucosa.

El control de la glicemia corresponde a la mayoría de la insulina. La insulina se secreta del páncreas y actúa en órganos diana como el hígado. La principal hormona contrarreguladora es el glucagón, producido en las células α del páncreas. Los efectos del glucagón y los estímulos para su liberación son los opuestos a la insulina; la hipoglucemía favorece su liberación y su función es aumentar los niveles plasmáticos de glucosa. Este equilibrio entre la insulina y las hormonas contrarreguladoras (también catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento) permite mantener la homeostasis de glucosa. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

No se considera que haya una diferencia establecida entre las células β de alguien sano y las de alguien que padece DM1. Las hipótesis incluyen el proceso autoinmunitario desencadenado por infecciones virales en sujetos con ciertos polimorfismos del Antígeno Humano Leucocitario.^{1,2,8,13,14}

Fisiopatología

Los islotes de Langerhans experimentan inflamación y posterior atrofia luego de un proceso denominado insulitis, en el que la formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de los linfocitos T CD8+ conlleva al daño de la célula β con respecto de los otros tipos celulares. Finalmente, los islotes se atrofian.¹

Se han identificado las siguientes anomalías, tanto en la división humoral como en la celular del sistema inmunitario:

- Autoanticuerpos contra células de los islotes.
- Linfocitos activados en los islotes.
- Linfocitos T que proliferan cuando son estimulados.
- Liberación de citocinas en el seno de la insulitis: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma e interleucina (IL-1).¹

Las anomalías están asociadas a una predisposición genética o desencadenantes tales como infecciones virales. El proceso autoinmunitario se dirige contra la proinsulina, insulina, ácido glutámico descarboxilasa (GAD), ICA-512/IA-2 (homóloga de tirosinas fosfatasas) y un transportador de zinc específico de las células β (ZnT-8).¹

La DM1 se caracteriza por el catabolismo debido al déficit de insulina. Hay un incremento de la glucosa plasmática, degradación de lípidos y proteínas.¹

La hiperglicemia se establece por tres mecanismos:

- Alteración del transporte de glucosa al interior de la célula
- Glucogenólisis
- Gluconeogénesis, principalmente a partir

de aminoácidos de estructuras proteicas; se produce pérdida de la masa muscular y se observa pérdida de peso.

Manifestaciones Clínicas

La DM1 se manifiesta clínicamente hasta que se ha destruido el 80% de las células β .

La deficiencia de insulina es el principal mecanismo productor de la DM1, esta deficiencia es lo que origina las características clínicas:

- Poliuria: La glucosa sufre filtración glomerular y es reabsorbida en su totalidad en el túbulo contorneado proximal por transportadores SGLT-1 y SGLT-2 cuando la concentración de glucosa plasmática es menor de 200 mg/100 ml. La velocidad de reabsorción de glucosa alcanza un máximo de 375 mg/min. Sobrepasado el umbral de reabsorción, el exceso de glucosa es excretado en la orina, y debido a que es osmóticamente activa, genera poliuria.^{1,2,8,15,17}

¡RECUERDA!

La poliuria es un término que hace referencia a una micción mayor de 1 ml/kg/hr.

- Polidipsia: La hiperglucemia dentro del tubo produce hiperosmolaridad tubular, que conlleva a deshidratación hiperosmótica a expensas de las altas concentraciones de glucosa y de la dilución de la sangre al perder mayor cantidad de agua que de solutos, sobre todo de sodio. Dicha cualidad plasmática es estímulo suficiente para el centro de la sed ubicado en el hipotálamo lateral, generando polidipsia.^{1,2,8,15,17}
- Polifagia: El apetito es influido por muchos factores que se integran en el cerebro, en particular en el hipotálamo. La insulina aumenta la producción de leptina, y tiene efecto anorexígeno al disminuir la expresión de neuropéptido (NPY) en el n úcleo arqueado hipotalámico. En consecuencia, al existir insulina en menor cantidad, dicho mecanismo no se desarrolla, desencadenando así, polifagia.^{1,2,8,15,17,18}

- Visión Borrosa: Se debe a las altas concentraciones de sorbitol y glucosa en el cristalino, seguidos de su efecto osmótico. Esto, además de aumentar el grosor del lente, altera la transparencia del mismo, lo que distorsiona la interpretación de la imagen por la retina.^{1,2,8,15,17,19}

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

Fisiopatología

Los mecanismos involucrados en la DM2 incluyen:¹

- Alteración en la secreción de insulina
- Resistencia a la insulina
- Producción incrementada de glucosa hepática
- Metabolismo anormal de lípidos
- Leve inflamación sistémica

En la DM2 las concentraciones de insulina suelen encontrarse incrementadas, lo que se conoce como hiperinsulinemia; esto debido a una resistencia a la insulina que genera aumento compensatorio de la producción de las células β del páncreas.^{1,2}

Se entiende por resistencia a la insulina a la incapacidad de esta hormona para ejercer sus efectos en los tejidos diana (músculo, hígado y tejido adiposo).¹

La resistencia a la insulina es la principal causa del incremento de la glicemia y es la característica más importante de la DM2.

La resistencia a la insulina afecta tanto la utilización como el almacenamiento de carbohidratos, lo que eleva la glicemia y contribuye al incremento compensador de secreción de insulina.²

Los tejidos blancos regulan a la baja el número de receptores de insulina en respuesta a la hiperinsulinemia crónica y, el aumento de las reservas de grasa disminuye la utilización de glucosa mediada por insulina en el hígado y el músculo esquelético.^{1,2,6,8,26}

La falta de sensibilidad del hígado a la insulina origina la sobreproducción hepática de glucosa; este incremento es responsable de las cifras elevadas de glucosa plasmática en ayunas en estos pacientes.

Manifestaciones clínicas

Además de poliuria, polidipsia y polifagia, pueden presentar:^{1,2,8,15,17,18}

- Pérdida de peso: es secundaria al aumento en la lipólisis, que puede verse opacado por la ingesta crónica secundaria a la polifagia.^{1,2,8,15,17,18}
- Acantosis nigricans: es dermatosis caracterizada por hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación simétrica en pliegues. La fisiopatología se atribuye a la activación del receptor de factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), proliferación de queratinocitos y fibroblastos dérmicos por hiperinsulinemia.³³

TABLA 8-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS	
PARÁMETRO	
Síntomas de diabetes más glucemia al azar ≥ 200 mg/dl	
Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl	
Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $> 6.5\%$	
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia a la glucosa.	

Diagnóstico

OTROS TIPOS DE DIABETES

Un porcentaje bajo del número total de casos de diabetes corresponde a variedades específicas del trastorno que se relacionan con ciertas condiciones o síndromes. La diabetes puede desarrollarse cuando existe enfermedad pancreática o se extirpa tejido pancreático, así como en los trastornos endocrinos como el síndrome de Cushing, por efecto farmacológico o genético; algunos casos específicos son:

Diabetes pancreática

Se caracteriza por la pérdida estructural y funcional de la secreción de insulina, en contexto

de una disfunción pancreática exocrina. También se denomina “diabetes tipo 3c” o “pancreopriva”. Esta puede ser por pancreatitis (aguda o crónica), trauma o pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, etc.^{13, 26, 37}

¿SABÍAS QUE..

El trasplante de células madre hepáticas muestra hallazgos prometedores en el tratamiento de DM tipo 1, ya que actúa como fuente de células madre pancreáticas (ambos tejidos derivan del endodermo).

Diabetes insípida

La disminución del 75% o más de la secreción o la acción de la ADH suele culminar en diabetes insípida, un síndrome caracterizado por la producción de volúmenes anormalmente altos de orina diluida. El volumen de orina durante 24 horas rebasa los 40 mL/kg de peso corporal y la osmolaridad es menor a 300 mOsm/L. Esta puede ser de origen central (hipofisiaria) o nefrogénica.¹

¡RECUERDA!

La diabetes insípida comparte manifestaciones clínicas con la DM como la poliuria y polidipsia, pero su etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento es muy diferente.

Diabetes gestacional

El embarazo es considerado como un estado resistente a la insulina. Esto con el fin de que sea el embrión y luego feto, quienes obtengan prioridad en el consumo de glucosa. La diabetes gestacional se reconoce por primera vez durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, manifestándose algunas complicaciones.^{1, 8, 26, 38, 39} (Ver tabla 8-4)

TABLA 8-4 COMPLICACIONES MATERNAES Y FETALES DE LA DM GESTACIONAL

MATERNAES	FETALES
Desarrollo de DM tipo 2 en los 10-20 años posparto	Muerte intrauterina

TABLA 8-4 COMPLICACIONES MATERNAES Y FETALES DE LA DM GESTACIONAL

MATERNAES	FETALES
Preeclampsia	Morbilidad neonatal (hipoglucemía, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia, dificultad respiratoria).
Desgarro perineal	Macrosomía
Polihidramnios	Desarrollo de DM tipo 2 y síndrome metabólico a lo largo de su vida
Eclampsia	Malformaciones congénitas
Mayor número de cesáreas	Prematurez y RCIU

COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Complicaciones agudas

Las 3 complicaciones agudas principales de la diabetes son: cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) e hipoglucemía. Todas son condiciones que ponen en riesgo la vida, y demandan un reconocimiento y tratamiento inmediatos. Estas complicaciones generan un número significativo de hospitalizaciones y consumo de recursos en salud.

Hipoglucemía. Esta se define como la disfunción cognitiva con una concentración de glucosa sanguínea menor de 60 mg/dl; ocurre generalmente en individuos que reciben inyecciones de insulina, pero la hipoglucemía prolongada también puede ser producida por algunos fármacos hipoglucemiantes orales. Los signos y síntomas se dividen según la estimulación del sistema nervioso autónomo y según los niveles de glucosa. (Ver tabla 8-5)

TABLA 8-5 MANIFESTACIONES DE HIPOGLICEMIA

GLICEMIA	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
54 mg/dl	Taquicardia, palpitaciones, sudoración o temblor, náuseas, hambre.
50 mg/dl	Irritabilidad, confusión, visión borrosa, fatiga, cefalea, dificultad para hablar.
≤30 mg/dl	Pérdida de la conciencia, crisis epilépticas.

Cetoacidosis diabética (CD). Es el resultado directo de un desbalance entre el valor de insulina y glucagón; la hiperglucemia es secundaria a la liberación de hormonas catabólicas como glucagón, hormona del crecimiento, catecolaminas y esteroides, que en última instancia conduce a la formación de cuerpos cetónicos por lipólisis excesiva. (Ver figura 8-7). Suele desarrollarse en un plazo de 24 horas, y es frecuente edema cerebral en niños, complicación sumamente grave.^{1,23,24,25}

Las 3 anomalías metabólicas principales en la CD son la hiperglucemia, la cetosis y la acidosis metabólica:

1. La carencia de insulina conduce a la movilización de los ácidos grasos a partir del tejido adiposo como consecuencia de la falta de supresión de la actividad de la lipasa de los adipocitos, que degrada los triglicéridos para obtener ácidos grasos y glicerol.
2. El aumento de las concentraciones de ácidos grasos conduce a la síntesis de cetonas en el hígado. La acidosis metabólica se debe al exceso de cetoácidos.

3. El estrés, como la inflamación, incrementa la liberación de hormonas gluconeogénicas y predispone al individuo al desarrollo de cetoacidosis.
4. La elevación de cetoácidos, hace necesario el amortiguamiento con iones bicarbonato. Esto conduce a una disminución marcada de las concentraciones séricas de bicarbonato.
5. Las concentraciones séricas de potasio pueden ser normales o altas, a pesar de su disminución por la poliuria y el vómito prolongados
6. La hiperglucemia genera diuresis osmótica, deshidratación y pérdida crítica de electrolitos.
7. La hiperosmolaridad de los líquidos extracelulares por la hiperglucemia determina un desplazamiento del agua y del potasio desde el compartimiento intracelular hasta el extracelular.
8. La concentración extracelular de sodio con frecuencia es baja o normal, este efecto de dilución se conoce como pseudohiponatremia.

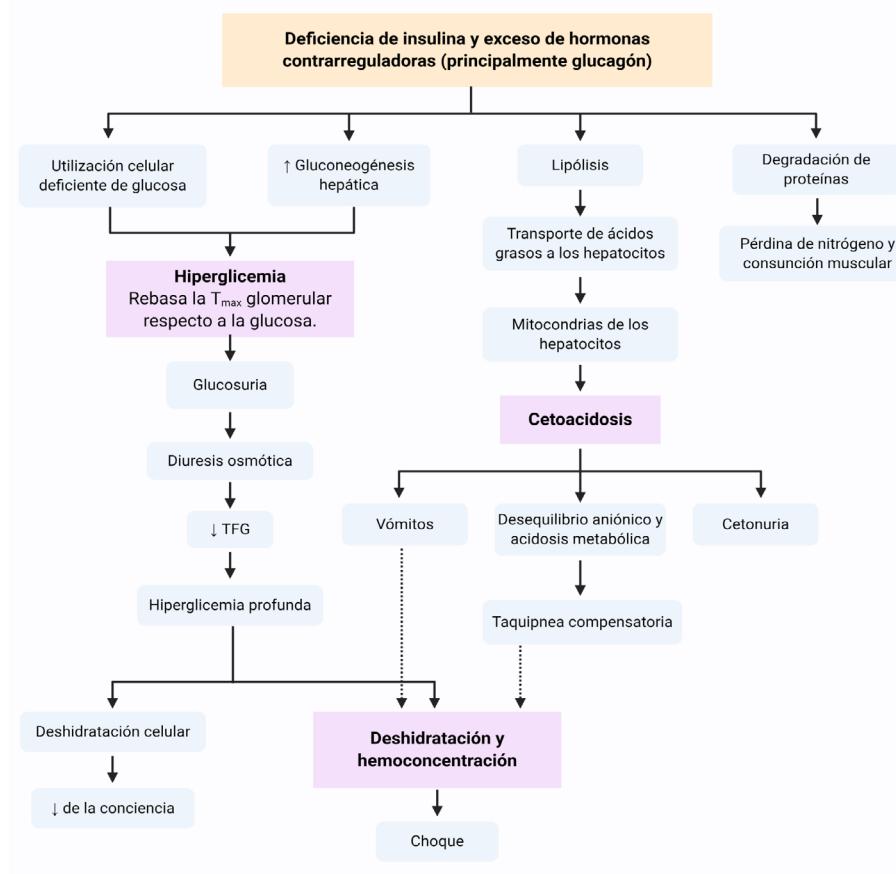


Figura 8-7 Fisiopatología de la Cetoacidosis diabética (CD).

La CD se relaciona con concentraciones muy bajas de insulina y en extremo elevadas de glucagón, catecolaminas y otras hormonas contrarreguladoras. El aumento de las concentraciones del glucagón y las catecolaminas conduce a la movilización de los sustratos para la gluconeogénesis y la cetogénesis en el hígado. Un grado de gluconeogénesis que rebasa al que se requiere para aportar glucosa al cerebro y a otros tejidos dependientes de este azúcar induce un aumento de la glucemia. La movilización de ácidos grasos libres (AGL) a partir de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo determina una síntesis acelerada de cetonas y cetosis (SNC, sistema nervioso central). Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Coma o estado hiperosmolar hiper-glucémico (EHH): El EHH se caracteriza por hiperglucemia (glucosa en sangre >600 mg/dl [33,3 mmol/l]), hiperosmolalidad (osmolaridad plasmática >320 mOsm/l) y deshidratación, ausencia de cetoacidosis y depresión del sensorio. La patogenia del EHH involucra: (Ver figura 8-8)

1. La insuficiencia de insulina, la limitación de la utilización de la glucosa, la hiperglucagonemia y el aumento de la liberación hepática de glucosa, promueven la aparición del EHH.
2. Cuando existe glucosuria masiva se presenta una pérdida de agua obligada. La deshidratación suele ser más grave que la CD.

3. Al tiempo que se contrae el volumen plasmático se desarrolla insuficiencia renal, y la limitación resultante de las pérdidas renales de glucosa conduce al desarrollo de niveles de glucemia crecientes e intensificación del estado hiperosmolar.
4. El incremento de la osmolaridad en el suero tiene como efecto la atracción de agua a partir de los cuerpos celulares, lo que incluye a las células cerebrales.

Las manifestaciones más prominentes son debilidad, deshidratación, poliuria y sed excesiva. Pueden presentarse signos neurológicos que incluyan hemiparesia, convulsiones y coma.

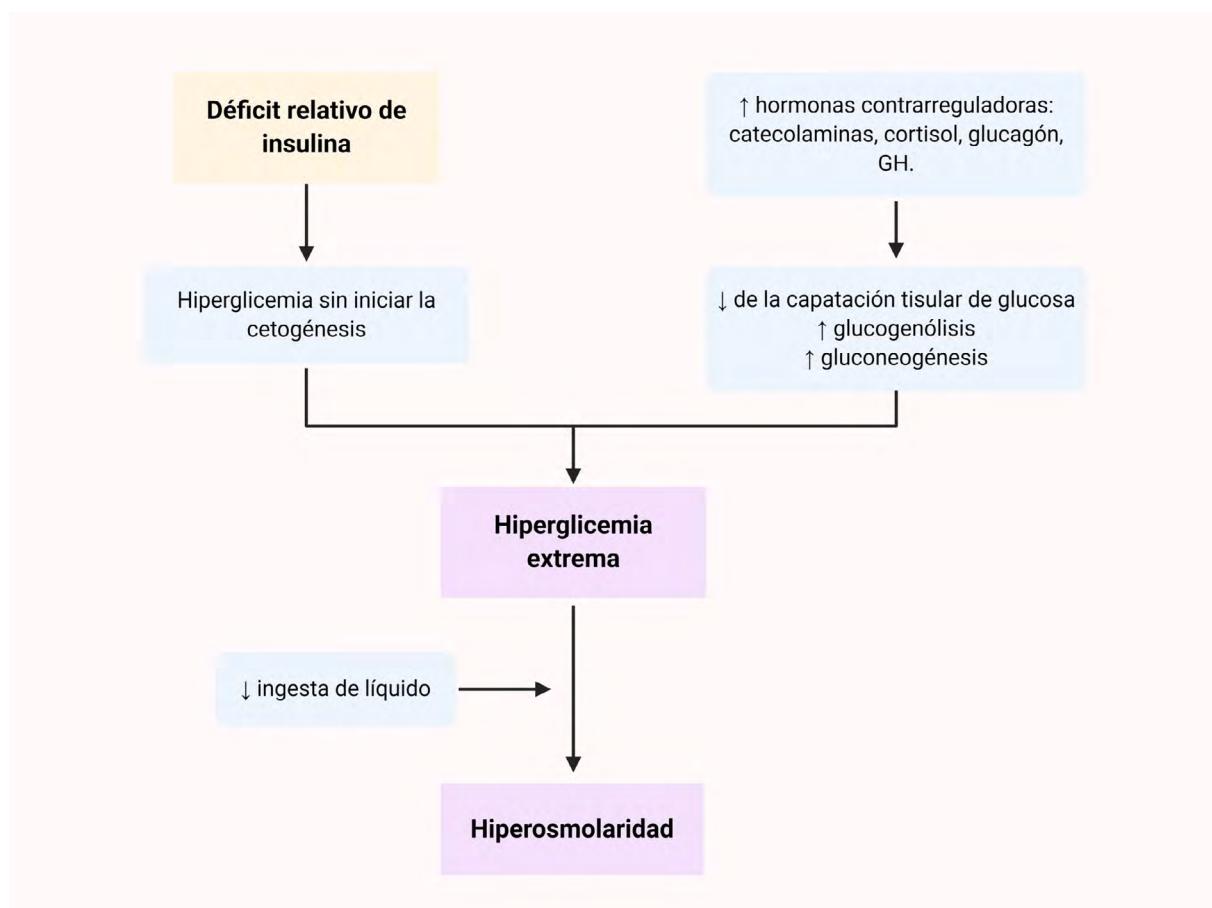


Figura 8-8 Fisiopatología del Estado hiperosmolar hiper-glucémico (EHH).

La deficiencia relativa de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas del mismo. La resistencia a la insulina aumenta la producción de glucosa por parte del hígado y altera la utilización de glucosa por el músculo esquelético, la hiperglucemia induce diuresis osmótica, provocando disminución del volumen intravascular exacerbado aún más por al aporte insuficiente de líquidos. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas de la diabetes se manifiestan a los diez años de hiperglucemia sostenida. Se dividen en vasculares y no vasculares. Asimismo, las complicaciones vasculares se dividen en microvasculares y macrovasculares.^{1,4,8,14,29} (Ver tabla 8-6)

La hiperglucemia crónica, dislipidemias e hipertensión son los principales factores de riesgo asociados a la aparición de estas complicaciones. El daño se genera por la exposición del endotelio a hiperglicemia crónica, con la subsiguiente formación de la placa ateromatosa que generará isquemia y necrosis del tejido durante su evolución. También interviene la afectación de los siguientes mecanismos moleculares:

- Glucosilación de proteínas: Períodos mantenidos de hiperglucemia alteran la estructura físico-química de las proteínas que conlleva a alteraciones morfológicas. Entre ellos, el colágeno que pierde elasticidad; lipoproteínas aumentan su capacidad de oxidación; así como, componentes proteicos de vasos que engrosan y alteran integridad de membrana basal.
- Activación de proteína cinasa C: Inhibe la sintasa endotelial de óxido nítrico (ON), disminuyendo así el ON. Dicho evento, propicia la vasoconstricción.

- Aumento de formación de estrés oxidativo: Los productos finales del metabolismo de hidratos de carbono poseen efectos prooxidantes.
- Aumento en el flujo de la vía de la hexosamina: El producto final de la vía de hexosaminas es uridina, que activa la expresión de factores de crecimiento como factor de crecimiento transformante TGF-B que aumenta fibroblastos y células de músculo liso.^{1,16,45,46}

MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE DIABÉTICO

Las metas terapéuticas individuales deben tomar en consideración:

Prevención: La prevención primaria consiste, en el fomento de la salud con la adherencia a los estilos de vida saludable. La protección específica radica en la identificación de manera precoz de las personas que presentan factores de riesgo asociadas a diabetes como HTA, obesidad, dislipidemia y tabaquismo en el caso de DM2.^{24,48,49,50}

¿SABÍAS QUE..

Los trastornos psiquiátricos clínicamente significativos como ansiedad, depresión o trastornos alimenticios son considerablemente más prevalentes en personas con diabetes que en aquellos que no la poseen.

TABLA 8- 5 COMPLICACIONES CRONICAS EN LA DIABETES

COMPLICACIÓN		DESCRIPCIÓN
COMPLICACIONES VASCULARES		
Microvasculares	Oftalmopatía	Incluyen alteraciones del cristalino, aumento de presión intraocular, córnea y globo ocular. La que mayormente destaca es la retinopatía diabética en dos etapas: no proliferativa y proliferativa. La no proliferativa se caracterizada por áreas algodonosas, edema macular y microaneurismas. La retinopatía proliferativa, por un proceso de neovascularización para permitir el aporte necesario para la supervivencia del tejido retiniano, pero al mismo tiempo, dañando la retina por superposición. ^{1,6,8,21,30,41,43,45,47}
	Neuropatía	Se pierden fibras nerviosas tanto mielinizadas como no mielinizadas debido a lesión directa de la mielina y de la irrigación. Hay pérdida de la sensibilidad, paresia o parálisis, parestesias, disestesias o dolor excesivo, si es nervio somático. Si el nervio es autónomo presentan anhidrosis o alteraciones en la peristalsis. Entre las alteraciones, los más frecuentes son, neuropatía periférica, y gastroparesia diabética. ^{1,6,8,21,30}
	Nefropatía crónica	Entre el 20-40% de los diabéticos desarrollan nefropatía diabética. La diabetes es la principal causa de nefropatía crónica. El glomérulo es el primero en sufrir el daño. Es por esto, que comienza a filtrar proteínas, función previamente evitada por la perjuria del mismo al sistema tubular. El primer hallazgo de daño renal es la microalbuminuria. ^{41,43,45,47}

Macrovasculares	Coronariopatía	La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el paciente diabético y se debe fisiopatológicamente a la creación de placas ateromatosas en las arterias coronarias.
	Arteriopatía periférica	Afectación arteriosclerótica más temprana, extensa y difusa; mayor presencia de factores de riesgo concomitantes; presencia de isquemia silente o de menor expresión clínica.
	Enfermedad vascular cerebral	La predisposición a la formación de ateromas intracraneales y engrosamiento de capa vascular íntima y la media, además de estenosis carotídea significativa son los principales factores etiopatológicos ^{1,8,21}
Otras	Gastrointestinal	Síndrome de vaciado gástrico lento secundario gastroparesia diabética, o diarrea.
	Uropatía	Incapacidad para sentir la vejiga llena, tenesmo vesical, incontinencia e infecciones recurrentes de las vías urinarias.
	Disfunción sexual	Disfunción eréctil y eyaculación retrógrada, debido a neuropatía autónoma diabética.
COMPLICACIONES NO VASCULARES		
Dermatopatías	Xerosis, prurito, cicatrización lenta, ulceraciones cutáneas, dermopatía diabética (pápulas pretibiales pigmentadas), Bullosa diabetorum (erosiones en la región pretibial), Vitíligo (DM1), Acantosis nigricans, esclerodermia, lipoatrofia en sitios de inyección de insulina.	
Alteraciones respiratorias	Caracterizado por elasticidad, volumen pulmonar y transferencia de gases disminuida; membrana alveolo-capilar engrosada, infiltrado inflamatorio, edema, hemorragia y congestión ¹⁴	
Alteraciones del sistema inmune	La hiperglucemia facilita el crecimiento de microorganismos, además, hay una disminución de procesos leucocitarios de rodamiento, adhesión y migración al foco de infección ^{18,30} .	
Pie diabético	La neuropatía, anhidrosis, vasculopatía arterial periférica; producen resequedad cutánea y posteriormente fisuras. La cicatrización disfuncional, las deficiencias inmunitarias y el medio de cultivo con altas concentraciones de glucosa permiten que se desarrolle con gran facilidad infecciones y ulceraciones ^{1,11,34}	

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) han señalado la necesidad de individualización del control y de los objetivos de los pacientes con diabetes, cada persona tiene unas características y por ello hay que ajustar las cifras de control que mejor se adapten. (Ver tabla 8-6)

TABLA 8-6 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN ADULTOS

PARÁMETRO	META
HbA1c	< 7.0 %
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	80-130 mg/dL
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial	< 180 mg/dL
Presión arterial	< 130/90 mmHg

Antidiabéticos Orales

Fármacos que aumentan la sensibilidad de tejidos a la insulina.

Biguanidas

De los antidiabéticos orales, actualmente, la metformina es el único fármaco perteneciente a la familia de las biguanidas.¹

¿SABÍAS QUE..

Las biguanidas disponibles anteriormente, fenformina y buformina, fueron retiradas del mercado en los años de 1970 debido a los índices inaceptables de acidosis láctica.

Mecanismo de acción: En general, la metformina ejerce sus efectos antidiabéticos al disminuir la producción hepática de glucosa y mejora ligeramente su utilización periférica.

Esto ocurre al aumentar el AMP intracelular y activar la cinasa de proteína dependiente de AMP, lo que es un estímulo para la producir un aumento de la captación de glucosa hepática, reducir el metabolismo no oxidativo de glucosa y la gluconeogénesis hepática, disminuyendo así la glicemia.

Efectos adversos: La metformina provoca inhibición de la cadena de fosforilación oxidativa, lo que produce acumulación de NADH al interior de la mitocondria, lo que secundariamente inhibe al ciclo de Krebs. Esto estimula a la enzima lactato deshidrogenasa a generar lactato y la consiguiente acidosis láctica. Puede producir manifestaciones gastrointestinales relacionadas con la inhibición de la absorción gastrointestinal de glucosa además de malabsorción de vitamina B12.⁵⁴

¡RECUERDA!

Al no estimular la liberación de insulina u otras hormonas, en estado normoglicémico la metformina no ejerce mucho efecto sobre la glucosa en sangre; por tal razón, rara vez provoca hipoglucemias.

Contraindicaciones: La metformina se elimina a través de excreción renal, por lo que, en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) <45 mL/min, se debe realizar ajuste de dosis, y en pacientes con TFG < 30 mL/min, su uso está contraindicado.^{54,55}

Glitazonas

Las tiazolidinedionas o glitazonas reducen la resistencia a la insulina mediante la unión al receptor nuclear PPAR- γ receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma). Incluyen: rosiglitazona y pioglitazona.⁵⁴

Mecanismo de acción: El receptor de peroxisona-proliferador-activado gamma. PPAR- γ se expresan fundamentalmente en el tejido adiposo y, en menor medida, en las células del músculo cardíaco, esquelético y células β pancreáticas. La respuesta de estos receptores es la diferenciación adipocítica, provocando aumento de la sensibilización a la insulina

e incrementando la captación de glucosa.⁵⁴

Reacciones adversas: El aumento de peso y el edema es el más común, el aumento de peso se asocia a los efectos sobre la adiposidad corporal. El edema se da por retención de volumen corporal por mecanismos no del todo dilucidados.⁵⁴

Contraindicaciones: Debido a su efecto productor de edema, se contraindica en pacientes con insuficiencia cardíaca. También está contraindicado en pacientes con hepatopatías, debido a que su metabolismo es principalmente hepático.⁵⁴

Fármacos Secretagogos de Insulina

Los secretagogos de insulina incluyen fármacos orales que afectan al conducto de potasio sensible a ATP (KATP) y medicamentos que intensifican las señales del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), de administración parenteral.¹

Moduladores de los canales KATP

Mecanismo de Acción: Los moduladores de los canales de K⁺ sensibles a ATP se dividen sulfonilureas y no sulfonilureas (metiglinidas). Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina al unirse al complejo (SUR), un sitio específico del canal KATP de las células β , inhibiendo su actividad. En cambio, las metiglinidas cumplen la misma acción pero en un sitio diferente a las sulfonilureas. La inhibición del canal KATP provoca la despolarización de la membrana celular y la cascada de eventos que conducen a la secreción de insulina.⁵⁴

Los moduladores de los canales de KATP comprenden:

- **Sulfonilureas:** incluyen glibenclamida, glimepirida, glibornurida. Reducen tanto la glucosa en ayunas como la postprandial, en general, aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas.⁵⁴
- **No sulfonilureas:** a este grupo pertenecen la metiglinida, rapeglínida, nateglinida.⁵³

Reacciones adversas: Los moduladores de los canales KATP, tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, y esta se relaciona con factores como: retraso en las comidas,

aumento en la actividad física, consumo de alcohol o insuficiencia renal.¹ Las sulfonilureas se asocian a aumento de peso, debido al incremento de las concentraciones de insulina y mejor control glicémico.⁵⁴

Contraindicaciones: debido a su metabolización, estos fármacos están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática o renal, en el caso de las sulfonilureas, estas no se recomiendan en pacientes con TFG < 60 ml/min, y las no sulfonilureas, como la repaglinida, deben de recibir ajuste de dosis en pacientes con TFG < 30 ml/min.⁵⁵

Agonistas del receptor GLP-1 (incretinas)

Las incretinas son hormonas gastrointestinales que se liberan después de la ingestión de alimentos y estimulan la secreción de insulina. Algunos ejemplos de agonistas del receptor GLP-1 incluyen a la liraglutida, semaglutida, exenatida.^{1, 55}

Mecanismo de Acción: A niveles suprafisiológicos amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa, inhiben la liberación de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico, disminuyen el consumo de alimentos y normalizan la secreción de insulina postprandial y en ayuno.^{1, 54}

Reacciones adversas: El uso de agonistas del receptor GLP-1 se asocia a mayor riesgo de tumores de células C tiroideas, y están contraindicados en personas con carcinoma medular de la tiroides o neoplasia endocrina múltiple.^{1, 53}

Contraindicaciones: El uso de exenatida no está recomendado en pacientes con TFG < 30 ml/min, y el uso de liraglutida no está recomendado en pacientes con TFG < 60 ml/min.⁵⁵

Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa IV (DPP-4)

La DPP-4 es una enzima ampliamente distribuida en todo el organismo que participa de forma vital en la inactivación de GLP-1. Los fármacos inhibidores de DPP-4 se utilizan en terapia combinada junto a la metformina para reducir los niveles de glucosa sérica y lograr los objetivos de HbA1c.^{1, 54, 56}

Dentro de esta familia: alogliptina, linagliptina, sitagliptina, saxagliptina, entre otros.¹

Mecanismo de acción: Inhiben de forma competitiva la enzima DPP-4, aumentando los niveles plasmáticos de GLP-1, por tanto, intensifican el efecto de las incretinas.¹

Efectos Adversos: la FDA (Food and Drug Administration) advirtió que raramente ocasionaba un dolor extremo en las articulaciones.⁵⁴ Hay una posible asociación con angioedema inducida por la combinación con IECAs.¹

Contraindicaciones: a excepción la linagliptina, requieren ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica. La sitagliptina y alogliptina requieren ajuste de dosis en pacientes con TFG < 50 ml/min, mientras que la saxagliptina requiere ajuste de dosis en pacientes con TFG < 30 ml/min.

Otros Antidiabéticos Orales

Inhibidores del SGLT2 (Glucosúricos)

Estos fármacos, junto a los agonistas del GLP-1, son los de elección cuando un paciente con diabetes tipo 2 cursa con una enfermedad cardiovascular ateroesclerótica o tiene factores de alto riesgo (enfermedad renal crónica y/o insuficiencia cardiaca).⁵⁶

El SGLT2 es un cotransportador de sodio glucosa localizado exclusivamente en la porción proximal del túbulo renal, que se encarga de la reabsorción tubular de estos elementos en un 80-90%.¹⁷ Pertenece a esta familia: canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.^{1, 54}

Mecanismo de Acción: Estos agentes bloquean el transporte de glucosa en el túbulo proximal por inhibición del transportador SGLT2 y así reducen la glucosa en sangre, promoviendo la excreción de glucosa en la orina (glucosuria). Es independiente de la insulina.^{1, 54}

Efectos Adversos: Incremento en las infecciones del tracto urinario bajo y aumento de las infecciones micóticas genitales, diuresis ligera, signos de hipotensión, aumento en la tendencia a hiperkalemia y combinado con otros hipoglicemiantes puede potenciar la hipoglucemía. (^{1, 55} Goodman)

Contraindicaciones: Experiencia clínica limitada e insuficiencia renal moderada.¹

Inhibidores de la Glucosidasa Alfa

Estos fármacos reducen la hiperglucemia postprandial y no afectan la utilización de glucosa ni la secreción de insulina. Son utilizados como terapia complementaria.¹

La ascarbosa, el miglitol y la voglibosa son ejemplos de esta familia.^{1, 54}

Mecanismo de Acción: Reducen la absorción intestinal del almidón, la dextrina y los disacáridos, al inhibir la acción de la alfa glucosidasa en el borde en cepillo de las células intestinales. También aumentan la liberación de la hormona GLP-1 en la circulación, promoviendo la secreción de insulina.⁵³

- Efectos Adversos:** Malabsorción, flatulencia, diarrea, distensión abdominal, aumento de transaminasas hepáticas.⁵⁴
- Contraindicaciones:** Insuficiencia renal crónica fase 4 y enfermedad hepática.⁵⁴

Agonista de la Amilina

Esta familia es utilizada como terapia coadyuvante a la insulina exógena en el tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1. El fármaco prototípico es la pramlintida.

La amilina es una hormona peptídica cosecretada con la insulina por las células beta pancreáticas en respuesta a la ingesta de alimentos.⁷

- Mecanismo de acción:** El fármaco se une al receptor de amilina activándolo, y produciendo una reducción en la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico y fomenta una sensación de saciedad.^{1, 7, 54}
- Efectos Adversos:** Náuseas, junto con la terapia de insulina provoca hipoglucemias.
- Contraindicaciones:** Pacientes con gastroparesia u otro trastorno de la motilidad gastrointestinal.

TABLA 8- ANTIIDIABÉTICOS ORALES.

FAMILIAS	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFEKTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES
Biguanidas	Metformina	↓ GNG, ↓ LG, ↑ sensibilidad a insulina, ↑ expresión de GLUT-4, ↓ absorción intestinal de glucosa, ↓ ácidos grasos libres en 10-30%. ↓ HbA1c en 1-2%	Alteraciones gastrointestinales ↓ Vitamina B12 Acidosis Láctica	Insuficiencia Renal o Hepática, Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), acidosis, hipoxemia grave, infecciones graves.
Sulfonilureas	Gliburida, Glimepirida	Agonista canal KATP en células β pancreáticas ↑ sensibilidad a insulina ↓ HbA1c en 1-2%	Hipoglucemias, ganancia de peso, ictericia, agranulocitosis, dermatosis	Insuficiencia hepática o renal, embarazo y lactancia.
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona, pioglitazona.	Activa receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma en tejido adiposo. Dicha activación: ↑ expresión GLUT-4, ↓ GNG, ↓ LG, ↓ HbA1c en 0.5-1.4%.	Ganancia de peso, edema.	Hepatopatía, insuficiencia cardíaca congestiva embarazo y lactancia.
Inhibidor de α-glucosidasa	Acarbosa, miglitol, voglibosa	Inhibición α-glucosidasas intestinal, reduciendo la absorción de almidón, dextrina y disacáridos.	Malabsorción, alteración gastrointestinal.	Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática, antecedente de obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, ICC.
Inhibidores del SLGT2	Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina	Inhibe la reabsorción de glucosa a nivel renal, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa.	ITU, fracturas por desbalance de PTH y vitamina D, cetoacidosis diabética.	Insuficiencia Renal

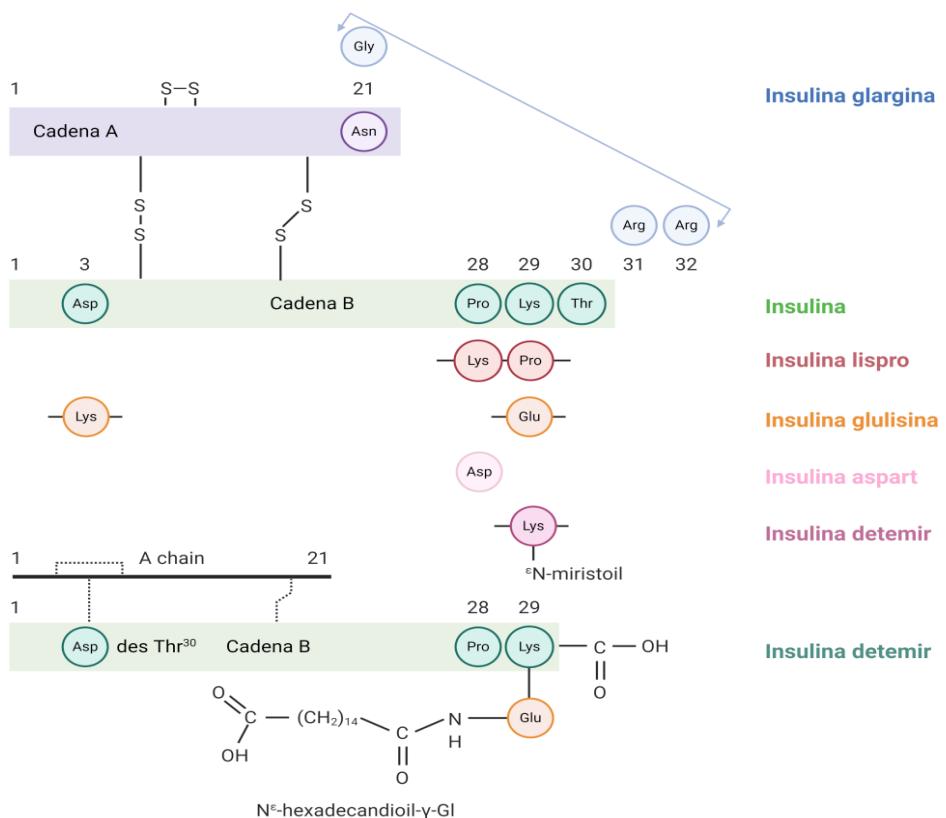


Figura 8-9 Análogos de insulina.

Las modificaciones en la estructura de aminoácidos puede modificar las características farmacocinéticas de la insulina. Estos cambios dan como resultado inicio de acción más rápido, más fijación a la albúmina y mayor duración de la acción. Autor: Luis José Ramírez.

Preparados de insulina

La insulina es la base del tratamiento en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en muchos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.⁵⁴

Los preparados de insulina se obtienen mediante tecnología de ADN recombinante, se han hecho modificaciones para mejorar sus propiedades farmacocinéticas pero que manteniendo su funcionalidad.⁷ La mayoría de las insulinas se formulan en concentraciones de 100 U/L.¹

Todos los preparados de insulina se administran generalmente por vía subcutánea, aunque a veces se usa la vía intravenosa, no se utiliza la vía oral porque son destruidas en el aparato digestivo.⁷

Formulaciones de insulina

En función de la duración de su acción, las insulinas se clasifican en preparados de acción corta y preparados de acción prolongada. Dentro de las insulinas de acción corta se distingue los análogos de acción ultrarrápida e insulina regular.

Preparados de insulina de acción corta

Análogos de insulina de acción ultrarrápida

Incluyen la insulina lispro, aspart e insulina glulisina. Estos análogos se inyectan por vía subcutánea, se absorben rápidamente y deben inyectarse 15 minutos o menos antes de una comida.

En la insulina lispro los aminoácidos 28 y 29 (lisina y prolina) de la cadena B se han invertido, la insulina aspart se forma por sustitución de prolina por ácido aspártico de la posición 28, y la insulina glulisina se obtiene al sustituir la lisina de la posición 29 por ácidos aspártico y la asparagina por lisina en la posición 3. (Ver figura 8-9). Todas estas modificaciones reducen la tendencia a agregarse y absorberse más rápidamente, llevando al control glucémico rápidamente.

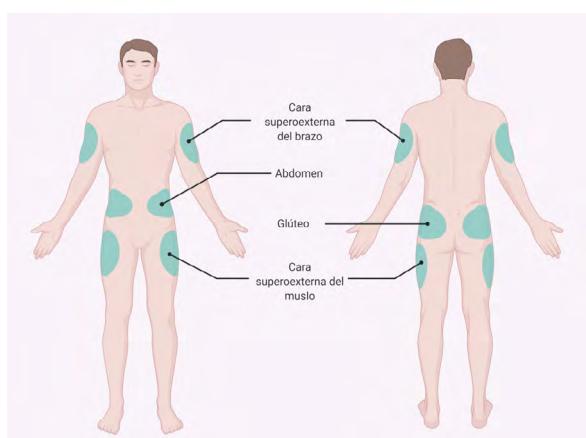


Figura 8-10 Sítios de inyección de insulina.

Los sitios de aplicación son usualmente caras laterales de brazo, abdomen y muslo superior, vía subcutánea. Se deben evitar zonas con evidencia clínica de lipohipertrofia, inflamación, edema o infección. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Insulina regular

También se denomina soluble o cristalina. Este preparado debe inyectarse 30 a 45 minutos antes de las comidas. Cuando hay preparados con concentraciones de 100 U/ML pueden administrarse por vía intravenosa o intramuscular.^{7,54}

Preparados de insulina de acción prolongada

Análogos de insulina de acción intermedia

Incluyen la insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn) y NPL (neutral protamine lispro). La insulina NPH es una suspensión que se obtiene al añadir zinc y protamina a la insulina, de este modo el inicio, el pico y la duración de acción se prolonga; su inicio de acción es alrededor de una hora posterior a la aplicación y puede durar hasta 20 a 24 horas. La insulina NPL tiene características similares a la NPH.^{7,54}

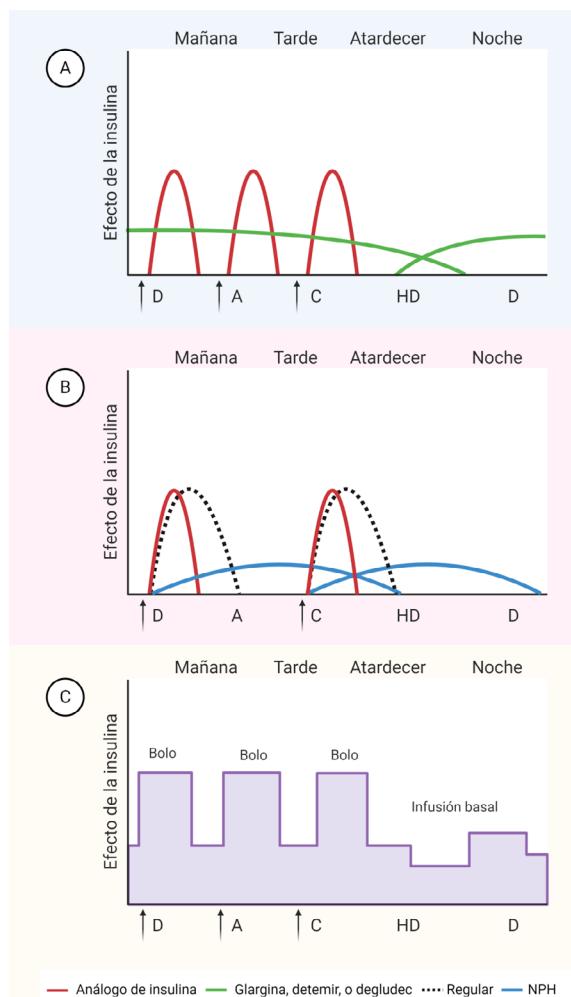


Figura 8-11 Regímenes de insulina.

A Administración de una insulina de acción prolongada para proporcionar insulina basal y un análogo de insulina de acción corta antes del desayuno (D), almuerzo (A) y cena (C). B Régimen de insulina menos estricto con inyección de insulina NPH dos veces al día que brinda insulina basal e insulina regular o un análogo de insulina proporcionando cobertura de insulina a la hora de la comida. C Nivel de insulina alcanzado después de la administración subcutánea de insulina (análogo de insulina de acción corta) mediante una bomba de insulina programada para proveer diferentes índices basales. HD: hora de dormir, NPH: protamina neutra de Hagedorn. Autor: Luis José Ramírez.

Análogos de insulina de acción prolongada

La insulina glargin se obtiene mediante al agregar dos residuos de arginina en el extremo carboxiterminal de la cadena B y la sustitución de asparagina por glicina en la posición 21 en la cadena A, todas estas modificaciones dan lugar a menor solubilidad a pH fisiológico. (Ver figura 8-9). Dado el pH ácido, no permite mezclarse con insulinas de acción corta que tienen un pH neutro.

La insulina detemir posee una cadena lateral de ácidos grasos (ácido mirístico) que prolonga su acción al retrasar su absorción y prologar su acción; al ser inyectada por vía intravenosa, se une a la albúmina por medio de la cadena lateral.

La absorción de insulina glargin y detemir son similares, y a menudo se requiere que la insulina detemir sea administrada dos veces al día.^{1,7,54}

Regímenes de insulina

El objetivo del tratamiento con insulina es lograr glucemias lo más próximo a la normalidad, con niveles de hemoglobina glucosilada menores al 7.0%, ya que se ha documentado que esto reduce las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas. Para la mayoría de los pacientes, la terapia de sustitución con insulina incluye insulina de acción prolongada e insulina de acción corta; la primera proporciona la dosis basal de insulina y la segunda cubre las necesidades posprandiales.^{1,7,54}

Habitualmente los pacientes con obesidad y los adolescentes requieren mayores dosis de insulina, debido a la resistencia de los tejidos a la insulina. Un problema que presentan los regímenes actuales es que exponen a dosis inferiores de las fisiológicas al hígado, ya que ninguna dosificación de insulina reproduce la secreción fisiológica por parte del páncreas.^{1,54}

Como parte del tratamiento con inyecciones de los preparados de insulina, pueden surgir alergias producto de la desnaturización de moléculas de insulina y sensibilidad a algunos componentes de los preparados, como el zinc o protamina; también ocurre lipohipertrofia que se deduce es producto de los efectos lipogénicos de la insulina.⁵⁴

Ideas clave

- La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando ésta no es utilizada por el organismo de manera eficaz, provocando así las manifestaciones clásicas de polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso.
- El páncreas endocrino está formado células beta secretoras de insulina y amilina que reducen la concentración de glucosa en la sangre almacenándola en forma de glucógeno; células alfa secretoras de glucagón que contribuye al mantenimiento de la glicemia por medio de la gluconeogénesis.
- La insulina cumple funciones anabólicas; y el glucagón, con funciones catabólicas; son las principales hormonas encargadas de la homeostasis de la glucosa; ambas son secretadas por el páncreas y con funciones antagónicas entre sí.
- La insulina se sintetiza a partir de su precursor la preproinsulina en las células β pancreáticas.
- Las alteraciones metabólicas debido a la falta y/o resistencia a la insulina por Diabetes Mellitus Tipo I y II serían el aumento en el uso de la grasa con fines energéticos y el descenso de las proteínas e incremento de aminoácidos en el plasma.
- La Diabetes Mellitus tipo 1 se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas. La Diabetes Mellitus tipo 2 por su parte, se caracteriza por una menor secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa y metabolismo anormal de la grasa.
- La diabetes se subdivide en dos tipos; la diabetes mediada por procesos inmunes o tipo 1-A, que desde el punto de vista anatopatológico se caracteriza por una infiltración linfocítica de las células de los islotes de Langerhans (insulitis), luego de la destrucción de las células beta, el proceso inflamatorio remite y los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmunomarcadores.
- La diabetes puede desarrollarse cuando existe enfermedad pancreática, así como en trastornos endocrinos, por efecto farmacológico o genético; incluso puede desarrollarse diabetes gestacional o diabetes insípida.
- La hiperglucemia sostenida asociada a la diabetes mellitus, constituye una disfunción metabólica implicada en la etiopatogenia de importantes alteraciones micro y macrovasculares a nivel multisistémico como ser: neuropatía diabética, insuficiencia renal, retinopatías, coronariopatías, entre otras con alta prevalencia, que no solo deterioran la calidad de vida del paciente, sino que propician elevadas tasas de mortalidad.
- La glucosuria obliga a la expulsión de orina hiposódica (diuresis osmótica), además, trastornos en la capacidad de concentración urinaria y esto contribuir aún más a la pérdida de agua.
- Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en: síntomas de DM más concentración de glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dL, glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL, concentración de Hemoglobina glicosilada (HbA1C) mayor al 6.5% y glucosa plasmática a las 2 horas mayor o igual a 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia a la glucosa.
- Para brindar un tratamiento óptimo de la diabetes, es necesario realizar un abordaje integral del paciente, siendo el principal componente el control estricto de la glucemia y la autovigilancia de la misma; seguido del estilo de vida, que incluye: orientación nutricional, dietética y psicosocial.
- Los fármacos utilizados para el control de la diabetes se denominan Antidiabéticos Orales; los más utilizados para el manejo ambulatorio son las Sulfonilureas como la Glibenclamida, y las Biguanidas como la Metformina, las Tiazolidinedionas, los Inhibidores de la Glucosidasa Alfa, y las insulinas.
- Las insulinas se clasifican según su velocidad de absorción y tiempo; en insulinas de acción rápidas e intermedias; se ha agregado la denominación de ultrarrápidas y basales o de acción prolongada.

Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Qué es la diabetes mellitus?
2. ¿En qué consiste la síntesis y secreción de insulina?
3. ¿Cuál es el papel del péptido C en el estudio de la diabetes?
4. ¿Dónde están ubicados los transportadores de glucosa?
5. ¿Qué factores inducen la gluconeogénesis y el glucólisis?
6. ¿Cómo se clasifica la diabetes mellitus?
7. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos productores de DM tipo 1?
8. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos productores de DM tipo 2?
9. ¿Qué es la insulitis?
10. ¿Cómo se explica la aparición de la acantosis nigricans en los pacientes diabéticos?
11. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de la diabetes?
12. ¿En qué consiste la diabetes gestacional y qué complicaciones maternofetales genera?
13. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico implicado en el Estado hiperosmolar hiperglucémico?
14. ¿Cómo se genera la acidosis diabética?
15. ¿Cómo se clasifican las complicaciones vasculares en la diabetes?
16. ¿Cuáles son las complicaciones no vasculares de la diabetes?
17. ¿Qué alteraciones intervienen en la producción del pie diabético?
18. ¿Cuáles son las medidas no farmacológicas esenciales en el tratamiento de la diabetes?
19. ¿Cuáles son los valores metas para el control de la enfermedad?
20. ¿Cómo se clasifican los antidiabéticos orales según su mecanismo?
21. ¿Cuáles son las características de cada preparado de insulina?

Casos clínicos

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 53 años acude al médico por dolor en el tobillo. Se torció el tobillo derecho a posición varo cuando caminaba sobre un terreno irregular el día anterior. Puede soportar peso en el tobillo y caminar. La paciente bebe de 8 a 10 cervezas por semana y no fuma ni consume drogas ilícitas. Maneja su hipertensión arterial, previamente diagnosticada, con lisinopril. Su temperatura es de 36,9 ° C, la frecuencia cardíaca es de 84 latidos por minuto y la presión arterial es de 132/80 mm Hg. El pie está caliente al tacto y tiene la piel seca. Los pulsos pedáneos son palpables, pero ligeramente disminuidos en el tobillo derecho. A la exploración física ha disminuido la sensibilidad al tacto ligero en las caras plantar y dorsal del dedo gordo del pie. Tiene un rango completo de movimiento con 5/5 de fuerza en flexión y extensión del dedo gordo del pie.

1. En este contexto, ¿a qué podría ameritar la disminución de la sensibilidad?

Debido a este hallazgo, usted indica una serie de exámenes laboratoriales y obtiene los siguientes resultados:

Resultados de Laboratorio			
Hemoglobina	15.1 g/dL	K ⁺	4.0 mEq/L
Hemoglobina A1c	6.8%	Cl ⁻	101 mEq/L
Leucocitos	7,200/mm ³	Glucosa en ayunas	189 mg/dL
Volumen corpuscular medio	82 μ m ³	BUN	24 mg/dL
Na ⁺	135 mEq/L	Creatinina	1.3 mg/dL

2. ¿Qué diagnóstico presentaría esta paciente?

3. ¿Cuál es la característica fisiopatológica de esta enfermedad?

CASO CLÍNICO 2

Un niño de 12 años es llevado al médico debido a una mayor frecuencia de micción durante el último mes. También se ha estado despertando con frecuencia durante la noche para orinar. Durante los últimos 2 meses, ha perdido 3,2 kg de peso. No hay antecedentes personales o familiares de enfermedades graves. Los signos vitales están dentro de los límites normales. El examen físico no muestra anomalías. Las concentraciones séricas de electrolitos, creatinina y osmolalidad se encuentran dentro del rango de referencia. Los estudios de orina muestran:

Resultados de Laboratorio	
Sangre	negativo
Proteínas	negativo
Glucosa	1+
Esterasa leucocitaria	Negativa
Osmolaridad	620 mOsmol/kg H ₂ O

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

2. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico productor principal?

3. ¿Cuál sería la familia de fármacos indicada?

CASO CLÍNICO 3

Un hombre de 39 años acude al médico por haber orinado con frecuencia durante los últimos 2 meses. Ha estado orinando de 8-10 veces durante el día y de 2 a 3 veces durante la noche. Dice que está bebiendo mucha agua. No tiene antecedentes de enfermedades graves y no toma medicamentos. Refiere antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los signos vitales están dentro de los límites normales. El examen físico no muestra anomalías. Los estudios de laboratorio muestran hipernatremia leve y osmolalidad plasmática alta.

Resultados de Laboratorio	
Hemoglobina	14.3 g/dL
Na ⁺	149 mEq/L
K ⁺	3.9 mEq/L
Cl ⁻	102 mEq/L
Glucosa	90 mg/dL
Osmolaridad	306 mOsmol/kg H ₂ O

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

2. ¿Qué otros hallazgos esperaría encontrar?

3. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico productor principal?

REFERENCIAS

1. Harrison. and Jameson, L., 2018. Harrison Principios De Medicina Interna. 20th ed. México D. F., [etc.]: McGraw-Hill
2. Guyton, A. and Hall, J., 2016. Guyton & Hall, Tratado De Fisiología Médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier España
3. Feduchi and biasco. Bioquímica: Conceptos Esenciales. 2da Edición. Panamericana, México.
4. Ross and Pawlina. Histología: Texto y Atlas. Correlación con biología molecular y celular. 7ma Edición. Wolters Kluwer, México.
5. Ovelar JD. Factores de riesgo asociados al mal control meta-bólico en pacientes con diabetes mellitus tratados con insulina. Revista Nacional; Itauguá, Paraguay. [Internet]. Scielo. 2016 [Consultado 26 Mar 2020].

6. Ganong and Barrett. Fisiología Médica. 26ava Edición. McGraw Hill & Lange, México.
7. Velasquez and Lorenzo. Farmacología Básica y Clínica. 18a-va Edición. Panamericana. México.
8. Gardner and Shoback. Endocrinología básica y clínica. 9na Edición. McGraw Hill & Lange. México.
9. Cervantes RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células beta pan-creáticas. Rev. Endocrinol. Nutr. [Internet]. 2013 [Consultado 26 Mar 2020]; 21(3):98-106. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>.
10. González and Hernández. Principios de Bioquímica clínica y patología molecular. Elsevier, España.
11. Naranjo Hernández Y. La diabetes mellitus: un reto para la Salud Pública [Internet]. Scielo.sld. cu. 2020 [citado 12 de abril 2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000100001
12. Martín I, López S, Garicano E, García B, Blumenfeld J. Detec-ción de la alteración del metabolismo glucídico y resistencia a la insulina en una muestra piloto infantil: Aproximación metabolómica [Internet]. Madrid; 2019 [citado 19 abril 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v21n3/2389-7066-reus-21-03-191.pdf>
13. Ochoa C, Lasprilla JD, Escobar AF, Jaramillo C. Trasplante de células madres como terapia en diabetes mellitus tipo 1. Rev. Esp. Endocrinol. Pediatr [Internet]. 2018 [Consultado 26 Mar 2020]; 9(2):26-37. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E28/P1-E28-S1715-A482.pdf>.
14. De Medeiros TD, Pereira AT, Da Silva FS, Bortolin RH, Meira KV, Bento João Da Graça BJ, et al. Ethanol extract of *Cissampelos sympodialis* ameliorates lung tissue damage in strep-tozotocininduced diabetic rats. Braz. J. Pharm. Sci. vol.56; São Paulo, Brasil. [Internet] Scielo. 2020 [Consultado 26 Mar 2020].
15. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/53_3/diabetes_mellitus.pdf
16. Hernández García F, Robaina Castillo JI, Vásquez Almoguera E. Estrés Oxidativo y diabetes mellitus, un acercamiento al tema. Revista Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2017 [citado el 11 de abril del 2020]; 13 (2): 169-185. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/262/334>
17. Souza Maria Amélia de, Freitas Roberto Wagner Junior Freire de, Lima Luciane Soares de, Santos Manoel Antônio dos, Zanetti Maria Lúcia, Damasceno Marta Maria Coelho.
18. Calidad de vida relacionada con la salud de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Rev. Latino-Am. Enferma-gem [Internet]. 2019 [citado 2020 Abr 20]; 27: e3210. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2961.3210>.
19. Fisiología del Apetito y el Hambre. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6194254.pdf>
20. Wiechers, 2004. Oftalmología en la práctica de la medicina general. Cuarta edición, McGraw Hill education, México. pp 160,161.
21. Musso CA, Capurro LI, Mingote EV, Forti LU, Guaita MS. Nueva generación de insulinas: glargina U300: Resumen de evidencia clínica. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2019 ago. [citado 2020 Abr 13]; 79(4): 241-250.
22. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Becerra A, Ortega E, Obaya J et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actuali-zación de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardio-vascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2018). Clínica e Investigación en Arterios-clerosis [Internet]. 2018 [citado 2020 Abr 13];30(3):137-153.
23. Apaolaza P, Soto N, Codner E. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. Revista Médica de Chile [Internet]. 2017 [citado el 11 de abril del 2020]; 145: 630-640. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n5/art11.pdf>
24. Méndez Y, Barrera M, Ruiz M, Masmela K, Parada Y, Peña C et al. Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema [Internet]. Pesquisa.bvsalud.org. 2020 [citado 12 de abril 2020]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-980386>
25. Di LorenziBruzzone Roberto Milton, Bruno Lorena, Pandolfi Marcelo, Javier Gerardo, Goñi Mabel. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. 2017 [Internet]. [citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26445/rmu.2.3.3>.

26. Torres Jumbo RF, Acosta Navia MK, Rodriguez Aviles DA, Barrera Rivera MK. Complicaciones agudas de diabetes tipo 2. RECIMUNDO [Internet]. 6 mar 2020 [citado 13 abr 2020]; 4(1(Esp)): 46-7. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/782>

27. Rivas-Alpizar E, Zerquera-Trujillo G, Hernández-Gutiérrez C, Vicente-Sánchez B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la atención primaria de salud. Revista Finlay [Internet]. 2017 [citado 13 abril 2020]; 1(3): 229-250. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70165>

28. Casals Cristina, Casals Sánchez José-Luis, Suárez-Cadenas Ernesto, Aguilar Trujillo Mª Pilar, Estébanez Carvajal Francis-ca María, Vázquez Sánchez Mª Ángeles. Fragilidad en el adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el control glucémico, perfil lipídico, tensión arterial, equilibrio, grado de discapacidad y estado nutricional. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 ago. [citado 2020 Abr 14]; 35(4): 820-826. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000800011&lng=es

29. Martínez Roberto, Soler José, González Juan, Górriz José Luis. ¿Serán las nuevas moléculas efectivas en protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética? 2019. [Internet] [citado 13 de abril de 2020] [Citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <https://www.revistaneurologia.com/es-seran-las-nuevas-moleculas-efectivas-articulo-S0211699518301176#bibliografia>

30. Orozco D, Mata M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones [Internet]. España; 2016 [citado 19 abril 2020].

31. Villarroel LM, Candia MM, Ramírez DA. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. Acta médica, Grupo Ángeles vol.15 no.3; Ciudad de México D.F., México. [Internet] Scielo. 2020 [Consultado 26 Mar 2017]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000300207&lang=es

32. González Casanova JM, Machado Ortiz FO, Casanova Moreno MC. Pie diabético: una puesta al día. Univ. Méd. Pina-reña [Internet]. 2019 [citado 13 abril 2020]; 15(1): 134-147.

33. Reyes-Sanamé FA, Pérez-Álvarez MA, Figueredo EA, Ramírez-Estupiñan M, Jiménez-Rizo Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Correo científico medico [internet]. 2016 [citado 13 abril 2020]; 20(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-43812016000100009&script=sci_arttext&lng=pt

34. Arenas. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento, 6ta edición. McGraw Hill. <https://access-medicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1538§ionid=102307945>

35. Litwak L, Querzoli I, Musso C, Dain A, Houssay S, Costa Gil J. Monitoreo continuo de glucosa: Utilidad e indicaciones [Internet]. Scielo.org.ar. 2018 [citado el 13 April 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000100 007&lang=pt

36. Cos Ana Isabel de, Gutiérrez-Medina Sonsoles, Luca Bogdana, Galdón Alba, Chacín Juan Simon, Mingo Maria Luisa de et al. Recomendaciones para la práctica clínica en diabetes y obesidad. Los acuerdos de Madrid. Documento consensuado por los grupos de trabajo de las sociedades científicas: SENDIMAD, SOMAMFYC, SEMG Madrid, SEMERGEN Madrid y RedGDPS. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 Ago [citado 2020 Abr 13] 35(4): 971-978. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000800032&lng=es

37. Orozco Beltrán Domingo. Nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2018 [citado 2020 Abr 14]; 11(3): 122-124. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2018000300122&lng=es

38. Schwartz and Brunicardi. Principios de Cirugía. 9na Edición. McGraw Hill, México.

39. Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández Peredo AR, Martínez-López MA et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. Med Int Méx [Internet]. 2017 ene [citado 2020 Abr 13] ;33(1):91-98. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n1/0186-4866-mim-33-01-00091.pdf>

40. ARIAS MARIO, MONTEIRO LARA J, ACUÑA-GALLARDO STEP-HANIE, VARAS-GODOY MANUEL, RICE GREGORY E, MONCKEBERG MAX et al. Vesículas extracelulares como predictores tempranos

de diabetes gestacional. Rev. méd. Chile [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 Abr 13]; 147(12): 1503-1509. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019001201503&lng=es

41. Pilar Hevia. Educación en diabetes. Rev. Med. Clin. Condes [internet]. 2016 [citado 13 abril 2020]; 27(2): 271-276. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300165>

42. Retinopatía Diabética: Prevalencia y factores de riesgo asociados. [Internet]. Cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe. 2020 [citado 12 de abril 2020]. Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarriónica/article/download/30/24>

43. Duran-Agüero Samuel, Landaeta-Díaz Leslie, Cortes Lilia Yadira. Consumo de lácteos y asociación con diabetes e hipertensión. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 Abr 13]; 46(6): 776-782. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182019000600776&lng=es.

44. Pinilla-Roa, Análida Elizabeth, Barrera Perdomo, María del Pilar. Prevención en diabetes mellitus y riesgo cardiovascular enfoque médico y nutricional. 2018. [Internet] [citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=70908914>?

45. Petermann F, Díaz-Martínez X, Garrido-Méndez A, María Leivad A, Adela Martínez M, Salasf C, Poblete-Valderrama F, Celis-Morales C. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y actividad física en personas con antecedentes familiares de diabetes. Gaceta Sanitaria. [Internet]. 2019. [citado 2020 Abr 05].

46. Díaz Casasola L, Luna Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. Medicina e Investigación [Internet]. 2016 [citado el 11 de abril del 2020]; 4 (1): 52-57. Disponible en: <http://www.rmi.diauaemex.com/pdf/2016/enero/12-Espacio%20%cad%C3%A99 mico%20Estudiantil.pdf>

47. González-Robledo G, Jaramillo Jaramillo M, Comín-Colet J. Diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Elsevier. [Internet]. 2019. [citado 2020 Abr 05].

48. Cardenas Monzón L, Negrin-Caceres Y. Influencia de la diabetes mellitus en la superficie ocular. Revista cubana de oftalmología. [Internet]. 2019. [citado 2020 Abr 05]. Disponible en: http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view-File/798/pdf_24

49. Lahsen M Rodolfo, Liberman G Claudio. PREVENCIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2003 Ago [citado 2020 Abr 19]; 30(2): 80-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182003000200002>

50. Di LorenziBruzzone Roberto Milton, Bruno Lorena, Pandolfi Marcelo, Javíer Gerardo, Goñi Mabel. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. 2017 [Internet]. [citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26445/rmu.2.3.3>

51. García B. Hernán. Risk factors and prevention in diabetes mellitus type 1: an update. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2001 Jul [citado 2020 Abr 19]; 72(4): 285-291.

52. Lagos María Elena, Salazar Alide, Sáez Katia. Perfil de usuarios con diabetes e hipertensión arterial y su relación con indicadores de resultado clínicos. Rev Chil Cardiol [Internet]. 2018 Dic [citado 2020 Abr 13]; 37(3): 161-169.

53. Celis-Morales Carlos, Petermann-Rocha Fanny, Leiva Ana, Troncoso Claudia, Garrido-Méndez Alex, Alvarez Cristian. Revertir la diabetes mellitus Tipo 2 a través de la pérdida de peso corporal no es una misión imposible. Rev. méd. Chile [Internet]. 2018 Nov [citado 2020 Abr 13]; 146(11): 1362-1364.

54. Muñoz G, Degen C, Schröder J, Toro P. Diabetes mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. Rev. Med. Clin. Condes. [Internet]. 2016 [Consultado 26 Mar 2020]; 27(2):266-270.

55. Goodman L, Bunton L, HilalDandan R, Knollmann B, Gilman A, Gilman A et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2019.

56. Dominijanni S, Cipriani S, Malaguti M, Triolo L, Ansaldi F, Floccari F. Antidiabetic Medication in Patients with Chronic Kidney Disease: What's New?. Nephrology @ Point of Care. 2017;3(1):napoc.5000210.

57. Vijan S. Type 2 Diabetes. Annals of Internal Medicine. 2019;171(9):ITC65.

UNIDAD

3

Trastornos Renales

CONTENIDO

- **Capítulo 9:** Lesión Renal Aguda e Insuficiencia Renal Crónica

Al finalizar la unidad, el estudiante será capaz de:

OBJETIVOS:

- Describir los mecanismos fisiopatológicos implicados en el patogénesis de lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica.
- Categorizar los hallazgos clínicos y laboratoriales de pacientes con LRA e IRC.
- Fundamentar el manejo de LRA e IRC de acuerdo a las etiología y evitar las principales complicaciones.

Lesión Renal Aguda e Enfermedad Renal Crónica

Luis José Ramírez Osorio, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, German Humberto Ramos Baca, Leny Vanessa Oliva Sánchez, David Alejandro Ordoñez Montano, Carlos Eduardo Solórzano Flores, Sindy Michelle Vásquez Pineda, Mónica Gisella Castro Banegas, Anthony Smelin Bautista Toro, Sara Gabriela Rivera Flores, Valeria Clarissa Bellorin Castejon

Resumen

La lesión renal aguda (LRA) se caracteriza por una disfunción renal acelerada, siendo la disminución de la filtración glomerular con desregulación del equilibrio electrolítico y retención de productos metabólicos residuales excretados por el riñón, las principales funciones afectadas. La lesión renal crónica (LRC) se define como una alteración de la estructura o de la función renal de manera persistente y progresiva durante al menos tres meses. Ambas patologías están interconectadas entre sí, comparten ciertos mecanismos en algunas de sus alteraciones. Ambos trastornos renales cursan con hiperpotasemia, alteraciones en el equilibrio ácido-base, modificaciones en la volemia y empeoramiento de la lesión. A LRC, dada la cronicidad de la presentación, se le agregan alteraciones en el metabolismo de calcio y fosfato, además de cambios hematológicos como anemia o disfunción inmunitaria. Si las medidas para el control de las complicaciones no son suficientes, o pese a ellas, la tasa de filtración glomerular (TFG) persiste disminuida, junto con un empeoramiento del estado general del paciente que conlleva múltiples complicaciones refractarias, el mejor método a considerar es la diálisis. El manejo de LRA o LRC depende de la complicación del paciente, debe ser individualizado.

Palabras clave:

Síndrome metabólico; Obesidad; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Enumerar las bases anatómicas y fisiológicas renales alteradas en los trastornos renales.
- Conceptuar lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica entorno a características de los mecanismos fisiopatológicas y manifestaciones clínicas.
- Contrastar las clasificaciones laboratoriales, etiológicas, anatómicas y fisiopatológicas de LRA e LRC.
- Especificar el manejo terapéutico de un paciente con LRA e LRC, según el tipo de complicación o etiología.

CÓMO CITAR

Ramírez Osorio, L. J., Henríquez Pérez, G. S., Caceres Carranza, F. J., Oliva Hernández, G. R., Ramos Baca, G. H., Oliva Sánchez, L. V., Ordoñez Montano, D. A., Solórzano Flores, C. E., Vásquez Pineda, S. M., Castro Banegas, M. G., Bautista Toro, A. S., Rivera Flores, S. G., y Bellorin Castejon, V. C. (2024). Lesión Renal Aguda e Insuficiencia Renal Crónica. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Soto (Eds.). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 188-215). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c302>

INTRODUCCIÓN

La lesión renal se ha clasificado en dos síndromes diferentes, de acuerdo a su evolución clínica: lesión renal aguda (LRA) y lesión renal crónica (LRC). Los estadios y etapas de ambos síndromes renales se establecen mediante la concentración de creatinina sérica o la tasa de filtración glomerular (TFG), identificados como los principales marcadores funcionales.

La LRA es un síndrome que se caracteriza por un descenso brusco del filtrado glomerular y aumento de productos nitrogenados en sangre. Clínicamente se asocia a oliguria en dos terceras partes de los casos, dependiendo de la localización o causa del daño.

La LRC en el adulto, se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal, o un filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sin otros signos de lesión renal. La enfermedad renal crónica se considera el camino final común de un conjunto de alteraciones que afectan al riñón de forma crónica e irreversible.

El manejo de un paciente con LRA o LRC depende de la complicación del paciente, el estadio de la enfermedad y las comorbilidades. Debe tratarse a cada nefrópata de manera individualizada. El tratamiento del deterioro renal avanzado en ambos síndromes es la diálisis.

BASES ANATÓMICAS RENALES

Anatomía Macroscópica

El riñón es un órgano par que se ubica en la región retroperitoneal, entre el nivel de la doceava vértebra torácica (T12) y la tercera vértebra lumbar (L3), el riñón derecho se ubica en posición más baja al ser desplazado por el hígado, tienen una longitud de 12 +/- 2 cm, amplitud 6 cm y grosor 3 cm, su peso en un adulto normal es de 150 a 170 gramos.

Cada riñón está recubierto por una cápsula fibrosa apenas distensible. En el centro de la superficie cóncava, una hendidura en la cápsula, o hilio, sirve como puerta de entrada a la arteria y los nervios renales, y como salida para la vena renal, los vasos linfáticos y el uréter. El hilio se abre hacia un espacio poco profundo denominado seno renal que está rodeado por completo por parénquima renal, a excepción del punto por donde conecta con el extremo superior del uréter.²

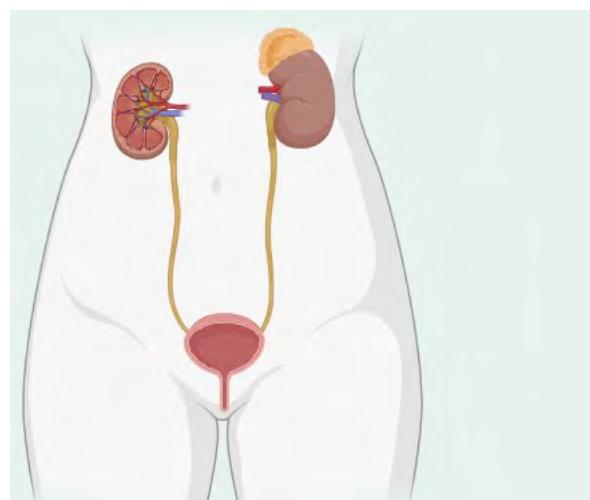


Figura 9-1 Anatomía macroscópica renal.

Disposición de los riñones dentro de la cavidad abdominal.

Está subdivido en corteza y médula. La médula está conformada por estructuras denominadas pirámides y estas son consideradas zonas extremadamente susceptibles a la hipoxia. Asimismo, las pirámides desembocan en cálices menores y mayores que finalizan al confluir en la pelvis renal hacia el uréter.

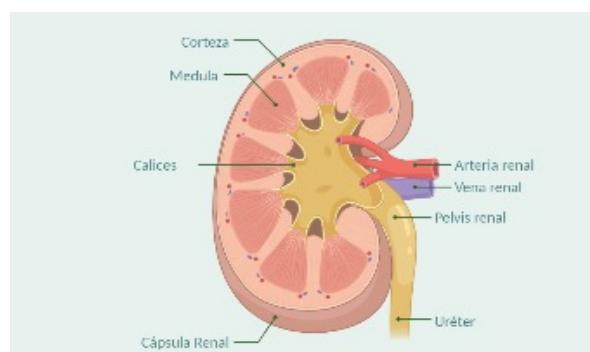


Figura 9-2 Corte coronal de riñón derecho.

Disposición de la corteza y de la médula renal hacia el uréter.

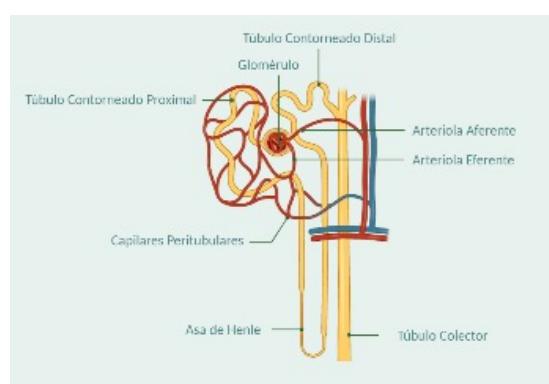


Figura 9-3 Unidad morfológica renal, la nefrona.

Disposición de los túbulos renales en relación al ovillo glomerular.

Anatomía Microscópica

La unidad funcional del riñón es la nefrona, de las cuales hay aproximadamente un millón por cada riñón. El corpúsculo renal constituye el inicio de la nefrona. Está formado por el glomérulo, que es un ovillo de capilares compuesto por 10 a 20 asas capilares, rodeado por una estructura epitelial bilaminar, la cápsula renal o cápsula de Bowman. La cápsula de Bowman es la porción inicial de la nefrona, donde la sangre que fluye a través de los capilares glomerulares se filtra para producir el ultrafiltrado glomerular. Los capilares glomerulares son irrigados por una arteriola aferente y son drenados por una arteriola eferente que después se ramifica para formar una nueva red de capilares que irriga los túbulos renales. El sitio donde la arteriola aferente entra y la arteriola eferente sale a través de la capa parietal de la cápsula de Bowman, se denomina polo vascular. En el lado opuesto a este sitio se encuentra el polo urinario del corpúsculo renal, donde se inicia el túbulito contorneado proximal.³

La corteza renal está constituida principalmente por glomérulos, túbulos contorneados proximal y distal, mientras que las asas de Henle y túbulos colectores corticales ocupan principalmente la región medular.

El aparato de filtración, también llamado barrera de filtración glomerular, está encerrado por la hoja parietal de la cápsula de Bowman y tiene tres componentes diferentes:

- **Endotelio de capilares glomerulares:** que posee numerosas fenestraciones. Estas fenestraciones son más grandes, más numerosas y más irregulares que las fenestraciones de otros capilares. Contiene gran cantidad de conductos acuosos de acuaporina permitiendo el rápido paso de agua a través del epitelio.
- **Membrana basal glomerular (MBG):** una lámina basal gruesa que es el producto conjunto del endotelio y los podocitos, que son las células de la hoja visceral de la cápsula de Bowman.
- **Podocitos (Células especializadas o células epiteliales viscerales):** Estas células emiten sus evaginaciones alrededor de los capilares glomerulares, hoja visceral de la cápsula de Bowman.³

BASES FISIOLÓGICAS RENALES

Aunque los riñones suponen <0,5% del peso corporal total, reciben aproximadamente el 25% del gasto cardíaco (1,25l/min) en los individuos en reposo. Este flujo sanguíneo tan alto le suministra el plasma sanguíneo necesario para formar un ultrafiltrado en los glomérulos.

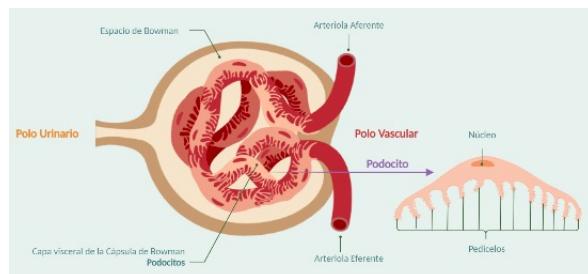


Figura 9-4 Barrera de filtración glomerular.

Aceramiento a uno de los tres componentes de la barrera: endotelio de los capilares glomerulares, membrana basal glomerular y podocitos.

El aparato yuxtaglomerular es una región especial de la nefrona constituido por la arteriola aferente, arteriola eferente, y la rama ascendente del asa de Henle en su porción distal. En este último segmento tubular se presenta un grupo de células epiteliales hiperplásicas que constituyen la mácula densa, con importantes propiedades en la detección del contenido de sodio en la luz tubular. En la pared de la arteriola aferente existen células musculares especializadas llamadas yuxtaglomerulares o granulosas, que contienen renina, siendo el único sitio demostrado hasta la fecha de síntesis de la misma.¹

Filtración glomerular

El primer escalón en la formación de la orina es la ultrafiltración del plasma por el glomérulo. En los adultos sanos, la TFG varía entre 90 y 140 ml/min en los hombres, y entre 80 y 125 ml/min en las mujeres. Por ello, en 24 horas se filtran por el glomérulo unos 180L de plasma. El ultrafiltrado del plasma carece de elementos celulares (hematíes, leucocitos y plaquetas) y esencialmente está libre de proteínas. La concentración de sales y moléculas orgánicas, como glucosa y aminoácidos, es similar en el plasma y en el ultrafiltrado.

La ultrafiltración se produce por las fuerzas de Starling (presiones hidrostática y oncótica) que gobiernan el flujo del líquido a través de las paredes de los capilares en el glomérulo, al igual que en el resto de capilares del cuerpo, dando lugar a una filtración neta. Se limita la filtración de moléculas basándose en el tamaño y la carga eléctrica. Debido a que la albúmina filtrada se reabsorbe ávidamente en el túbulo proximal, casi no existe albúmina en la orina.⁴

La presión hidrostática en el capilar glomerular (PGC) promueve el movimiento de líquidos desde el capilar glomerular hacia el espacio de Bowman. Basándose en que el coeficiente de reflexión (σ) de las proteínas a través del capilar glomerular es prácticamente 1, el ultrafiltrado glomerular está libre de proteínas, y la presión oncótica en el espacio de Bowman (π_{BS}) es prácticamente cero. Por tanto, PGC es la única fuerza que favorece la filtración. La presión hidrostática en el espacio de Bowman (PBS) y la presión oncótica en el capilar glomerular (π_{GC}) se oponen a la filtración.⁴ La TFG es proporcional a la suma de las fuerzas de Starling que existen a través del capilar $[(PGC - PBS) - \sigma(\pi_{GC} - \pi_{BS})]$ multiplicadas por el coeficiente de ultrafiltración (Kf).

ECUACIÓN-1 Tasa de filtración glomerular:

$$TFG = Kf [(PGC - PBS) - \sigma(\pi_{GC} - \pi_{BS})]$$

Kf es el producto de la permeabilidad intrínseca del capilar glomerular por el área de la superficie glomerular disponible para la filtración. La TFG se puede alterar cambiando Kf o por cambios en cualquiera de las fuerzas de Starling. En los sujetos sanos, la TFG se regula por alteraciones en la PGC que están mediados por cambios en la resistencia de la arteriola aferente o eferente.⁴

¿SABÍAS QUÉ...

La presión hidrostática dentro de la arteriola aferente es baja pero positiva, esto favorece la filtración glomerular debido a que favorece la salida de agua y electrolitos.

Además, el espacio de Bowman es indispensable ya que posee presión negativa que dirige las sustancias dentro del glomérulo hacia el polo urinario para la subsiguiente formación de orina.

Una vez colapsadas las paredes de la cápsula de Bowman, el espacio de Bowman desaparece y el aparato glomerular deja de filtrar para siempre. Aparte del glomérulo, los alvéolos pulmonares y los ventrículos cardíacos son estructuras del organismo que una vez que sus paredes se colapsan no pueden volver a funcionar.

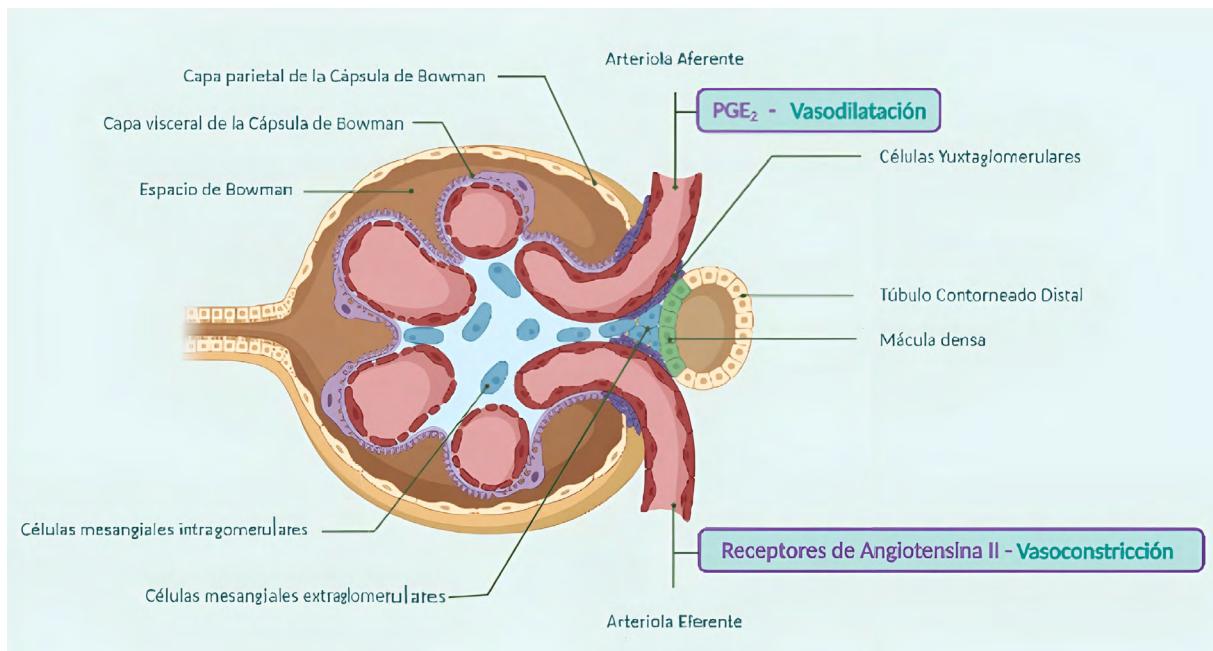


Figura 9-5 Papel de las prostaglandinas Angiotensina II en la filtración glomerular.

Para que el filtrado glomerular pueda efectuarse de manera eficaz se necesita que la sangre permanezca por más tiempo a nivel del glomérulo. Esto se logra a través de generar una dilatación previa al glomérulo (arteriola aferente) mediada por prostaglandinas; y una contricción posterior a abandonar el glomérulo (arteriola eferente) mediada por la angiotensina II.

Flujo sanguíneo renal y prostaglandinas

El flujo de sangre a través de los riñones tiene diversas funciones importantes, incluyendo las siguientes:

1. Determina indirectamente la TFG.
2. Modifica la relación de reabsorción de agua y solutos por el túbulo proximal
3. Participa de la concentración y la dilución de la orina.
4. Aporta oxígeno O₂, nutrientes y hormonas a las células de la nefrona, y recoge, dióxido de carbono CO₂, líquidos y solutos reabsorbidos a la circulación general.
5. Aporta sustratos para su excreción en la orina.⁴

¡RECUERDA!

Los fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) no selectivos que inhiben la secreción de prostaglandinas están vinculados a lesión renal debido al papel indispensable de la PGE2 para la filtración glomerular.

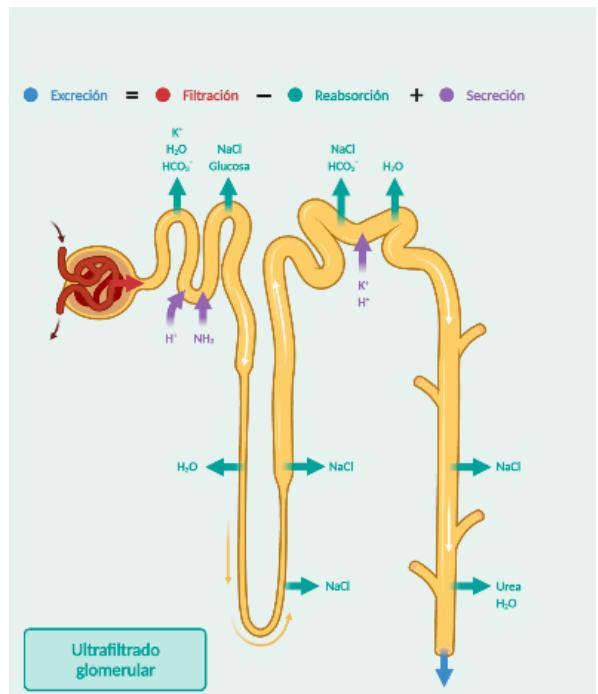


Figura 9-6 Ultrafiltrado glomerular.

La excreción urinaria de un adulto sano es de 1-2 ml/kg/h. Puede ser mayor o menor dependiendo de factores como la velocidad de filtración que en promedio es de 125 ml/min, la cantidad de iones y nutrientes reabsorbidos por los capilares peritubulares o la secreción de los mismos.

El flujo sanguíneo renal (FSR) es aproximadamente de 1 l/min del total de 5 l/min del gasto cardíaco total.² El fenómeno por el cual FSR y TFG se mantienen relativamente constantes, denominado autorregulación, se consigue por los cambios en la resistencia vascular, principalmente por la arteriola aferente del riñón. En la autorregulación de FSR y TFG son importantes dos mecanismos: un mecanismo que responda a los cambios en la presión arterial, y otro que responda a los cambios, cloruro de sodio [Cl⁻] en el líquido tubular.

El mecanismo sensible a la presión, el así llamado mecanismo miogénico, se basa en propiedades intrínsecas de la musculatura lisa vascular, en forma tal que al aumentar la presión en las paredes de la arteriola aferente en forma refleja se genera contracción de las fibras musculares impidiéndose la modificación en el FSR. El segundo mecanismo es la retroalimentación tubuloglomerular el cual se activa cuando se presenta alto filtrado glomerular, lo que genera excesivo aporte de NaCl a los segmentos distales, principalmente la macula densa, con aumento en sus concentraciones intracelulares, estimulándose la generación de adenosina a partir del adenosín trifosfato ATP y vasoconstricción de la arteriola aferente con disminución del filtrado glomerular. Por el contrario cuando el aporte de cloruro de sodio a la macula densa disminuye se atenúa la retroalimentación tubuloglomerular y se libera óxido nítrico y prostaglandina E2, potentes vasodilatadores de la arteriola aferente y restauradores de la TFG.¹

Regulación de la presión arterial

Los riñones desempeñan una función dominante en la regulación a largo plazo de la presión arterial al excretar cantidades variables de sodio y agua. Los riñones también contribuyen a la regulación a corto plazo de la presión arterial mediante la secreción de hormonas y factores o sustancias vasoactivos, como la renina, que dan lugar a la formación de productos vasoactivos (p. ej., la angiotensina II).⁵

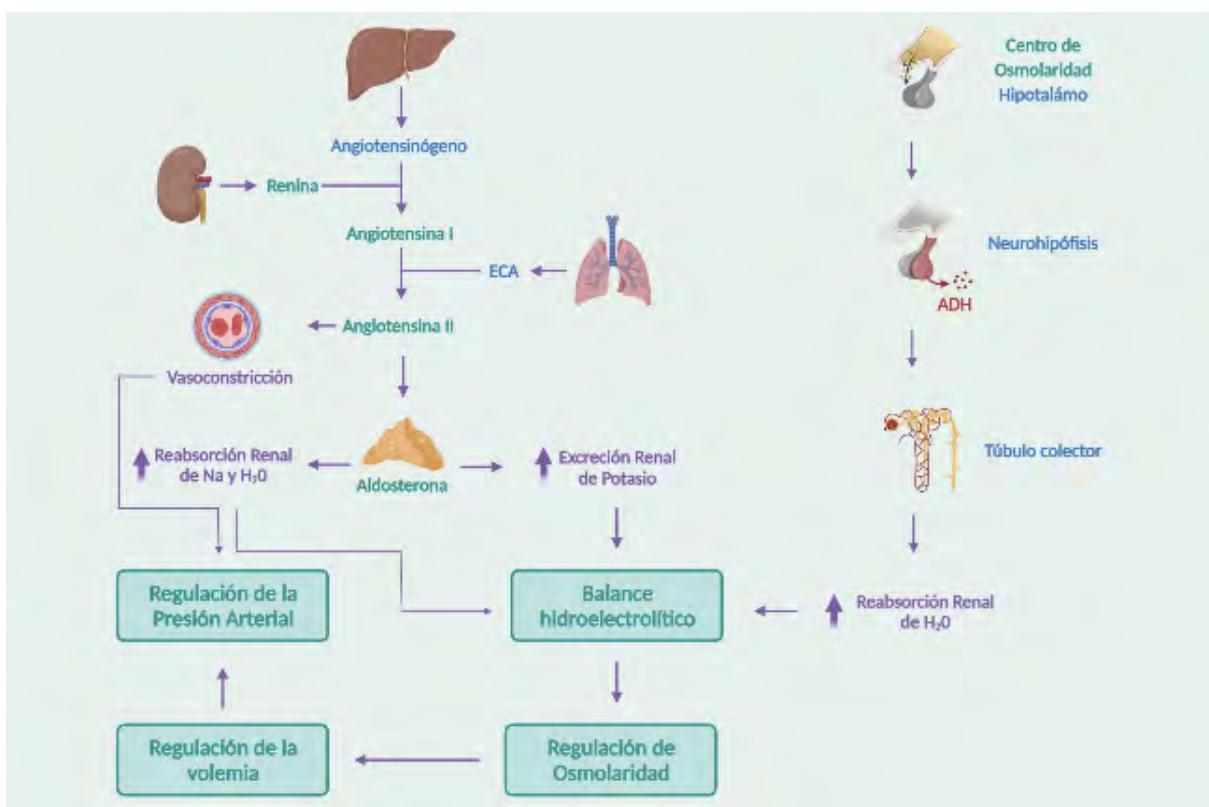


Figura 9-7 Función renal en la homeostasis de la presión arterial.

El sistema renina angiotensina aldosterona y la hormona antidiurética (ADH o Vasopresina) confluyen en el control del balance hidroelectrolítico que ayuda a regular la osmolaridad y con esto la cantidad de agua reabsorbida a nivel renal. De esta manera, sostienen la volemia y la presión arterial. La angiotensina II, por si sola, también es un potente vasoconstrictor que aumenta la resistencia vascular periférica, y así, la presión arterial.

Equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base

Equilibrio hidroelectrolítico

En relación a la participación del riñón en el equilibrio hídrico podemos decir que es el principal órgano que regula el balance de agua. En condiciones normales, de los 180 litros de filtrado glomerular generados, 177-178 son reabsorbidos.

Los túbulos colectores reabsorben agua por los canales de agua (acuaporina 2) en las células principales esencialmente en presencia de hormona antidiurética (ADH) o Vasopresina. Esta última hormona es quien determina que se produzca una orina concentrada (1200 mosmol/L) o diluida (50 mosmol/L) dependiendo de la ingesta de líquidos del individuo o de las condiciones medioambientales en que se encuentra.¹

Reabsorción de Sodio

La función principal de los túbulos renal eses recuperar la mayor parte del líquido y de los solutos

filtrados en el glomérulo. La mayor parte de esta recuperación del filtrado glomerular tiene lugar en el túbulos proximal, que reabsorbe NaCl, NaHCO₃, nutrientes filtrados (p. ej., glucosa y aminoácidos), iones divalentes (p. ej., Ca²⁺, HPO₄²⁻ y SO₄²⁻) y agua.¹

Equilibrio del potasio

El riñón es muy importante en el balance del potasio corporal, elimina el 90% del potasio aportado por la dieta, siendo el 10% restante eliminado por tubo digestivo y sudor. El túbulos proximal reabsorbe fijamente el 67% del potasio filtrado, y la rama ascendente del asa de Henle un 20%.¹

Regulación ácido-base

Los riñones contribuyen a la regulación acido-básica junto a los pulmones y los amortiguadores del líquido corporal mediante la excreción de ácidos y la regulación de los depósitos de amortiguadores en el líquido corporal.⁵

El riñón participa en la regulación ácido-base en varias formas:

1. Reabsorbe el bicarbonato filtrado en el túbulo contorneado proximal.
2. Regenera el bicarbonato titulado tanto en túbulo contorneado proximal como distal.
3. Sintetiza amonio a partir de la glutamina, el cual luego es secretado en el túbulo contorneado proximal.
4. Secreta activamente hidrogeniones por la H^+ ATPasa, acción llevada a cabo por las células intercaladas tipo A en los túbulos colectores.¹

más importante de la acidez titulable, mecanismo que representa 1/3 parte de la excreción neta de ácidos no volátiles del organismo.

La reabsorción de fosfatos es estimulada por la Vitamina D, depleción de fosfatos, hormona del crecimiento (lo que explica los niveles más altos de fosfatos en niños en crecimiento que en los adultos), y hormonas tiroideas.¹

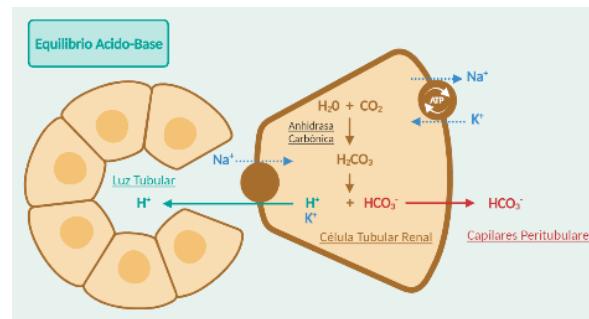


Figura 9-8 Equilibrio ácido-base a nivel del túbulo contorneado proximal.

A parte del aumento de la reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-), el túbulo proximal posee la capacidad de excretar hidrogeniones (H^+) a través de la orina. A partir de la conversión de ácido carbónico (H_2CO_3) catalizada por la anhidrasa carbónica al unir agua (H_2O) y Dióxido de Carbono (CO_2).

Funciones endocrinas del riñón

Metabolismo del fósforo

El fósforo contribuye en la luz tubular a la eliminación de hidrogeniones, siendo el componente

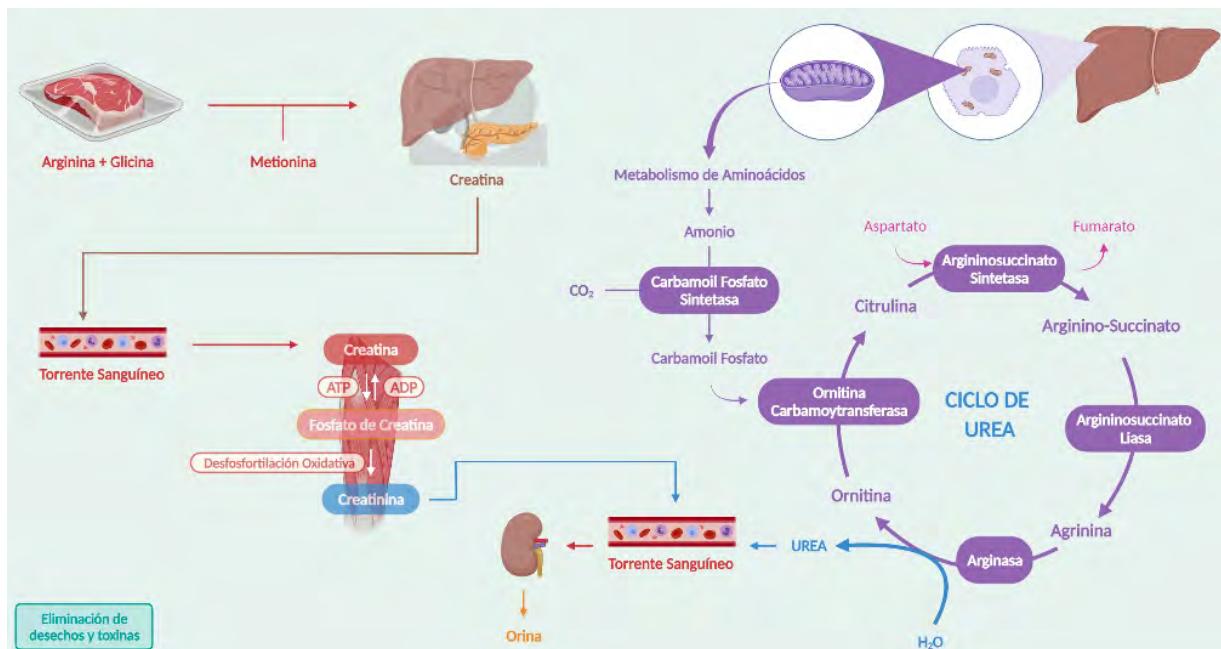


Figura 9-9 Excreción urinaria de Nitrógeno Úreico y Creatinina.

El metabolismo de proteínas y por ende, el de aminoácidos, posee dos grandes desechos que deben ser excretados a nivel renal. El ciclo de la urea a nivel hepático permite convertir el amonio (altamente nocivo) en un producto fácilmente excretable por los riñones, la urea. El consumo de carnes rojas permite que aminoácidos como arginina + glicina + metionina se conviertan en creatina luego del apoyo de enzimas hepáticas y pancreáticas. La creatina a nivel muscular permite la obtención de energía para luego degradarse en creatinina. Esta acción irreversible, permite que la creatinina vuelva al torrente sanguíneo para su excreción renal.

Excreción de productos metabólicos de desecho y eliminación de sustancias tóxicas

Los riñones son los principales medios de eliminación de los productos de desecho del metabolismo que ya no necesita el cuerpo. Estos productos son: la urea (del metabolismo de los aminoácidos), la creatinina (de la creatina muscular), el nitrógeno uréico (de los aminoácidos y amonio), los productos finales del metabolismo de la hemoglobina (como la bilirrubina) y metabolitos de varias hormonas.

La concentración de creatinina sérica refleja la TFG. Como estas mediciones se obtienen con facilidad y son relativamente baratas, a menudo se utilizan como medida de detección de la función renal. La creatinina se filtra con facilidad en los glomérulos, no se reabsorbe en los túbulos y no pasa a la sangre, y sólo una cantidad mínima es secretada a los túbulos desde la sangre. Por lo tanto, sus valores en la sangre dependen de manera estrecha de la TFG.¹²

Metabolismo del calcio

La hormona paratiroides (PTH) secretada por las glándulas paratiroides en condiciones de hipocalcemia, restaura los niveles de calcio gracias a su capacidad de estimular la reabsorción ósea, incrementar la reabsorción renal de calcio y estimular la síntesis renal de vitamina D.^{1,2}

Los riñones producen la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D3 (calcitriol), mediante la hidroxilación de esta vitamina. El calcitriol (forma activa de la vitamina D) estimula la absorción intestinal de calcio, y a nivel óseo, estimula la maduración osteoclástica.^{1,5}

Catabolismo para obtener glucosa: Gluconeogénesis

Los riñones sintetizan glucosa a partir de los aminoácidos y otros precursores durante el ayuno prolongado, un proceso denominado gluconeogénesis. La capacidad de los riñones de añadir glucosa a la sangre durante períodos prolongados de ayuno rivaliza con la del hígado.⁵

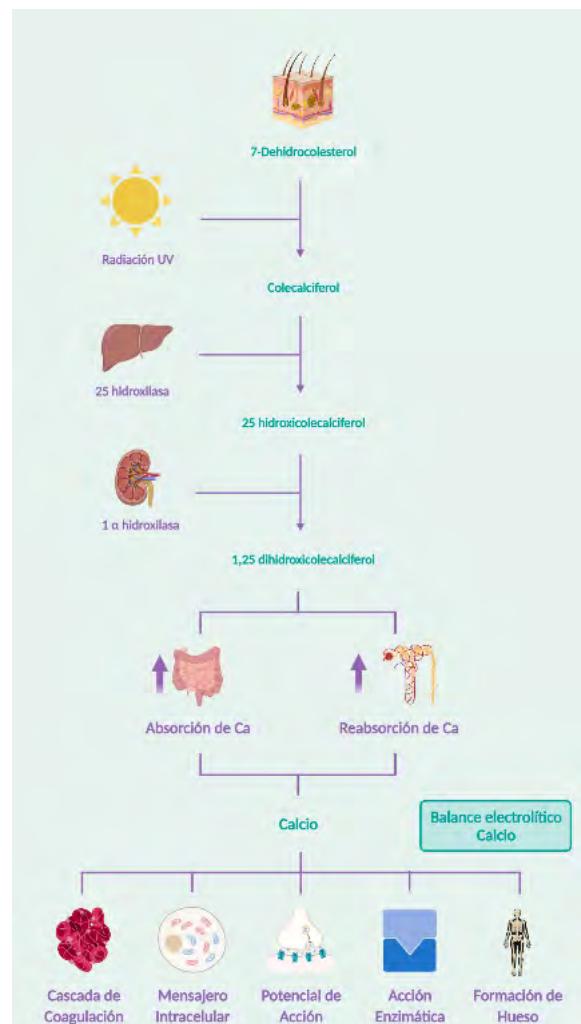


Figura 9-10 Involucramiento renal sobre el Calcio.

La producción de vitamina D comienza a nivel tegumentario hasta la conversión en su forma activa a nivel renal. La vitamina D activa permite una mayor captación de Ca. El Calcio tiene muchas funciones importantes dentro del cuerpo, entre ellas destacan las presentadas anteriormente.

Regulación de la eritropoyesis

En situaciones de hipoxemia, el Factor Inductor de Hipoxemia 1a (HIF-1a) no se hidroxila el aminoácido terminal (prolina). Esto deja al HIF-1a susceptible para unirse a otra subunidad que es el HIF-1β. Solamente cuando HIF-1a y HIF-1β están unidos se encontrará el factor de transcripción óptimo para que las células peritubulares sintetizan eritropoyetina (EPO).

Los riñones secretan EPO en las células intersticiales de tipo I parecidas a los fibroblastos en la corteza y la médula externa, ésta estimula la producción de eritrocitos por células madre hematopoyéticas en la médula ósea.^{2,5}

¿SABÍAS QUÉ...

Un subgrupo de fibroblastos intersticiales denominados 5'-NT-positivos es el grupo celular encargado de la síntesis de Eritropoyetina.

LESIÓN RENAL AGUDA

Definición fisiopatológica: la lesión renal aguda (LRA) se caracteriza por una disminución rápida de la filtración glomerular con desregulación del equilibrio electroestático y retención de productos metabólicos residuales excretados por el riñón. Se puede manifestar con oliguria y puede ser consecuencia de una lesión glomerular, intersticial, vascular o tubular aguda.⁶

Definición anatopatológica: lesión renal aguda se caracteriza por una deficiencia repentina de la función renal que tiene como consecuencia la retención de productos nitrogenados y otros desechos. Consiste en un grupo de enfermedades

que comparten el incremento de nitrógeno uréico sanguíneo, incremento de concentración sérica de creatinina.⁷ Su patogenia se caracteriza por una lesión microvascular o tubular, con aumento de la permeabilidad, disminución del flujo sanguíneo, adhesión leucocitaria, isquemia y hasta necrosis.

Definición clínica: es el deterioro agudo y abrupto, en horas o días, y con posibilidad de reversibilidad de la función renal, expresado por un aumento de la creatinemia mayor del 50% de su nivel normal.³ La expresión analítica es el descenso del filtrado glomerular junto a la elevación de los productos nitrogenados en sangre.⁴

Clasificación anatómica de la LRA

En sentido amplio, además de una clasificación fisiopatológica, puede tomarse como una clasificación anatómica al hacer referencia al lugar de la lesión. Se encuentran tres tipos: prerrenal (funcional, por hipoperfusión), parenquimatosa (intrínseca) y posrenal (obstructivo).^{6,8}

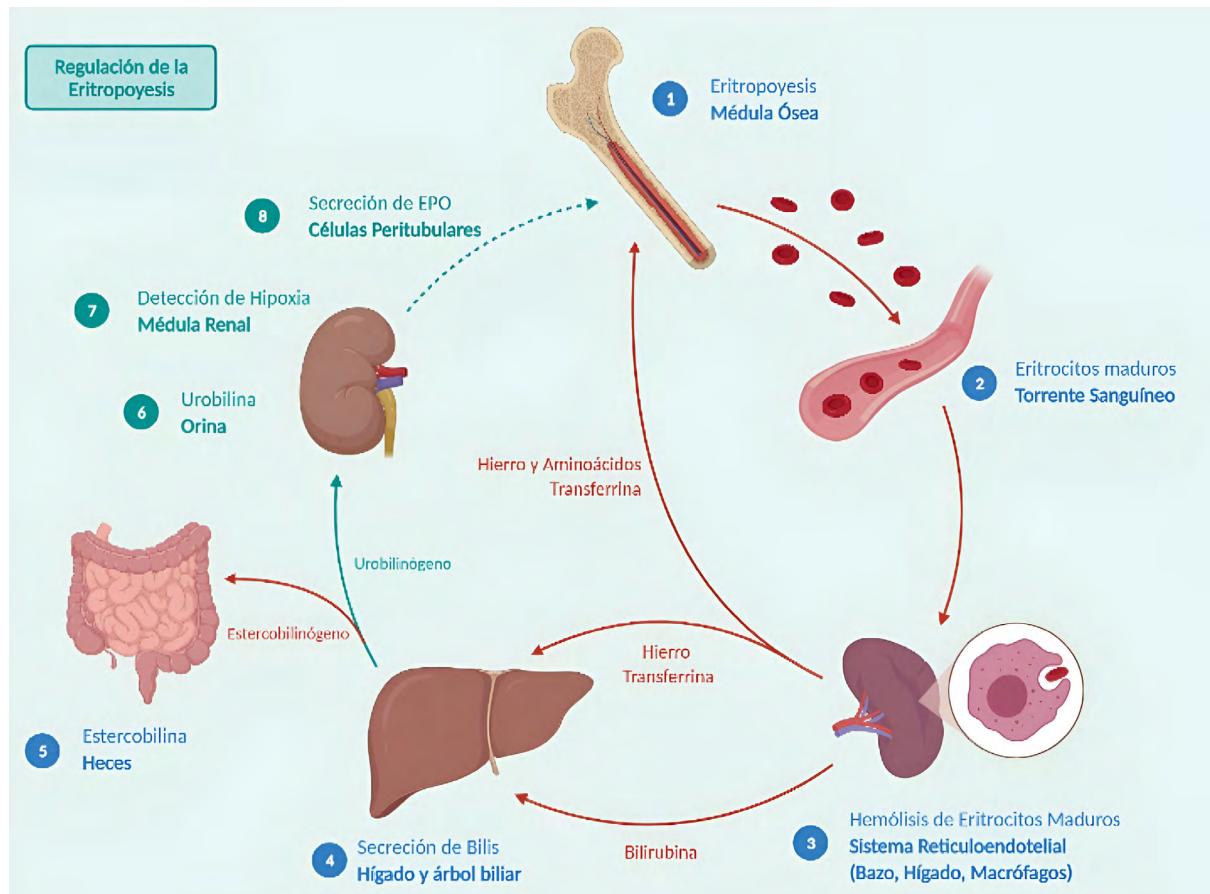


Figura 9-11 Involucramiento renal en la eritropoyesis y excreción de productos finales de la hemólisis.

Además de participar en la excreción de uno de los productos finales de la hemólisis, la urobilina; los riñones permiten la creación de más eritrocitos. En comparación a la corteza renal que posee una presión parcial de oxígeno de 50 mmHg, la médula renal recibe apenas una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, y es por esto considerada una de las zonas más "hipóxicas del cuerpo." Esto le permite ser de las primeras áreas del cuerpo en detectar la hipoxia y también de generar una respuesta a largo plazo.

LRA Prerenal

Se debe a hipoperfusión renal por diferentes causas. Es caracterizada por la recuperación rápida, sin secuela de la función renal, siempre y cuando se normaliza la perfusión y la isquemia no haya producido daño estructural en los riñones.⁸ Es importante agregar que ciertos fármacos pueden agravar la lesión renal aguda debido a su intervención con los mecanismos de autorregulación. Algunos de ellos son: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA II) y Antinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los primeros dos, al inhibir el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), ocasionan vasodilatación de la arterial eferente; mientras que los últimos ocasionan disminución de la síntesis de prostaglandinas y una vasoconstricción renal de la arteriolar aferente.

:RECUERDA!

Una de las contraindicaciones para IECA y ARA2 es estenosis bilateral de las arterias renales. La estenosis de la arteria renal disminuye el flujo total que llega a las arteriolas aferentes, y si además de esto, se limita la vasoconstricción de la arteriola eferente; la filtración glomerular se disminuirá hasta causar lesión renal aguda.

Fisiopatología

Cuando ocurre una disminución de la perfusión glomerular, se activa el SRAA produciendo diferentes efectos:

1. Aumento de angiotensina II. La función de esta hormona es la vasoconstricción de la arteriola eferente y la inducción de la reabsorción próxima de solutos de iones como sodio, potasio, cloro, bicarbonato, agua y urea.
2. Aumento de aldosterona, estimulando la reabsorción distal de sodio. Esto se puede observar a través de los niveles bajos de sodio en orina en este tipo de LRA.⁶
3. Aumento de Hormona Antidiurética (ADH), causando un volumen urinario bajo y una orina concentrada muy rica en urea.⁶

Clínica

Presencia de un rápido deterioro de la función renal con evidencia de hipovolemia o disminución del volumen circulatorio indica LRA prerenal. Es la causa más común de LRA y el tratamiento de la misma se basa en la reposición de la volemia.

Algunos principios básicos que se aplican a todas las formas de la enfermedad son: optimizar el estado hemodinámico, corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos, interrumpir fármacos nefrotóxicos y ajustar las dosis de los medicamentos administrados.⁹

LRA Renal o Parenquimatosa

La necrosis tubular aguda (NTA) afecta predominantemente el segmento recto del túbulo proximal y el asa gruesa ascendente. Se caracteriza por áreas tubulares necróticas que alternan con áreas tubulares sanas. Se distinguen tres fases en la NTA:⁶

Inicial: desde el inicio de la lesión hasta lesión tubular establecida con muerte de células tubulares.

Mantenimiento: hasta la restauración de la diuresis. Es la fase más grave.

Resolución: poliuria ineficaz hasta la recuperación de la función renal.

La isquemia renal prolongada probablemente es el factor patogénico causal más común. El daño isquémico produce alteraciones histológicas en áreas del riñón. Según su etiología se puede dividir en distintos tipos:

1. Lesión directa: se puede dividir en isquémica y tóxica.⁶

a. Isquémica: consecuencia de cualquier LRA prerenal que no fue corregida a tiempo.⁶ Con respecto a su fisiopatología, los fenómenos a nivel tubular que ocurren son los siguientes: destrucción del citoesqueleto, pérdida de polaridad, apoptosis y necrosis, descamación de células viables y necróticas, obstrucción tubular y, finalmente, fuga retrógrada.⁹

A nivel microvascular se puede encontrar: aumento de la vasoconstricción en respuesta a endotelina, adenosina, angiotensina II,

tromboxano A2; disminución de la vasodilatación en respuesta a PGE2, acetilcolina, bradicinina; aumento del daño estructural de células de endotelio y de músculo de fibra lisa en vasos; finalmente, aumento de la adhesión leucocítica-endotelial, obstrucción vascular, inflamación.⁹

b. Tóxica: esta puede deberse a tóxicos endógenos o exógenos.⁶

Endógenas: como hemoglobina, bilirrubina o mioglobina.

Exógenas: fármacos como anestésicos fluorados o antineoplásicos.⁶

La nefropatía por medios de contraste ocurre cuando se combinan varios factores como: hipoxia en la capa externa de la médula renal, daño citotóxico de los túbulos de forma directa o radicales de oxígeno y obstrucción tubular

transitoria con precipitación de los medios de contraste.

Los aminoglucósidos se filtran libremente en a través del glomérulo y luego se acumulan dentro de la corteza renal. Mientras que la anfotericina B causa vasoconstricción renal al aumentar la retroalimentación tubuloglomerular y al causar toxicidad. Otros fármacos vinculados son: vancomicina, aciclovir, penicilinas, cefolosporinas, quinolonas, sulfonamidas y rifampicina.⁹

2. Lesión indirecta

a. Glomerular: glomerulonefritis aguda.

b. Vascular: vasculitis, CID, trombosis, ateroembolismo.

c. Tubulo intersticial: nefropatía tubulointersticial aguda.⁶

TABLA 9-1: CAUSAS DE LRA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ANATÓMICA

LRA	SUBTIPO		CAUSAS
PRERRENAL	Hipovolemia		Hemorragia Deshidratación
	Vasodilatación y/o Aumento de la permeabilidad capilar		Choque séptico Choque anafiláctico IECAS
	Falla cardíaca		Choque cardiogénico Valvulopatías Arritmias
	Vasoconstricción renal		Síndrome hepatorrenal AINEs
	RENAL O PARENQUIMATOSA	Isquémica	Prerrenal no tratada a tiempo (>48 Hrs)
			Bilirrubina
			Rabdomiolisis: mioglobina
			Hemoglobina
			Anestésicos fluorados
			Antineoplásicos
			Anfotericina B
			Aminoglucósidos
			Medios de contraste
			Glomerulonefritis aguda
RENAL O PARENQUIMATOSA	Directa	Tóxica	Vasculitis
			Coagulación Intravascular Diseminada
			Trombosis
			Ateroembolismo
		Indirecta	Tubulointersticial
			Nefropatía tubulointersticial aguda
			Ácido úrico
	Obstrucción intratubular		Proteína de Bence-Jones

TABLA 9-1: CAUSAS DE LRA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ANATOMICA

LRA	SUBTIPO		CAUSAS
POSRENAL U OBS- TRUCTIVA	Ureteral	Unilateral	
		Intraureteral	Estenosis
			Valva de uretra posterior
			Urolitiasis
			Papilitis necrosante
		Bilateral	Cáncer
			Absceso
			Ascitis
			Embarazo
		Cuello vesical	
		Hipertrofia prostática benigna	
		Cáncer	
		Vejiga neurogénica	

TABLA 9-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LRA A TRAVÉS DE ÍNDICES URINARIOS

ÍNDICE	PRERENAL	RENAL			POSRENAL
		Necrosis tubular aguda	Glomerulonefritis aguda	Necrosis túbulo intersticial aguda	
U*/Cr*	>20:1	<20:1	>20:1	<20:1	>20:1
U**/U*	>8	<3	>8	<3	<3
Cr**/Cr*	>40	<20	>40	<20	<20
Sodio**	<1	>1	<1	Variable	>1
Osmolaridad**	>500	<400	>500	Variable	<400
Sedimento Urinario	Normal	Cilindros granulosos	Cilindros hemáticos	Cilindros leucocitarios	Cristales
				Leucocitos	
		Células tubulares	Hematíes		
		Cilindros epiteliales		Eosinófilos	

TABLA 9-3 CRITERIOS DE ESTADIOS DE LRA

ESTADIO	CRITERIOS
AKIN-I	Aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl ó
	Aumento de 1.5-2.0 veces de la creatinina sérica con respecto a la creatinina sérica basal
AKIN-II	Aumento de 2.0-3.0 veces de la creatinina sérica con respecto a la creatinina sérica basal
AKIN-III	Aumento de > 3.0 veces de creatinina sérica con respecto a la creatinina sérica basal ó
	Aumento de creatinina sérica ≥ 4 mg/dl con un incremento agudo de 0,5 mg/dl
	Necesidad de terapia de reemplazo renal

- **Obstrucción intratubular:** por ácido úrico, proteína de Bence-Jones o fármacos.⁶ La proteína de Bence-Jones tiene un efecto tóxico directo debido a su afinidad con la glucoproteína de Tamm-Hörsfall que, al unirse con ella, originan la formación de cilindros que causan obstrucción y se precipitan dentro de los túbulos.⁸

LRA Posrenal u Obstructiva

Es la etiología menos frecuente, se presenta cuando hay una obstrucción de la vía urinaria. Debe afectar ambos riñones o individuos con riñón único. Sus causas se resumen en la tabla 3.^{6,8}

La obstrucción urinaria puede ser permanente o intermitente. En el primer caso cursa con anuria total, mientras que en el segundo ocurre una alternancia entre periodos de anuria con poliuria. Si la obstrucción se mantiene a lo largo del tiempo, se desarrolla una LRA intrínseca por lesión tubular.

Diagnóstico Laboratorial LRA

El nitrógeno uréico es menos específico en caso de lesión renal que la creatinina, pero la relación de nitrógeno uréico en sangre BUN-creatinina podría proporcionar información diagnóstica útil. La relación normal se aproxima a 10:1. Relaciones mayores de 15:1 representan afecciones prerenales, como insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia del tubo digestivo superior, que producen un aumento de BUN, pero no de creatinina. Una relación menor de 10:1 se detecta en personas con hepatopatías y en aquellas que reciben una dieta baja en proteínas o diálisis crónica, porque el BUN se dializa con más facilidad que la creatinina.¹²

Creatinina sérica

El valor normal de creatinina se aproxima a 0,7 mg/dl de sangre para una mujer de talla pequeña, a casi de 1 mg/dl de sangre para un varón adulto normal y a 1,5 mg/dl de sangre (60 mmol/L a 130 mmol/L) para un varón muscular. Si el valor se duplica, es probable que la TFG (y la función renal) haya bajado a la mitad de su valor normal. Un aumento de la concentración

sérica de creatinina a 3 veces su valor normal hace pensar en que se ha perdido el 75% de la función renal y con valores de creatinina de 10 mg/dL o más puede suponerse que cerca de 90% de la función renal está perdida.¹²

Respecto al aclaramiento de creatinina, hay que tener en consideración que la pérdida de masa muscular inherente al proceso de envejecimiento ocasiona una disminución consecuente en cuanto al aporte de creatinina al riñón, motivo por el cual es conveniente aplicar fórmulas correctoras de la creatininemia, que consideren la edad y el peso del individuo. La fórmula de Crockcroft-Gault es la más utilizada, (aunque no la más exacta) aplicando un factor de corrección (x0,85) para la mujer.³

ECUACIÓN –2 Tasa de filtrado glomerular según creatinina sérica

$$Ccr \left(\frac{ml}{min} \right) = \frac{(140 - edad [años]) \times peso (kg)}{72 \times creatinina sérica \left(\frac{mg}{dl} \right)} \times 0.85 \text{ (si es mujer)}$$

Osmolalidad urinaria

La osmolalidad urinaria, la cual depende de la cantidad de partículas de solutos en una unidad de solución, es una medición más exacta de la concentración de orina que la densidad relativa. Se obtiene más información acerca de la función renal si se realizan pruebas de osmolalidad de suero y orina al mismo tiempo. La relación normal entre osmolalidad urinaria y sérica es de 3:1. Una relación orina/suero alta se observa en orina concentrada. En caso de capacidad de concentración deficiente, la relación es baja.

Índice de Fracaso renal

En un fracaso renal agudo (FRA) que no cumpla criterios bioquímicos de prerenal (Na en orina < 20 mEq/L, FeNa < 1%, osmolaridad en orina > 500 mOsm/Kg H₂O) es preciso investigar si se trata de un parenquimatoso o un posrenal. El método diagnóstico para diferenciar un FRA parenquimatoso de un FRA obstructivo es la ecografía renal, donde se visualiza la obstrucción. Una vez descartada, si el fracaso es agudo, tendrá un origen parenquimatoso.

Estudio de orina

Los datos del examen general de orina y del estudio de la sedimentación de dicho líquido son de enorme utilidad, pero necesitan correlación clínica porque su sensibilidad y especificidad en términos generales son escasos. La hiperozemia prerenal puede presentarse con cilindros hialinos o un estudio del sedimento urinario sin datos extraordinarios. La LRA posrenal también origina a veces que el sedimento no tenga manifestaciones destacables, pero pueden identificarse hematuria y piuria según el origen de la obstrucción. LRA por NTA causada por daño isquémico, septicemia y algunas nefrotoxinas genera hallazgos característicos en el sedimento de la orina: cilindros granulosos pigmentados "pardo terroso" y cilindros tubulares de células epiteliales. Sin embargo, los signos anteriores posiblemente no aparezcan en >20% de los casos. En el síndrome de lisis tumoral a veces se detectan abundantes cristales de ácido úrico.⁹

Complicaciones LRA

Entre las principales funciones alteradas se encuentran: control homeostático del estado volumétrico, la presión arterial, la composición de electrolitos del plasma y el equilibrio "ácido básico", y también para la excreción de productos nitrogenados y de desecho de otro tipo. La LRA leve o moderada puede ser por completo asintomática, en particular en los comienzos de su evolución.

¡RECUERDA!

Se le llama lesión renal aguda y no insuficiencia renal aguda porque, a diferencia de la insuficiencia renal crónica, en la LRA solo se afectan algunas de las funciones renales, no todas. En la lesión renal aguda solo se altera la TFG, excreción de desechos, equilibrio ácido-base y balance hidroelectrolítico.

Uremia

Un signo definitorio de la LRA es la acumulación de productos nitrogenados de desecho, que se manifiestan por una mayor concentración de BUN. El propio BUN plantea poca toxicidad directa en concentracio-

nes menores de 100mg/100mL. En concentraciones mayores pueden surgir cambios del estado mental y complicaciones hemorrágicas. Otras toxinas que el riñón elimina bajo condiciones normales pueden ser las que causen el complejo sintomático conocido como uremia. La correlación que guardan las concentraciones de BUN/Creatinina sérica y síndrome urémico es muy variable y ello se debe en parte a diferencias en las tasas de generación de urea y creatinina de una persona a otra.⁹

Hiperpotasemia

A menudo la hiperpotasemia constituye la complicación más temible de LRA; la de grado intenso es particularmente frecuente en la rabdomíolisis, la hemólisis y el síndrome de lisis tumoral, por liberación del potasio del interior de las células lesionadas. El potasio altera el potencial de membrana de células y tejidos cardíacos y neuromusculares. La debilidad muscular puede ser una manifestación de hiperpotasemia. Su complicación más grave proviene de sus efectos en la conducción cardiaca, que culminan en arritmias que pueden ser letales.⁹ Se habla de hiperpotasemia cuando el $[K^+]_p$ es superior a 4,5 mEq/L. Comienza a ser peligrosa por encima de 5,5 y suele dar problemas por encima de 6.¹⁰

Hiponatremia

La hiponatremia, es definida como la concentración de sodio plasmático <135 mEq/L. En las causas renales de hiponatremia hipovolémica hay una pérdida inapropiada de cloruro de sodio en la orina, lo que desemboca en agotamiento volumétrico y un incremento del nivel circulante de ADH; en general, la concentración de Na^+ en orina es >20 mEq/L.

Hipervolemia e hipovolemia

La expansión del volumen extracelular es una complicación grave de LRA oligúrica y la anúrica, al disminuir la excreción de sodio y de agua. Los resultados pueden ser aumento de peso, edema en zonas declives, mayor presión venosa yugular y edema pulmonar; este último puede ser letal. La LRA también puede inducir o exacerbar la lesión pulmonar aguda que se caracteriza por mayor permeabilidad vascular e infiltración del parénquima pulmonar por células de inflamación.

¿SABÍAS QUÉ...

La recuperación en casos de LRA en ocasiones se acompaña de poliuria; si ésta no es tratada, puede causar consumo volumétrico notable. La fase poliúrica de la recuperación puede deberse a la diuresis osmótica por urea retenida y otros productos de desecho, así como retraso de la recuperación de las funciones de reabsorción tubular.⁹

Acidosis

La acidosis metabólica que suele acompañarse de incremento del desequilibrio aniónico. Es frecuente en LRA, y complica todavía más el equilibrio ácido-básico y de potasio en personas con otras causas de acidosis, se incluyen septicemia, cetoacidosis diabética o acidosis respiratoria.⁹

Hiperfosfatemia e hipocalcemia

La LRA puede ocasionar hiperfosfatemia, particularmente en sujetos con una intensa catabolia, o en aquellos con LRA por rabdomiólisis, hemólisis o síndrome de lisis tumoral. El depósito metastásico de fosfato de calcio puede causar hipocalcemia. La hipocalcemia relacionada con LRA también puede ser resultado de los trastornos en el eje de vitamina D-hormona paratiroidea-factor 23 de crecimiento de fibroblastos. La hipocalcemia suele ser asintomática; a veces origina parestesias peribucales, calambres musculares, convulsiones, espasmos carpopedálicos y, en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT. La hipocalcemia leve y asintomática no necesita tratamiento.

Hemorragias

Las complicaciones hematológicas de LRA comprenden anemia por dilución o hemorragia, y ambos cuadros son exacerbados por entidades patológicas coexistentes como septicemia, hepatopatías y coagulación intravascular diseminada. Los efectos hematológicos directos de la uremia por LRA incluyen disminución de la eritropoyesis y disfunción plaquetaria, a largo y corto plazo respectivamente.

Infecciones

Las infecciones constituyen un factor desencadenante frecuente de LRA y también son una complicación temible de LRA. En la nefropatía terminal se ha descrito la disminución de la inmunidad del hospedador y pudiera ser un factor que intervenga en LRA grave.⁹

Tratamiento LRA

La manifestación de oliguria o anuria, acompañado de la acumulación de productos nitrogenados y creatinina en sangre indican una causa subyacente como las discutidas anteriormente. Es importante tratar de eliminar o reparar la causa del daño simultáneamente al tratamiento expuesto a continuación.

LRA Prerrenal

El tratamiento de la hiperazolemia prerrenal se centra en la corrección de la hipoperfusión renal, por ello, corregir la hipovolemia es la prioridad, para hacerlo se sustituyen los líquidos perdidos, de forma general se prefieren la solución salina al 0.9% en caso de haber hipovolemia muy marcada, solución salina al 0.45% en caso de ser menos graves, en caso de hemorragia, hemorragia se tratará con concentrado de eritrocitos.⁹

Al restaurar la perfusión renal, se mejora la función renal y se restablece la diuresis, asímismo se mejoran los siguientes parámetros:

- **Hipovolemia:** al corregirse se elimina la etiología, pero se debe prestar atención a los ancianos, y que en ellos es común la sobrecarga hídrica.
- **Alteraciones electrolíticas:** se monitoriza la tendencia a la hiperpotasemia, la cual se tratará con restricción de la ingesta, suero glucosado con insulina y gluconato de calcio. La hiponatremia leve a moderada se corrige mediante la restricción hídrica, y en casos graves se usa solución salina hipertónica, La hipocalcemia se corrige con gluconato de calcio intravenosos a la vez que se inicia el aporte de calcio por vía oral.¹¹

- **Trastorno ácido-base:** se explica por el estado hipercatabólico y la incapacidad de eliminar ácidos por los riñones. La corrección se inicia cuando el pH es menor de 7.20 y se hace administrando bicarbonato de sodio.
- **Insuficiencia cardíaca:** esta se corrige con medidas destinadas a aumentar el gasto cardíaco, ya sea disminuyendo la precarga o aumentando la poscarga.
- **Estados edematosos:** se hace restricción hídrica (500 mL/24 horas) y el tratamiento con furosemida, la cual se puede asociar con diuréticos tiazídicos ahorradores de potasio. La diálisis está indicada en pacientes refractarios al tratamiento.¹¹

LRA renal o parenquimatosa

El tratamiento se individualiza en función de la causa. Cuando se trata de glomerulonefritis o vasculitis aguda se usan inmunosupresores o plasmáferesis, para la nefritis intersticial alérgica por fármacos se retira inmediatamente el medicamento que la causó. Puede resultar beneficiosa la solución salina al 0.45% a la que se le agrega bicarbonato de sodio para evitar la formación de cilindros y el daño tubular.

LRA posrenal u obstructiva

Lo primordial es identificar y corregir inmediatamente la obstrucción de vías urinarias, al hacerlo se previene la aparición de daño estructural permanente inducido por estasis de la orina.⁹

Medidas de sostén para LRA

Administración de líquidos: es necesario restringir la administración de líquidos y sodio, y utilizar diuréticos para incrementar el flujo urinario, los diuréticos pueden ayudar a evitar la necesidad de diálisis en algunos casos.

Anemia: esta surge por múltiples causas, pero el uso de eritropoyetina no es eficaz debido a su inicio de acción tardío.

Diálisis: las indicaciones de diálisis en pacientes con LRA se resumen a continuación: severa

sobrecarga de líquidos, hipertensión arterial refractaria, hipertotasemia refractaria, pericarditis urémica, alteración del estado de conciencia, diatésis hemorrágica, acidosis metabólica severa, BUN >70 mg/dL.⁹

¡RECUERDA!

El comienzo de la diálisis no debe retrasarse hasta que surjan las complicaciones letales de la insuficiencia renal.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Definición clínica: Las nefropatías crónicas o las enfermedades renales crónicas se definen como una alteración de la estructura o de la función renal de manera persistente y progresiva durante al menos 3 meses, con o sin deterioro de su función (como el deterioro de la tasa de filtración glomerular) y puede estar acompañado de alteraciones urinarias (como poliuria, nicturia u oligoanuria), edema, disnea, fatiga, anemia, náuseas, entre otros síntomas.^{8,9,10,13,14,15}

Definición laboratorial: Lesión que provoca anomalías en la función renal y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular menor de 60 mL/min/1.73 m² que suele ser acompañado de alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base durante 3 meses o más.^{2,3,4,6,7}

Definición fisiopatológica: Alteraciones histológicas o fisiológicas del riñón que persiste por más de 3 meses y que presenta un filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m.

Definición anatopatológica: Presencia de alteraciones estructurales histológicas en el cual se observan nefronas atróficas y a su vez nefronas anatómica y funcionalmente hipertróficas que contribuye a una posible fibrosis progresiva de los glomérulos durante 3 o más meses.

Principales causas de IRC

La etiología en la mayoría de los casos se debe principalmente a diabetes, glomerulonefritis, hipertensión arterial y riñón poliquístico. En Honduras, según un estudio realizado en el Hospital Escuela, Tegucigalpa, en el que caracterizaba los pacientes con IRC en diálisis peritoneal, las principales causas de IRC eran de

origen desconocido, luego las secundarias a diabetes mellitus, riñón poliquístico, uropatía obstructiva e hipertensión arterial.²³

¿SABÍAS QUÉ...

A nivel mundial, la causa más frecuente de LRC es la nefropatía diabética, seguida de la nefropatía hipertensiva, causando ambas aproximadamente 2/3 de todos los casos.

Fisiopatología

La lesión renal crónica comprende dos conjuntos de mecanismos lesivos:

- Mecanismos desencadenantes: estos son específicos de la causa principal, como complejos inmunitarios y mediadores de inflamación en algunos tipos de glomerulopatías o exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales.
- Mecanismos progresivos: estos incluyen hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables restantes, que son consecuencia de la disminución permanente de la masa renal, independientemente de la causa.

Las respuestas a la disminución del número de nefronas son mediadas por hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. La reducción de la masa nefrótica o la pérdida de la función renal, desencadena respuestas adaptativas en las nefronas sanas restantes.^{9,16,19}

Además de hipertrofiarse, las nefronas restantes deben filtrar más partículas de solutos, esto se manifiesta como un aumento de la fracción de excreción renal en etapas iniciales de la enfermedad.^{12,16}

Al final estas adaptaciones se vuelven anómalas, ya que predisponen a la distorsión de la estructura glomerular, la disfunción de los podocitos, y la alteración de la barrera de filtración que conduce a esclerosis y deterioro de las nefronas restantes.

TABLA 9-5 CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA HIPERTENSIÓN GLOMERULAR QUE CONLLEVAN A GLOMÉRULO-ESCLEROSIS

INJURIA	CRITERIOS
Endotelial	Liberación de sustancias vasoactivas
	Depósito de lípidos
Mesangial	Acúmulo de macromoléculas
	Proliferación celular
	Diferenciación a fibroblastos
	Aumento de matriz extracelular
Epitelial	Proteinuria
	Disminución de la permeabilidad

TABLA 9-4 PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA E HIPERTENSIVA

NEFROPATÍA	PATOGENIA
DIABÉTICA	1. Predisposición a generar placas ateromatosas en ramas pequeñas del árbol arterial
	2. Placas ateromatosas en arteriolas aferentes
	3. Aumento de la presión hidrostática de arteriola aferente + disminución de filtrado glomerular
	4. Proliferación de células mesangiales intraglomerulares en respuesta a la hipertensión glomerular
	5. Colapso del espacio de Bowman
	6. Insuficiencia Renal Crónica
HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)	1. Aumento de la presión arterial sistémica
	2. Arteriola eferente se hipertrofia como mecanismo adaptativo para aumentar filtrado glomerular
	3. Proliferación de células mesangiales intraglomerulares en respuesta a la hipertensión glomerular
	4. Colapso del espacio de Bowman
	5. Insuficiencia Renal Crónica

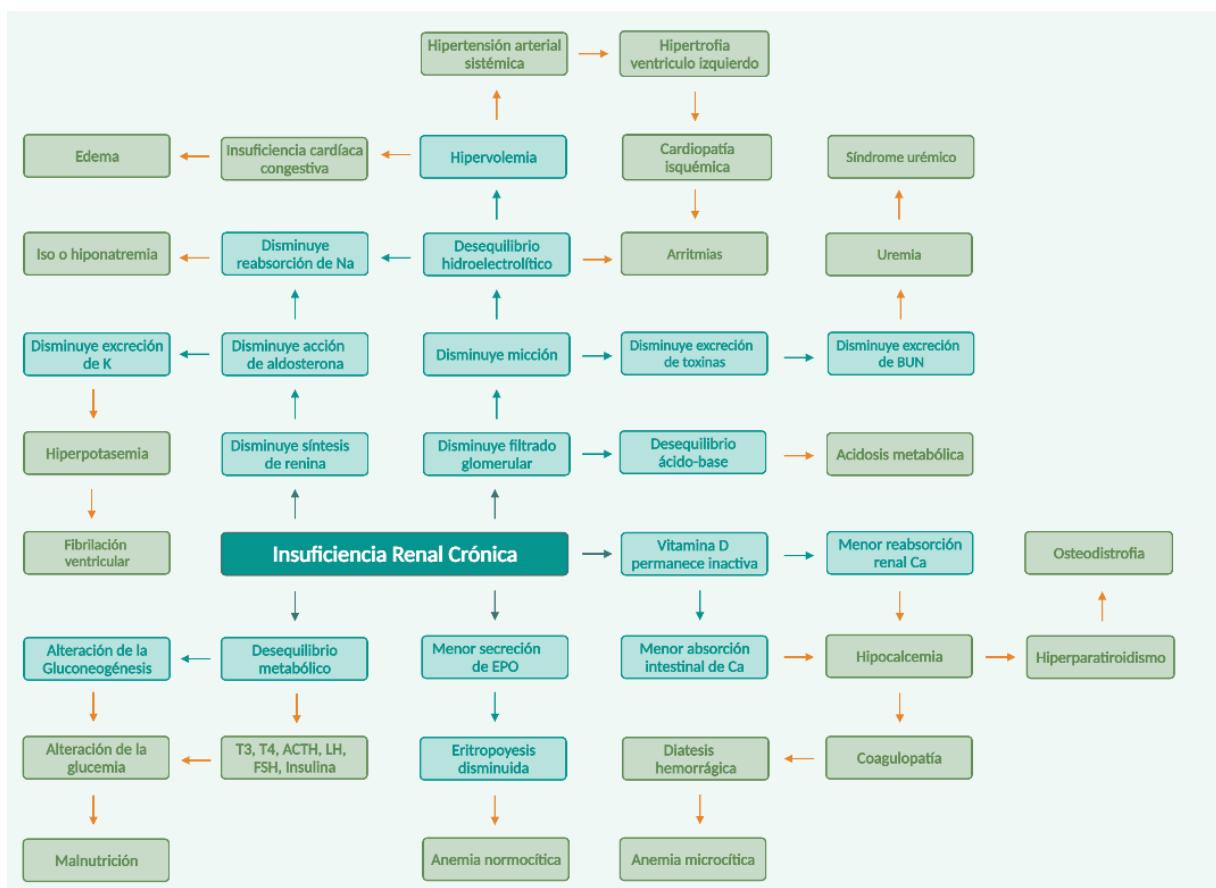


Figura 9-13. Complicaciones de la Insuficiencia Renal Crónica.

Fisiopatología, manifestaciones clínicas y laboratoriales. Independientemente del mecanismo que llevó al colapso del glomérulo, en la insuficiencia renal crónica todas las funciones renales se ven afectadas ya sea de manera abrupta o paulatina. La coloración verde oscuro indica las alteraciones fisiopatológicas y en verde esmeralda las manifestaciones clínicas y laboratoriales de los pacientes enfermos.

Las alteraciones de la lesión renal crónica incluyen trastornos del equilibrio de líquidos, electrolitos y estado ácido base; trastornos del metabolismo mineral y enfermedad ósea; anemia y trastornos de coagulación; complicaciones cardiovasculares y enfermedades vinculadas con la acumulación de residuos nitrogenados y eliminación anómala de fármacos.

Complicaciones

Alteraciones cardiovasculares

La causa más frecuente de muerte en LRC es la cardiovascular. Las alteraciones que se producen son las siguientes:

- **Hipertensión arterial:** complicación más frecuente de la IRC.^{10,13}
- Hipertrofia ventricular izquierda: puede ser concéntrica debido a la HTA, aumento del gasto cardiaco o aumento de tejido intersticial; o excéntrica por hipervolemia y anemia.
- Arritmias: pueden ser secundarias a la isquemia miocárdica; pero su causa principal son los trastornos hidroelectrolíticos súbitos durante la diálisis.²²

¡RECUERDA!

Los podocitos poseen carga negativa, en situaciones fisiológicas las proteínas poseen un extremo con carga negativa. Es por eso, que al existir daño de los podocitos, una de las principales manifestaciones laboratoriales es microalbuminuria, seguida por proteinuria franca.

- Pericarditis urémica: se observa durante la fase avanzada de la uremia en pacientes con diálisis deficiente y que no cumplen con el tratamiento.⁹
- Insuficiencia cardiaca: es consecuencia de la isquemia miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y miocardiopatía franca, en combinación con la retención de sodio y agua que suele observarse en casos de IRC.^{9,10}
- Enfermedad coronaria y vascular periférica: Se debe a que tanto las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, como la hipertensión, la hiperhomocisteinemia y los trastornos lipídicos favorecen la arteriosclerosis.¹⁰

Alteraciones pulmonares

La acumulación de urea y creatinina características del síndrome urémico, puede provocar el pulmón urémico, que se identifica por su imagen radiológica en forma de alas de mariposa; y la pleuritis urémica ocasionada por derrame pleural.

Alteraciones metabólicas

Se manifiesta por ser más lenta la disminución de la glucemia después que el sujeto recibe una carga de este carbohidrato. El riñón contribuye a la eliminación de la insulina desde la circulación y por eso las concentraciones plasmáticas de esta hormona muestran incremento leve o moderado en

muchos sujetos urémicos en estado de ayuno y en el posprandial.⁹

Alteraciones hormonales

- Tiroides: disminución de T3 y T4.
- Cricosuprarrenal: disminución de la respuesta de hormona adenocorticotrópica (ACTH) a la hipoglucemia.
- Gonadotrofisario: hipogonadismo hipergonadotropo, disminución de testosterona y estradiol, lo que provoca pubertad retrasada y disminución del estirón puberal.²⁵

Alteraciones neuromusculares

Las manifestaciones clínicas sutiles de la enfermedad neuromuscular de origen urémico por lo general se evidencian desde la etapa 3 de la LRC.⁹

Sistema nervioso periférico: la neuropatía nerviosa periférica por lo general se manifiesta clínicamente después de llegar a la etapa 4 de la LRC. Al inicio, hay mayor afectación de los nervios sensitivos que de los motores, de las extremidades inferiores que de las superiores y de las zonas distales de las extremidades que de las proximales.

Síndrome de piernas inquietas: se caracteriza por sensaciones imprecisas de molestias a veces debilitantes de las piernas y los pies, que ceden con el movimiento frecuente de las mismas.

TABLA 9-6 CLASIFICACIÓN DE KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOME (KDIGO) DE NEFROPATÍA CRÓNICA (CKD).

Descripción y rango de las categorías de TFG (ml/ min/173m ²)	Descripción e intervalos de las categorías de albuminuria persistente				
	A1	A2	A3		
Pronóstico de IRC por categorías de TFG y albuminuria: KDIGO 2012	Normal a levemente aumentado	Aumento moderado	Aumento grave		
	<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol		
G1	Normal o alta	≥90	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo alto
G2	Disminución leve	60-89	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo alto
G3a	Disminución leve a moderada	45-59	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
G3b	Disminución moderada a grave	30-44	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto
G4	Disminución grave	15-29	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto
G5	Fallo renal	<15	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Luego del cálculo de la TFG, un paciente con nefropatía crónica debe clasificarse según el estadio de la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). La gravedad de la nefropatía aumenta con la disminución de la TFG y el aumento de la albuminuria. Otros factores que la modifican son la raza, el sexo y enfermedades concomitantes.

Desbalance hidroelectrolítico

Homeostasis de sodio y agua: se altera el equilibrio glomerulotubular al grado que el sodio ingerido con los alimentos rebasa al que es excretado por la orina, de modo que este mineral es retenido y con ello surge expansión del volumen del líquido extracelular, misma que puede contribuir a la hipertensión que en forma intrínseca acelera la lesión de las nefronas. A medida que avanza la enfermedad ante la disminución severa del filtrado glomerular existe el riesgo de retención de fluidos por pérdida progresiva de diuresis.^{9,25}

Homeostasis del potasio: en fases avanzadas de la enfermedad, la mayoría de los pacientes son incapaces de responder a una carga excesiva de potasio y pueden desarrollar hipertotasemia severa si reciben sobrecarga aguda de potasio por transfusiones o movilización intracelular en estados catabólicos como sepsis con acidosis.²⁵

Alteraciones ácido base

La acidosis metabólica es una perturbación frecuente en casos de LRC avanzada, se caracteriza por: disminución del bicarbonato plasmático y aumento del anión GAP.

La acidosis metabólica es debida a la incapacidad de excretar hidrogeniones, disminución de síntesis de amonio en el segmento distal de la nefrona y por pérdida renal de bicarbonato.²⁵

El aumento del anión GAP es debido a la retención de aniones que normalmente son excretados por filtración glomerular. En fases precoces de LRC el anión GAP puede ser normal (acidosis hiperclorémica).²⁵

Trastornos del metabolismo de calcio y fosfato

Recambio óseo aumentado con mayores concentraciones de PTH:

Osteítis fibrosa quística: es la consecuencia del hiperparatiroidismo secundario y se caracteriza por aumento de los osteoclastos y osteoblastos, aumento

del tejido osteoide trabeculado y fibrosis peritrabecular. La sintomatología clínica es, durante mucho tiempo, escasa: dolor óseo poco específico y debilidad muscular.²²

Recambio óseo disminuido con concentraciones menores o normales de PTH:

Osteopatía adinámica: hay disminución del tejido calcificado o mineralizado, así como a la reducción del número de osteoclastos y osteoblastos.

Osteomalacia alumínica: es producida por una intoxicación por este elemento, que por un lado inhiben la producción de PTH y por otro bloquea la mineralización del tejido osteoide.²²

Anomalías hematológicas e inmunológicas

Anemia por falta de eritropoyetina: la anemia de la LRC es habitualmente normocítica normocrómica. La cantidad total de hematíes es regulada, entre otros factores, por una hormona, la eritropoyetina, que se produce en el riñón, concretamente en las células peritubulares de la médula renal; esta hormona estimula la médula ósea e induce la producción de hematíes. En la LRC, paralelamente a la destrucción del tejido renal, se destruyen las células secretoras de eritropoyetina, por lo que disminuye la elaboración de esta hormona y, consecuentemente se reduce en gran medida la producción de hematíes en la médula ósea.²²

Anemia por aumento de hemólisis: se debe al acortamiento de la vida media de los hematíes, es decir, al aumento de hemólisis fisiológica. Este fenómeno es producido por la misma uremia.²²

Anemia por trastornos en la homeostasis del hierro: la anemia es microcítica hipocrómica. Su déficit se medirá con los niveles de ferritina (niveles recomendados por encima de 500 mg/dL) y el índice de saturación de transferrina (niveles recomendados por encima del 30%).¹

Diátesis hemorrágica: en pacientes urémicos se observa tendencia a la hemorragia y a la coagulación defectuosa, con un tiempo de hemorragia y coagulación prolongados.

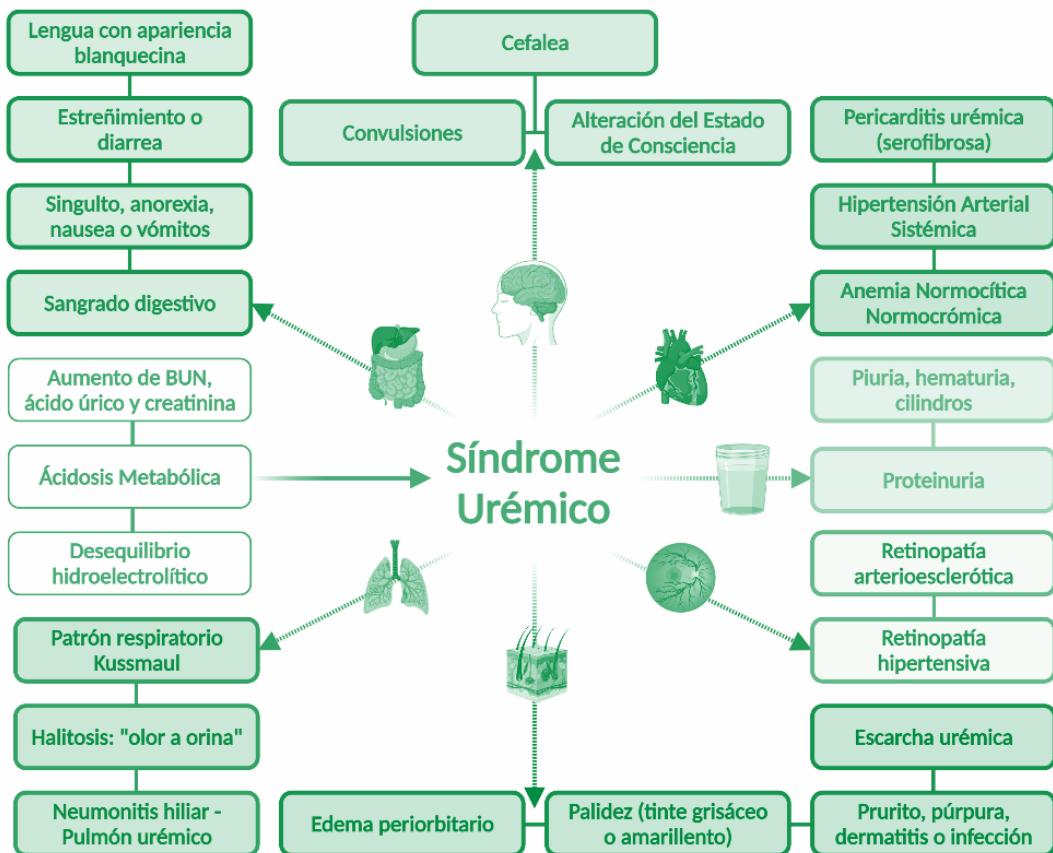


Figura 9-14 Patogenia, manifestaciones clínicas y laboratoriales del síndrome urémico.

Uremia es la elevación de productos nitrogenados en sangre secundarios a una nefropatía usualmente crónica. Sin embargo, debido a que cada individuo es diferente, las manifestaciones clínicas de uremia pueden variar desde signos y síntomas leves hasta entrar en el amplio espectro del síndrome urémico.

Anomalías inmunológicas: originan inmunodeficiencia funcional, con lo que se considera a estos pacientes inmunodeprimidos, y por ello se incluyen en las campañas de vacunación estacional.¹⁰

Anomalías GI y nutricionales

Gran parte de estas alteraciones son debidas a la irritación local que el exceso de urea y sus productos de degradación producen en la mucosa.

Orofaringe: el hedor urémico, un olor a orina en el aliento, proviene de la degradación de la urea en amoniaco en la saliva y a menudo se acompaña de una sensación metálica desagradable (disgeusia). En la actualidad el hallazgo de estomatitis y úlceras de la mucosa bucal es poco frecuente.

Esófago, estómago y duodeno: pueden surgir complicaciones como esofagitis, gastritis, y ulceraciones de la mucosa que culminan en hemorragia de tubo digestivo.⁹

Intestino delgado y grueso: poco frecuente es encontrar angiodisplasia de la microcirculación de la mucosa y la submucosa, causante de un gran número de hemorragias digestivas. En el intestino grueso se observan con frecuencia divertículos, diverticulitis, impactación fecal.²²

Páncreas: en los pacientes que reciben tratamiento con diálisis se observa una mayor incidencia de pancreatitis aguda y crónica que en la población general. En la IRC, la cifra de amilasa en sangre está elevada sin que exista afectación pancreática, ya que esta hormona se elimina por el riñón.

Ascitis nefrogénica: en la IRC, especialmente pacientes en diálisis peritoneal, puede aparecer una ascitis que muestra una concentración de albúmina más elevada que la ascitis por trasudado.²²

Malnutrición: la restricción de proteínas puede ayudar a reducir la náusea y el vómito; sin embargo, puede hacer que el individuo tenga el riesgo de malnutrición. La malnutrición protéico-calórica consecuencia de la ingestión insuficiente de proteínas y elementos calóricos, es frecuente en la IRC avanzada

y suele ser indicación para iniciar el tratamiento de sustitución de la función renal.⁹

Alteraciones dermatológicas

Las anomalías de la piel son prevalentes en la IRC progresiva. La coloración característica es cetrina (por anemia y retención de urocromos), el prurito es muy frecuente (secundario a PTH y calcificaciones subcutáneas), y cuando las cifras de urea son muy altas se puede ver la escarcha urémica (polvo fino resultante de la evaporación de sudor con alta urea). Muchas de las anomalías de la piel mejoran con la diálisis, pero el prurito suele persistir. Se ha señalado un trastorno de la piel llamado dermopatía fibrótica nefrógena, que consiste en una induración subcutánea progresiva, particularmente en brazos y piernas.^{9,10}

Síndrome Urémico

El síndrome urémico agudo es un conjunto de signos y síntomas producidos por la retención de moléculas de mediano peso molecular, como la urea y otras 20 moléculas intermedias. Entre ellos se destacan manifestaciones como náuseas, vómitos, astenia, hiporexia, debilidad, hiperventilación, aliento urémico, diátesis hemorrágica, encefalopatía, somnolencia, convulsiones, asterixis, coma y hemorragia digestiva.⁸

Además de la insuficiencia excretora renal, hay deficiencia de diversas funciones metabólicas y endocrinas que normalmente realizan estos órganos, todo lo que culmina en anemia, malnutrición y metabolismo anormal de carbohidratos, grasas y proteínas.⁹

Los aspectos fisiopatológicos del síndrome urémico se pueden dividir en manifestaciones de tres esferas:

- Las que son consecuencia de la acumulación de toxinas que son excretadas normalmente por los riñones e incluyen productos del metabolismo de proteínas.
- Las que son consecuencia de la desaparición de otras funciones renales como la homeostasis de líquidos; electrolitos y la regulación hormonal.
- La inflamación sistémica progresiva y sus consecuencias vasculares y nutricionales.

Tratamiento IRC Conservador

El manejo médico puede ofrecerse a pacientes desde los estadios tempranos, con el objetivo de evitar las complicaciones asociadas a la pérdida en la TFG.⁹

Diálisis

Permite mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico así como ácido-base en el paciente, pero no restablece las funciones restantes del riñón. La mayoría de los pacientes pueden ser candidatos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal, ambas han demostrado ser similares en eficacia y sobrevida del paciente.⁹

Específico para cada complicación

Trastornos de líquidos, electrolitos y ácidos básicos

La hiperpotasemia responde a la restricción dietética de potasio, el uso de diuréticos perdedores de potasio, la interrupción de complementos de potasio y los fármacos que inducen retención de potasio.⁹

La acidosis metabólica con desequilibrio aniónico, reacciona con complementos de álcalis, de modo típico con bicarbonato sódico.⁹

Anemia

La posibilidad de contar con agentes estimulantes de la eritropoyetina es uno de los progresos más significativos en la atención de las nefropatías, desde la introducción de la diálisis y el trasplante renal. El empleo habitual de estos productos ha hecho innecesarias las transfusiones regulares de sangre en individuos anémicos con IRC.

Además del hierro habrá que asegurar el aporte adecuado de otros sustratos importantes y cofactores para la eritropoyesis, que incluyen vitamina B12 y ácido fólico.⁹

Trastornos del metabolismo del calcio y el fosfato

La medida óptima para el hiperparatiroidismo secundario y la osteítis fibrosa es la prevención. Una vez que la glándula paratiroides alcanza gran tamaño, es difícil controlar la enfermedad. Hay que prestar atención a la concentración plasmática de fosfato en sujetos con LRC y deben recibir orientación sobre el consumo de una dieta con poco fósforo, así como el uso apropiado de sustancias que se unen al fosfato, unen al fosfato, como el acetato y carbonato de calcio

Enfermedad Pericárdica

La pericarditis urémica es indicación absoluta para iniciar urgentemente diálisis o para intensificarla en pacientes que están sometidos a ella. Ante la propensión a la hemorragia en el líquido pericárdico, hay que realizar hemodiálisis sin heparina.

Hemostasia anormal

El tiempo anormal de hemorragia y las coagulopatías en individuos con insuficiencia renal pueden corregirse en forma temporal con desmopresina (DDAVP), crioprecipitado, estrógenos conjugados aplicados por vía IV intravenosa, transfusiones sanguíneas y aplicación de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). La diálisis a menudo corregirá la prolongación del tiempo de sangrado.

Anomalías nutricionales y del aparato digestivo

La modulación de los factores de riesgo tradicionales quizás constituya el único instrumento terapéutico útil para estos pacientes. Es necesario recomendar cambios en el modo de vida, que incluyan la práctica regular de ejercicio. Si no son suficientes las medidas dietéticas, habrá que recurrir a hipolipemiantes como las estatinas

La restricción de proteínas puede ayudar a reducir las náuseas y vómitos sin embargo, puede hacer que el individuo tenga el riesgo de malnutrición y, en la medida de lo posible, se realizará sólo con consulta con un nutriólogo titulado especializado en el tratamiento de pacientes con IRC.⁹

DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal estaría indicada en cualquier situación donde la membrana peritoneal se mantiene intacta. Está indicada en todos los casos con enfermedad renal crónica, estadio 5, excepto en los que hubiera una clara contraindicación para la misma, generalmente derivada de un peritoneo inservible o de una concreta situación psicosocial del paciente, o cuando el enfermo se negara a esta terapia.²⁶

Las principales complicaciones de la diálisis peritoneal son: peritonitis, infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter, incremento ponderal, complicaciones metabólicas y uremia residual (en particular en sujetos que ya no tienen función renal residual).⁹

TABLA 9-7 DIFERENCIAS ENTRE HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL

HEMODIÁLISIS	DIÁLISIS PERITONEAL
Interpone dos compartimentos de líquidos a través de una membrana semipermeable, llamada filtro o dializador.	Permite la eliminación de solutos y agua utilizando una membrana peritoneal como superficie de intercambio.
	Terapia de reemplazo renal basada en la infusión de solución estéril en la cavidad peritoneal a través de un catéter.
Intercambio por difusión simple de agua y solutos hasta de mediano peso molecular. Sin filtrar proteínas o células sanguíneas.	Catéter Tenckhoff en peritoneo del paciente para infundir líquido de diálisis. Luego, el líquido se satura de agua y solutos. Se extrae y el proceso se repite.

HEMODIÁLISIS

Indicaciones claras para iniciar el tratamiento crónico con diálisis son uremia grave sintomática, hipertotasemia no controlable con medicación, acido sismetabólica grave y sobrecarga de volumen con edema agudo de pulmón y/o hipertensión arterial refractaria.²¹

Existen pocas contraindicaciones para hemodiálisis, entre ellas destacan por su hipoxemia, hipotensión arterial, náuseas y vómitos. Otras menos frecuentes, pero más serias son: síndrome de desequilibrio, reacciones de hipersensibilidad, arritmias, hemorragias, hemólisis y embolismo aéreo.

La hipotensión es la complicación aguda más frecuente de la hemodiálisis, en particular en diabéticos. Los calambres musculares durante la diálisis también constituyen una complicación, no se ha identificado su origen. Se han informado reacciones anafilácticas al dializador.

TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal (TR) humano es el tratamiento preferido para la insuficiencia renal crónica avanzada porque mejora la calidad de vida y la supervivencia frente a la diálisis. Está indicado en la mayoría de las enfermedades que evolucionan insuficiencia renal crónica siendo las principales causas: glomerulonefritis crónica, la nefropatía diabética y nefroangioesclerosis. Otras causas menos frecuentes son la pielonefritis crónica, nefropatías hereditarias, metabolopatías distintas a diabetes mellitus, uropatía obstructiva, nefropatía tóxica, entre otras.²⁷

Raramente está contraindicada la realización del trasplante renal en estos pacientes. Dos de los factores más importantes a tener en cuenta a la hora de aceptar los pacientes para inclusión en lista de espera de TR son la edad y las enfermedades asociadas (comorbilidad) fundamentalmente cardiovascular, hepática, pulmonar o del sistema nervioso central.²⁷

Ideas Clave

- El riñón es un órgano retroperitoneal subdividido en corteza y médula con aproximadamente 1-2 millones de nefronas en su interior.
- El corpúsculo renal posee dos polos, uno vascular y uno urinario.
- El riñón posee diversas funciones, entre ellas: ultrafiltrado glomerular, balance hidroelectrolítico, regulación de la osmolaridad, regulación de la volemia, regulación de la presión arterial, equilibrio ácido-base, excreción de desechos y toxinas, regulación de la reabsorción de calcio, y regulación de la eritropoyesis.
- Se le llama lesión renal aguda y no insuficiencia renal aguda porque, a diferencia de la insuficiencia renal crónica, en la LRA solo se afectan algunas de las funciones renales, no todas. En la lesión renal aguda solo se altera la TFG, excreción de desechos, equilibrio ácido-base y balance hidroelectrolítico.
- La principal manifestación clínica de daño renal agudo o crónico es oliguria o anuria, que se define como micción menor de 0.5-1 ml/kg peso/hr o ausencia total de micción, respectivamente.
- La clasificación anatómica de LRA las divide en prerrenal (relacionada con gasto cardíaco disminuido), renal (intrínseca o intraparenquimatoso), y posrenal (obstructiva).
- El principal tratamiento de LRA es erradicar la causa de dicha lesión, y luego re establecer la homeostasis de las funciones perdidas.
- Las principales causas de IRC son diabetes mellitus e hipertensión, ambas conlleven un proceso fisiopatológico que culmina en glomeruloesclerosis.
- Hay indicaciones, contraindicaciones y recomendaciones específicas para hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal, todas evaluando riesgo-beneficio del paciente en cuestión.

Autoevaluación del Conocimiento

1. Indique las partes del riñón desde la corteza hasta desembocar en el uréter.
2. ¿Cuáles son las partes de una nefrona de proximal a distal?
3. ¿Cuáles son los componentes de la barrera de filtración glomerular?
4. ¿Qué función tienen las prostaglandinas y la angiotensina II con relación a las arteriolas glomerulares?
5. ¿Cuál es la fórmula de excreción urinaria?
6. ¿De qué manera interviene el riñón en la regulación de la presión arterial?
7. ¿Qué enzima localizada en el túbulo contorneado proximal interviene en la regulación ácido-base?
8. ¿De dónde proviene la creatinina y el nitrógeno uréico que debe ser excretado a nivel renal?
9. ¿Qué papel cumple el riñón en el metabolismo del calcio?
10. ¿Cuáles son las tres funciones renales relacionadas con la eritropoyesis?
11. Esquematice las causas y subtipos de LRA más comunes.
12. ¿Cuál es la fórmula que determina la creatinina sérica?
13. ¿Cuál es la diferencia entre uremia y síndrome urémico?
14. ¿Cuáles son las funciones renales afectadas en la lesión renal aguda?
15. ¿Cuál es la patogenia de la IRC secundaria a DM e HTA?
16. ¿Qué hallazgos laboratoriales se encuentran en pacientes con IRC?
17. ¿Qué hallazgos al examen físico se encuentran en pacientes con IRC?
18. ¿Qué daños específicos a nivel glomerular conllevan a los hallazgos anatopatológicos de la glomeruloesclerosis?
19. ¿Qué variables incluye la clasificación KDIGO de nefropatía crónica?
20. ¿Qué órganos o sistemas se ven afectados dentro del espectro del síndrome urémico?
21. ¿Cuáles son las principales diferencias entre diálisis peritoneal y hemodiálisis?
22. ¿Cuál es el tratamiento preferido para la IRC avanzada/terminal?

Casos Clínicos

CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino de 23 años de edad se presenta a la emergencia de medicina interna con historia de anuria por más de 24 horas, acompañada de debilidad y fatiga. Actualmente diaforético y somnoliento. Familiar de paciente refiere que hace dos días el paciente corrió una maratón sin antecedentes de vida activa. Luego de eso permaneció cansado, pero logró conciliar el sueño. No volvió a miccionar desde entonces. Niega episodios previos, automedicación, toma de antibióticos, antecedentes patológicos personales ni familiares de importancia. SV: FC 87, FR 21, T 38°C, PA 140/90 mm Hg, Sat O₂ 99%. Evidente edema palpebral, diaforesis, decaimiento del estado general e incluso leve disminución del estado de conciencia, disminución de la fuerza muscular sin alteración de la sensibilidad.

1. ¿Qué otros signos y síntomas interesarían preguntar al paciente o al familiar para prever complicaciones?

2. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica según la clasificación correspondiente?

3. ¿Qué factores de riesgo están presentes en el caso?

4. Fisiopatológicamente, ¿Qué áreas del riñón se ven afectadas y por qué hay anuria?

5. ¿Qué abordaje terapéutico sería de elección para tratar a este paciente?

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 42 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica por más de 5 años, tratada con enalapril 1 tab al día, desconoce dosis específica. Dudosamente se sigue el tratamiento. Trabaja actualmente en una maquila como costurera en Choluteca. Refiere edema palpebral de más de 3 meses de evolución de predominio vespertino, frío, incoloro, no doloroso, simétrico. Disminución en la micción de manera concomitante. Cefaleas recurrentes y náuseas. FUM: fue hace 20 días, y planifica con "el método del ritmo". SV: FC 97, FR 29, PA 150/87 mm Hg, T 37°C, Sat O₂ 98%, Peso 60 kg. Pálida, inquieta, con halitosis, edema de miembros inferiores, frío, indoloro, bilateral, Godet +, R3 a la auscultación cardíaca. Ascitis, murmullo vesicular disminuido. Niega episodios anteriores. Afirma automedicarse ibuprofeno cuando siente lumbalgia.

1. ¿Cuál sería su principal sospecha clínica?

2. ¿Qué pruebas laboratoriales o de imagen realizaría con el fin de diagnosticar de manera eficaz?

3. ¿Qué complicación presenta el paciente?

4. ¿Explique el proceso fisiopatológico por el cual el paciente progresó a esa complicación?

5. ¿Qué riesgo según KDIGO posee la paciente si tiene albuminuria de 97 mg/g y creatinina sérica de 4.0 mg/dl?

ACTIVIDAD GENERAL

Indique las diferencias en el abordaje terapéutico de un paciente con lesión renal aguda y el de un paciente con insuficiencia renal crónica.

LRA	IRC

REFERENCIAS

1. Restrepo, C., 2010. Anatomía Y Fisiología Renal. [ebook] Caldas, Portugal, pp.1-12.
2. Boron, W. and Boulpaep, E., 2017. Fisiología Médica. 3rd ed. Barcelona, España: Elsevier, pp.1092-1097.
3. Ross, M. and Pawlina, W. 2007 Histología Texto y Atlas. 7ma ed. Barcelona, España: Wolters-Kluwer, pp.770-780
4. Fisiología. 6.^a ed. Barcelona: Elsevier España; 2009.
5. Guyton AC, Hall J. Tratado de fisiología médica. 12.^a ed. Barcelona: Elsevier España; 2011.
6. Manual CTO de Medicina y Cirugía». 10^a ed. Grupo CTO editorial. 2018
7. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins patología básica. 9. ed. Barcelona : Elsevier, 2015.
8. Argente H, Álvarez M. Semiología médica. 2 ed. Buenos Ai-res: Editorial panamericana; 2013.
9. Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson JL, LoscalzoJ, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna.19 ed. Madrid: McGraw Hill; 2016
10. Aragónccillo Saúco, I., Bucalo, M., Rincón Bello, A., Tejedor Jorge, A., Vega Martínez, A., Yuste Lozano, C., Marín Guizar,D., Chávez Íñiguez, J. and Alcantar Vallín, M.. Nefrología. 3rd ed. Madrid: CTO EDITORIAL, S.L. 2017
11. Carracedo A, Muñana E, Jiménez Rojas C. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.
12. Porth., Grossman S, Porth C. Porth fisiopatología. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) [etc.]: Wolters Kluwer; 2014.

13. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, et al. Enfermedad renal crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Med Chil.* 2009; 137(1):137-77.
14. S. Soriano Cabrera. Nefrología: Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. 2004;24:27-34.
15. Victor Lorenzo Sellarés. Nefrología al día: Enfermedad Renal Crónica:335-52.
16. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Med Chil.* 2005;133(3):338-48.
17. Luis A. Juncos, Arnaldo Lopez-Ruiz, Luis I. Juncos. Capítulo 67 Fisiopatología de la Enfermedad Renal Crónica: 328-33.
18. Matovinović MS. 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC.* 2009;20(1):2-11.
19. Enrique Andrés Ribes. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular.* 2004;10(1):8-76.
20. Ricardo Silvariño, Liliana Gadola, Pablo Ríos. Obesidad y Enfermedad Renal Crónica. *Rev. urug. med. interna.* 2017;3:3-23.
21. Arias Rodríguez, M., Aljama, P. and Hernando Avendaño, L.,2013. Nefrología Clínica. 2nd ed. Madrid: Médica Panamericana.
22. Botella García, J., 2003. Manual De Nefrología Clínica. Barcelona, etc.: Masson.
23. Características De Los Pacientes En El Programa De Diálisis Peritoneal Del Hospital Escuela, Tegucigalpa. [online]
24. Nefrologiaargentina.org.ar. 2020. Dialysis Y Hemodialysis. Una Revisión Actual Según La Evidencia. [online]
25. Aeped.es. 2008. Enfermedad Renal Crónica. [online] Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_2.pdf> [Accessed 6 April 2020].
26. Andreoli Maria Claudia Cruz, Totoli Claudia. Peritoneal Dialysis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2020 [cited 2020Apr 09]; 66 (Suppl 1): s37-s44.
27. Martín P., Errasti P.. Trasplante renal. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2006 Ago [citado 2020 Abr 09]; 29 (Suppl 2): 79-91.
28. Caramelo, C., Peña, J., Castillo, Á., Justo, S., de Solis, A. and Neria, F., 2016. RESPUESTA A LA HIPOXIA. UN MECANISMO SISTEMICO BASADO EN EL CONTROL DE LA EXPRESION GENICA. [online] Medicinabuenosaires.com.
29. Brito, C., 2021. Regulación de la eritropoyesis. [online] Universidad de Chile. Available at: <https://g-se.com/uploads/blog_adjuntos/epo.pdf> [Accessed 13 October 2021].
30. Avendaño, C., 2021. Mecanismos de respuesta a hipoxia en tejido renal. [online] Es.slideshare.net. Available at: <https://es.slideshare.net/carlos_aven90/mecanismos-de-respuesta-a-hipoxia-en-tejido-renal> [Accessed 13 October 2021]

UNIDAD

4

Principales Síndromes Clínicos

CONTENIDO

- **Capítulo 10:** Choque, Deshidratación, Trastornos electrolíticos, Trastornos Ácido-Base y Gases Arteriales
- **Capítulo 11:** Anemias
- **Capítulo 12:** SRIS, Sepsis y Antibióticos

Al finalizar la unidad, el estudiante será capaz de:

OBJETIVOS:

- Fundamentar las generalidades fisiopatológicas, características clínicas y planes terapéuticos de los tipos de choque, deshidratación, desbalances electrolíticos, trastornos ácido-base y alteraciones de los gases arteriales
- Categorizar los hallazgos clínicos y laboratoriales de pacientes con deshidratación, choque, acidosis y alcalosis.
- Fundamentar el manejo de choque y deshidratación de acuerdo a las etiología y evitar las principales complicaciones.

Choque, Deshidratación, Trastornos electrolíticos & Ácido-Base. Gases Arteriales

Génesis Saraí Henríquez Pérez, German Humberto Ramos Baca, Héctor Alfredo Hernández Romero, Daniel Arturo Hernandez Ayala, Josias Hiram Martinez Gomez, Natalia Isabel Muñoz Caballero, Josué David Sánchez Padilla, Rina Maritza Castillo Montoya, Alba Ruth Mairena Mejía

Resumen

El término homeostasis hace referencia al mantenimiento constante de las variables vitales a partir de una serie regulaciones intrínsecas que permiten, en medio de un estado de desregulación fisiológica, alcanzar de nuevo la normalidad y generar un estado de bienestar general para el organismo. Hay diversas patologías que causan una injuria a la homeostasis hidroelectrolítica del organismo; dentro de las más importantes están los diferentes tipos de choque. El choque ocasiona un estado de hipoperfusión tisular con la consecuente producción de metabolitos anaerobios que ocasionan un cambio bioquímico en los compartimentos hídricos ocasionando trastornos electrolíticos y acido-base con sus respectivas manifestaciones clínicas y laboratoriales que ayudaran a esclarecer el diagnóstico para un oportuno tratamiento. Los desórdenes hidroelectrolíticos y acido-básicos constituyen un marcador fisiopatológico del estado de gravedad en pacientes que tienen un fenotipo de hipoperfusión tisular por falla en los líquidos corporales.

Palabras clave:

Choque; Deshidratación; Electrolitos; Desequilibrio Ácido-Base.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Explicar la distribución fisiológica de los líquidos corporales en el ser humano.
- Contrastar la fisiopatología, causas y patrones hemodinámicos de los diferentes tipos de choque y diferentes tipos de deshidratación.
- Definir el desbalance hidroelectrolítico según el ion que se encuentre alterado tanto en abundancia como en escasez.
- Exponer las diferencias entre la alcalosis y acidosis, sus causas y mecanismos compensatorios.

CÓMO CITAR

Henríquez Pérez, G. S., Ramos Baca, G. H., Hernández Romero, H. A., Hernandez Ayala, D. A., Martinez Gomez, J. H., Muñoz Caballero, N. I., Sánchez Padilla, J. D., Castillo Montoya, R. M., y Mairena Mejía, A. R. (2024). Choque, Deshidratación, Trastornos electrolíticos & Ácido-Base. Gases Arteriales . En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Soto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 218-241). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c303>

INTRODUCCIÓN

El organismo se encuentra estructurado para garantizar que cada una de sus funciones se lleven a cabo de forma adecuada en ausencia de lesiones que sobrepasen la capacidad del organismo para mantener la homeostasis. La composición corporal constituye un tema fundamental ya que permite valorar la homeostasis que constantemente el organismo busca. Para ello, es importante mencionar que el cuerpo está constituido aproximadamente en 60% de agua, 17% proteínas, 15% grasas, 8% minerales y que ello, tendrá ciertas variaciones dependiendo del sexo, nutrición y edad del individuo.

A su vez, es oportuno mencionar que para alcanzar dicho fenómeno, los electrolitos valorados como partículas con carga eléctrica y capacidad de generar un efecto osmótico, juegan un rol fundamental para promover un estado homeostático en la distribución de los líquidos. Al presentarse estos como sustancias ácidas o bases se tendrá que considerar su efecto en el balance ácido-base, y su eventual papel en el funcionamiento e integridad celular. Cualquier alteración en algunas de estas variables independientemente de la etiología que lo provoque, supondrá un estado de desregulación fisiológica que traerá consigo consecuencias de deshidratación, trastornos electrolíticos y ácido-base.

El choque constituye un estado de hipoperfusión tisular, donde se ve reflejada la alteración hidroelectrolítica que de no resolverse inmediatamente puede llevar al individuo al colapso multiorgánico. Es importante destacar que hay diversos tipos de choque y que cada uno ellos representan alteraciones fisiológicas en distintas variables, pero que al final el denominador común termina siendo la alteración homeostática hidroelectrolítica. Por ello, es fundamental identificar los signos y síntomas experimentados bajo cada tipo de choque, sus manifestaciones fisiológicas y sus mecanismos de regulación para poder valorar una intervención oportuna, evitando que el paciente se introduzca en complicaciones graves como acidosis metabólica, o bien fallo multiorgánico y por ende a la muerte. Es por esto que la medición de los gases arteriales es imprescindible en aquellos pacientes con trastorno ácido-base y también en pacientes con estado de choque¹

FISIOLOGÍA DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

El mantenimiento de un volumen relativamente constante y de una composición estable de los líquidos corporales es esencial para la homeostasis. Los líquidos y los electrolitos están presentes en las células del organismo, en los espacios de los tejidos entre las células y en la sangre que llena el compartimento vascular. Los líquidos corporales transportan gases, nutrientes y desechos; ayudan a generar la actividad eléctrica necesaria para activar las funciones corporales; y toman parte en la transformación de alimentos en energía. En otras palabras, mantienen la homeostasis de casi todas las funciones corporales.^{1,2}

Hay una ingestión muy variable de líquido que debe equipararse cuidadosamente con una salida igual de agua para evitar que aumenten o disminuyan los volúmenes corporales de líquido. El agua ingresa en el cuerpo a través de dos fuentes principales: la ingesta que en promedio son 2.100 ml/día, y del resultado de la oxidación de los hidratos de carbono unos 200 ml/día. Esto proporciona un ingreso total de agua de unos 2.300 ml/día. Existen dos tipos de pérdidas de agua: insensible y sensible. En el caso de las insensibles -no conscientes- hay una pérdida continua de agua por evaporación de las vías respiratorias y difusión a través de la piel con un total de 700 ml/día de pérdida de agua en condiciones normales. Las pérdidas sensibles corresponden al sudor, heces y orina que se contabilizan en aproximadamente 100 ml, 100 ml y 1400 ml respectivamente. Dando un total de unos 2.300 ml/día de pérdidas de agua.² El agua resulta fundamental para el organismo y cumple funciones específicas.

TABLA 10-1 HOMEOSTASIS ENTRE LOS INGRESOS Y PÉRDIDAS DE AGUA DIARIOS EN UNA PERSONA PROMEDIO DE 60 KG (ML/DÍA)

COMPONENTE	VALOR
INGRESOS	
Ingesta	2 100
Producto del metabolismo	200
Total Ingresos	2 300
PÉRDIDAS	

TABLA 10-1 HOMEOSTASIS ENTRE LOS INGRESOS Y PÉRDIDAS DE AGUA DIARIOS EN UNA PERSONA PROMEDIO DE 60 KG (ML/DÍA)

Humedad de la piel	350
Respiración	350
Heces	100
Orina	1400
Diaforesis	100
Total Pérdidas	2 300

Compartimentos del líquido corporal

En el varón adulto medio de 70 kg, el agua corporal total es alrededor del 60% del peso corporal o unos 42 L. Este porcentaje puede cambiar dependiendo de la edad, el sexo y el grado de obesidad o grasa corporal. Los líquidos corporales están distribuidos entre los compartimentos de líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). El compartimento del LIC consiste en el líquido contenido dentro de todos los miles de millones de células del cuerpo. Es el más grande de los 2 compartimentos, con cerca de 2/3 (40%) del agua corporal de adultos saludables. La tercera parte restante del agua corporal está en el compartimento del LEC (20%), que contiene todos los líquidos de fuera de las células, incluidos los que están en los espacios intersticiales (15%) o los espacios de los tejidos y vasos sanguíneos (5%). Existe otro pequeño compartimiento de líquido que se denomina líquido transcelular. Este compartimento comprende el líquido de los espacios sinovial, peritoneal, pericárdico, así como el líquido cefalorraquídeo. Todos los líquidos transcelulares constituyen alrededor de 1-2 L. Debido a que las mujeres tienen más grasa corporal que los varones, sus promedios totales de agua en el organismo son aproximadamente de un 50% del peso corporal. En bebés prematuros y neonatos, el agua total en el organismo está situada en el 70-75% del peso corporal.^{1,2}

El LEC, incluido el plasma de la sangre y los líquidos intersticiales, contiene grandes cantidades de sodio y de cloruro, y cantidades moderadas de bicarbonato, pero sólo pequeñas cantidades de potasio, magnesio,

calcio y fósforo. En contraste con el LEC, el LIC casi no contiene calcio, pero sí cantidades pequeñas de sodio, cloruro, bicarbonato y fósforo, cantidades moderadas de magnesio y grandes cantidades de potasio. Son las concentraciones de electrolitos de LEC en plasma sanguíneo las que se miden clínicamente.¹

Osmosis, Presión Osmótica, Osmolaridad y Osmolalidad

La ósmosis es la difusión neta de agua a través de una membrana con una permeabilidad selectiva desde una región con una concentración alta de agua a otra que tiene una concentración baja. Cuando se añade un soluto al agua pura, esto reduce la concentración de agua en la mezcla. De este modo, cuanto mayor sea la concentración de soluto en una dilución, menor será la concentración de agua. Cuando el agua se desplaza al otro lado de la membrana semipermeable, se origina una presión llamada presión osmótica, que se puede medir en términos de la presión hidrostática.^{1,2}

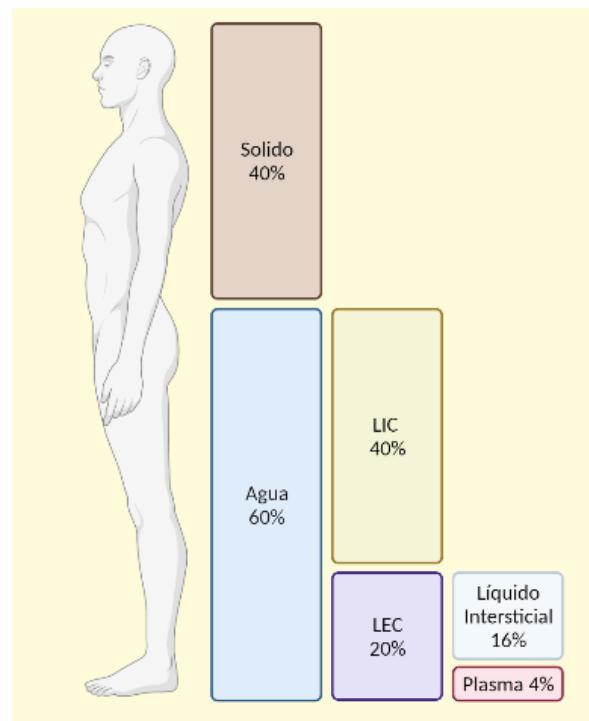


Figura 10-1 Distribución del agua corporal total.

Un hombre promedio de 70 kg está compuesto en un 60% de agua, o un equivalente de 28 L. Estos se encuentran en su mayoría en el líquido intracelular (LIC) y en un menor porcentaje en el líquido extracelular (LEC)

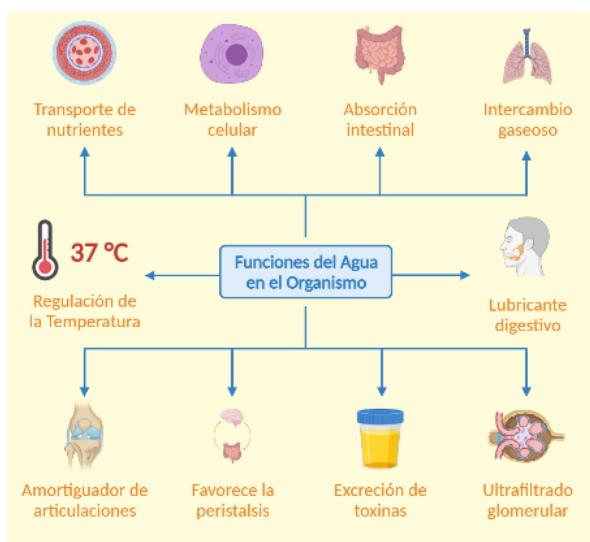


Figura 10-2 Funciones del Agua en el Organismo.

El organismo depende directa e indirectamente del agua para cumplir con sus funciones, desde productos del metabolismo celular hasta el líquido sinovial en las articulaciones e incluso la saliva dependen de la homeostasis del agua.

La concentración osmolar de una solución se denomina osmolalidad cuando la concentración se expresa en osmoles por kilogramo de agua; se llama osmolaridad cuando se expresa en osmoles por litro de solución. En soluciones diluidas, como los líquidos corporales, estos dos términos pueden usarse casi de forma sinónima porque las diferencias son pequeñas.²

Las partículas predominantes osmóticamente activas en el LEC son sodio (Na^+ y sus aniones séquito (Cloro y Bicarbonato), que juntos justifican del 90% al 95% de la presión osmótica. El nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y la glucosa, que también son osmóticamente activos, representan menos del 5% de la presión osmótica total en el compartimento extracelular.

No obstante, esto puede modificarse; por ejemplo, cuando la concentración de glucosa es alta en personas con diabetes mellitus o cuando el nitrógeno ureico en sangre cambia con rapidez en personas con enfermedad renal crónica. La osmolaridad sérica, que por lo regular varía entre 275 mOsm/L y 295 mOsm/L, se calcula mediante la siguiente ecuación:

Formula 10-1: Osmolaridad Plasmática

$$\text{Osmolaridad Plasmática } \left(\frac{\text{mOsm}}{\text{L}} \right) : 2[\text{Na}^+ + \text{K}^+] + \frac{\text{Glucosa } (\text{mg})}{18} + \frac{\text{BUN } (\text{mg})}{2.8}$$

:RECUERDA!

El principal regulador del equilibrio de sodio y agua es la conservación del volumen circulante efectivo, también conocido como volumen de sangre arterial efectivo.

Mecanismos Reguladores de Sodio y Agua

Un volumen circulante efectivo (VCE) bajo activa los mecanismos de retroalimentación que producen un aumento en el sodio renal y retención de agua; en contraste, un VCE alto desencadena mecanismos de retroalimentación que reducen la retención de sodio y agua. El VCE está monitoreado por barorreceptores localizados tanto en el sistema vascular como en los riñones. Los barorreceptores responden al estiramiento de las paredes de los vasos inducido por la presión. La activación de estos receptores regula la eliminación de agua mediante la modulación de la excreción renal de sodio y agua secundaria a la activación de mecanismos neuronales simpáticos y hormonales como SRAA y ADH.^{1,4}

En resumen, los cuatro mecanismos reguladores del sodio y el agua son

- Sistema Nervioso Simpático (SNS)
- Secreción de Hormona Antidiurética (ADH)
- Sistema Renina, Angiotensina, Aldosterona (SRAA)
- Péptidos Natriuréticos

:RECUERDA!

La ADH constituye uno de los mecanismos más eficaces en el control de la osmolaridad del medio interno. El control de la ADH se realiza en el hipotálamo, donde se localizan osmorreceptores que son estimulados por un aumento de la concentración de sodio y, a su vez, inducen la secreción de ADH en la hipófisis posterior. Cuando la osmolaridad del medio interno supera en 4 mOsm/kg a la fisiológica (umbral de bebida), se dispara el mecanismo de la sed.³

BASES FISIOLÓGICAS DE LOS ELECTROLITOS

Sodio

El sodio es el catión más abundante del LEC y es necesario para el control del volumen intravascular. Niveles séricos normales de 135-145 mEq/L. Entre las funciones del sodio se encuentran: regulación de

la osmolaridad, rol fundamental en el potencial de acción neuronal y de miocitos; regulación indirecta del VCE y por ende de la presión arterial.

Potasio

El potasio es el catión más abundante del LIC y es necesario para el control del volumen intracelular. Niveles séricos normales de 3.5-5.5 mEq/L. Entre las funciones del potasio se encuentran: transmisión nerviosa, contracción muscular, síntesis de proteínas, homeostasis celular y acción enzimática.

Calcio

El calcio es el catión más abundante en el organismo humano se encuentra en un 99% en huesos y 1% ejerce otras funciones en el líquido intra y extracelular.²⁸ Es indispensable para una función celular normal ya que interviene en diversos procesos fisiológicos, como envío de señales neuromusculares, contractibilidad cardiaca, secreción de hormonas, coagulación sanguínea entre otras.²

En el plasma, el calcio se encuentra de 3 formas diferentes:

- Un 50% se encuentra en su forma ionizada (5mEq/L) la cual tiene una actividad biológica en las membranas celulares, 40% del calcio en plasma se encuentra unido a proteínas y el 10% restante se encuentra no ionizado formando complejos con aniones como el fosfato y el citrato. También los cambios en la concentración plasmática de hidrogeniones pueden influir en el grado de unión del calcio a las proteínas plasmáticas, en acidosis el calcio se unirá en menor proporción mientras que en alcalosis habrá mayor unión de calcio a estas.²
- La homeostasis del calcio depende principalmente de mecanismos de retroalimentación donde participan la hormona paratiroides (PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D de forma sinérgica regulando la liberación, absorción y excreción de este.^{2,18}
- En el plasma el calcio es regulado por 3 mecanismos principales: Mediante estimulación de la resorción ósea, por medio

de la estimulación de la activación de la vitamina D que luego aumentará la absorción intestinal de Calcio y por el aumento directo de la reabsorción de Calcio en el túbulo renal.²

EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

En condiciones normales, la concentración de ácidos y bases corporales está regulada para que el pH de los líquidos corporales extracelulares se mantenga dentro de un intervalo muy estrecho de 7,35 a 7,45.¹

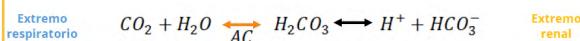
El pH es determinado por la concentración de iones hidrógeno (H^+) y cumple un rol importante en muchas de las funciones vitales del organismo. Es por esto que existen distintos mecanismos reguladores destinados a mantener el equilibrio entre el consumo o producción de H^+ y su eliminación del organismo.²

Estos mecanismos reguladores, también conocidos como mecanismos compensadores o sistemas amortiguadores se dividen en 3 grupos: los sistemas amortiguadores químicos de los líquidos corporales, que se combinan de inmediato con excesos de ácidos o bases para evitar cambios grandes de pH; sistema respiratorio donde controlan la eliminación de CO_2 mediante la ventilación alveolar; y sistema renal: elimina H^+ y, reabsorben y generan nuevo bicarbonato: HCO_3^- ^{1,32,33}

Incluso los pequeños cambios en la homeostasis pueden desencadenar una compensación. Existe una serie de sistemas amortiguadores o “buffers” que se activan inmediatamente para el control entre dióxido de carbono, ácido carbónico y bicarbonato; donde este último representa 50% de la capacidad amortiguadora, hemoglobina 30%, proteínas 13% y el fosfato 7%.^{36,37} Ante un incremento de H^+ el sistema amortigua los niveles bajos de pH mediante el bicarbonato; y, cuando el OH^- es alto el H_2CO_3 amortigua el incremento del pH.

El pH de los líquidos corporales (o cambio en la concentración de H^+) está regulado por 3 mecanismos principales: los sistemas amortiguadores químicos de los líquidos corporales, que se combinan de inmediato con excesos de ácidos o bases para evitar cambios grandes de pH; los pulmones, que controlan la eliminación de dióxido de carbono; y los riñones que regulan la concentración de H^+ en el líquido extracelular mediante tres mecanismos básicos: secreción de H^+ ; reabsorción de bicarbonato filtrados; y producción de nuevo bicarbonato.²

Formula 10-2: Regulación ácido base — anhidrasa carbónica (AC)



¡RECUERDA!

Principio de Le Chatelier: Un sistema en equilibrio químico, sometido a una perturbación externa, reacciona en el sentido necesario para que la causa perturbadora quede, en lo posible, contrarrestada.

CHOQUE

El choque se define como una situación de hipoperfusión tisular generalizada en la cual el aporte de oxígeno a nivel celular resulta inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas. El estado de choque se puede clasificar en función de los determinantes de la perfusión y oxigenación tisular, que en el sistema cardiovascular están compuestos por el corazón, los vasos y la sangre (la bomba, el contenedor y el contenido).

El desequilibrio hidroelectrolítico traduce disfunción vascular. Al mismo tiempo, se activan otros mecanismos de compensación, con un descenso en la presión arterial que es inicialmente detectado por barorreceptores del arco aórtico y seno carotídeo, lo que conduce a la activación del SNS. Se liberan catecolaminas y hormonas (adrenalina, noradrenalina, SRAA Y ADH) con el fin de preservar el gasto cardíaco y permitir perfusión cerebral y cardíaca adecuada.

Una vez establecido el estado de choque, y dependiendo de la vasoconstricción a nivel de la microcirculación (determinada por el colapso vascular), se habla de una funcionalidad disminuida y disminución del aporte de oxígeno a los tejidos. El óxido nítrico está directamente involucrado en la distribución, un fenómeno explicado por la capacidad de éste de relajar vasos sanguíneos.⁶

A nivel celular, la hipoperfusión tisular activa el ciclo de la glucólisis anaeróbica, en donde el producto final es lactato; cuando este ciclo se activa, traduce una capacidad funcional reducida. La hiperlactatemia ocurre cuando la producción de lactato excede el consumo del mismo y éste pasa a ser infrautilizado por una alteración en la oxidación mitocondrial.

A nivel ácido-base, se adicionan protones en número igual al exceso. El lactato puede medirse en sangre arterial o venosa. La determinación de lactato como factor pronóstico suele hacerse a las seis horas de la primera medición. La concentración sérica de lactato se reporta como normal cuando se encuentra < 2 mmol/L. La hiperlactatemia se subdivide en dos tipos: acidosis láctica con hipoxia tisular y acidosis láctica sin hipoxia tisular.⁷

En la actualidad, los estudios del estado de choque se han basado en buscar métodos para detectar tempranamente esta condición, así como parámetros de laboratorio que permitan una clasificación objetiva y guíen la adecuada reanimación. Aunque al ser un síndrome no hay un parámetro que sirva como estándar de oro, Mutschler y sus colaboradores⁸ proponen la utilización de ciertos parámetros de laboratorio y hablan de elevación del lactato, desequilibrio ácido-base, déficit de base (DB) e insuficiencia respiratoria.

¡SABÍAS QUÉ...

Existe un estudio en México en donde se comparó el aclaramiento de lactato a las seis, 12 y 24 horas de la primera determinación y tras una reanimación adecuada, y concluyeron que la determinación del aclaramiento de lactato a las 12, y principalmente a las 24 horas, es un predictor de mortalidad en pacientes en estado de choque.⁷

Choque Hipovolémico

El choque hipovolémico sucede cuando disminuye el contenido (la sangre o volumen plasmático) por causas hemorrágicas o no hemorrágicas.⁵ Fisiopatológicamente, la hipovolemia se debe a la disminución del volumen en el espacio extracelular. Al inicio, se compensa parcialmente por la salida de iones de potasio (K⁺) del espacio intracelular hacia el extracelular. Este mecanismo tiene como objetivo la auto compensación y ocasiona deshidratación isotónica e hipertotassemia.

En los pacientes con hemorragia, tras sufrir un traumatismo, el organismo intenta compensar la pérdida hemática. El sistema cardiovascular está regulado por un centro vasomotor medular; los estímulos se desplazan por los nervios craneales IX y X desde los receptores de distensión del seno carotídeo y el cayado aórtico en respuesta a una reducción transitoria de la presión arterial. Esto genera un aumento de la actividad simpática secundario a la

constricción arteriolar y vascular periférica, así como un aumento del gasto cardíaco por el aumento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción del corazón. La redistribución de las reservas de sangre venosa aumenta el volumen circulatorio de sangre. De este modo, la sangre es redireccionada desde las extremidades, el intestino y los riñones hacia regiones «más vitales» como el corazón y el encéfalo.⁶

¡RECUERDA!

Choque hipovolémico se presenta con hipotensión (PAS 90 mm Hg o PAM 65 mm Hg) asociada a un parámetro metabólico, lactato ≥ 4 mmol/L o un DB ≤ -5 mmol/L.⁴

¿SABÍAS QUÉ...

Tomar un marcador metabólico (DB) sensible a la pérdida de sangre nos permite medir indirectamente la perfusión tisular, predecir la mortalidad y anticiparnos a la necesidad de transfusión en un paciente con hipovolemia.⁵

en el ventrículo izquierdo lo inicia, pero la ausencia de una adecuada compensación a través de la elevación de las resistencias vasculares periféricas perpetúa y en algunos casos acentúa el grave cuadro clínico inicial. Ello explica cómo, en ciertos casos, la parcial o completa reversibilidad de estas anormalidades puede mejorar significativamente el pronóstico.⁹

El grado de disfunción ventricular que inicia el choque cardiogénico no siempre es severo. Sin embargo, puede progresar como resultado del grado y porcentaje de la lesión aguda inicial, de la isquemia reversible y la secuela necrótica. El corazón se beneficia con reducciones de la presión arterial media como consecuencia de la menor poscarga y a su vez sufre los efectos de una menor presión del flujo efectivo de perfusión coronaria, creando una situación dicotómica donde pequeñas variaciones del estado hemodinámico pueden beneficiar o empeorar el desempeño cardíaco. A su vez, la menor presión de perfusión coronaria reduce el volumen minuto con consecuente disminución de la perfusión cardíaca y de órganos vitales.

¡RECUERDA!

Un SI > 0.7 se correlaciona con una presión telediastólica ventricular izquierda reducida e hipovolemia, independientemente de que las cifras de PA y frecuencia cardíaca se encuentren dentro de parámetros normales.

El flujo coronario se encuentra generalmente comprometido por la presencia de enfermedad aterosclerótica en vasos distintos al culpable del IAM con alteraciones metabólicas en el miocardio remoto, liberación de catecolaminas que incrementan la contractilidad y el flujo sanguíneo periférico, pero con un alto costo que se refleja en el incremento del consumo de oxígeno y los efectos proarritmogénicos y cardiotóxicos. La compleja fisiopatología que caracteriza al choque cardiogénico explica cómo pacientes con un severo deterioro de la función contrátil del ventrículo izquierdo se mantienen estables sin presentar cuadros clínicos de dicha morbilidad y un moderado deterioro.⁹

El diagnóstico se realiza mediante la ayuda de la cateterización pulmonar. Sin embargo, recientemente, el uso de la ecocardiografía Doppler ha permitido confirmar elevaciones de las presiones de llenado ventricular. Las manifestaciones de hipoperfusión pueden evaluarse clínicamente mediante las

TABLA 10-2. CLASES O GRADOS DE CHOQUE HIPOVOLÉMICO		
CLASE	DEFINICIÓN	DÉFICIT DE BASES
I	Sin choque	≤ 2 mmol/L.
II	Choque leve	2 -6 mmol/L
III	Choque moderado	6-10 mmol/L
IV	Choque severo	>10 mmol/L

La hipotensión, definida como una presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg, es un parámetro que junto con la frecuencia cardíaca conforma el «índice de choque» (SI), que se obtiene al dividir la frecuencia cardíaca entre la tensión arterial sistólica; se ha evaluado como un marcador de lesión significativa en pacientes con choque hipovolémico. Se utiliza como un marcador de predicción temprana en pacientes de trauma con choque hipovolémico. Para comenzar a pensar en la necesidad de transfusión masiva, tomando como punto de cohorte un valor superior a 1.⁷

Choque Cardiogénico

Fisiopatológicamente, es el resultado de un temporal o permanente desarreglo en el sistema circulatorio. Frecuentemente, la presencia de lesión

extremidades frías, la disminución del volumen urinario y alteraciones del estado mental.⁸ Hallazgo de determinados parámetros hemodinámicos:

- Hipotensión persistente: presión arterial sistólica <80-90 mm Hg o presión arterial media <30 mm Hg, respecto de la basal.
- Reducción severa del índice cardíaco: 1,8 L/minuto/m² sin soporte o de 2,0 a 2,2 L/minuto/m² con soporte).
- Adecuada o elevada presión de llenado ventricular izquierdo: presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo ≥18 mm Hg o presión de fin de diástole del ventrículo derecho ≥10-15 mm Hg.

Choque Distributivo

El choque distributivo o también denominado vasogénico, constituye un estado de insuficiencia circulatoria producto de una vasodilatación sistémica, llevando a una reducción la resistencia vascular periférica y a la distribución anómala del flujo sanguíneo.¹⁰ Dentro de las principales variantes de este tipo de choque están: choque séptico (ver capítulo 12), choque neurogénico y choque anafiláctico.

Choque séptico

Constituye el choque vasodilatador más frecuente, también denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), producto de una respuesta infamatoria desregulada a causa de infección importante. Dicha disfunción circulatoria se ve influenciada por una serie de mediadores proinflamatorios como leucotrienos, lipoxigenasa, histamina, serotonina, IL-1 y TNF.¹¹

Como signos y síntomas el paciente presentará, taquipnea, fiebre, taquicardia, y frialdad cutánea distal. Inicialmente la presión arterial se mantendrá normal gracias al efecto compensador de un gasto cardíaco elevado, pero más adelante la hipotensión junto con la alteración del sensorio, oliguria y disnea constituirán signos tardíos y de mayor complicación. Finalmente, de no corregirse el estado de choque el paciente podría evolucionar a acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada, y por último falla multiorgánica hasta conducirlo a la muerte.¹¹

Choque neurogénico:

Representa un choque distributivo causado por una disfunción del tono autonómico, afectando fundamentalmente vías simpáticas descendentes que inervan directamente el músculo liso vascular y promoviendo así disminución de resistencia vascular y vasodilatación.¹²

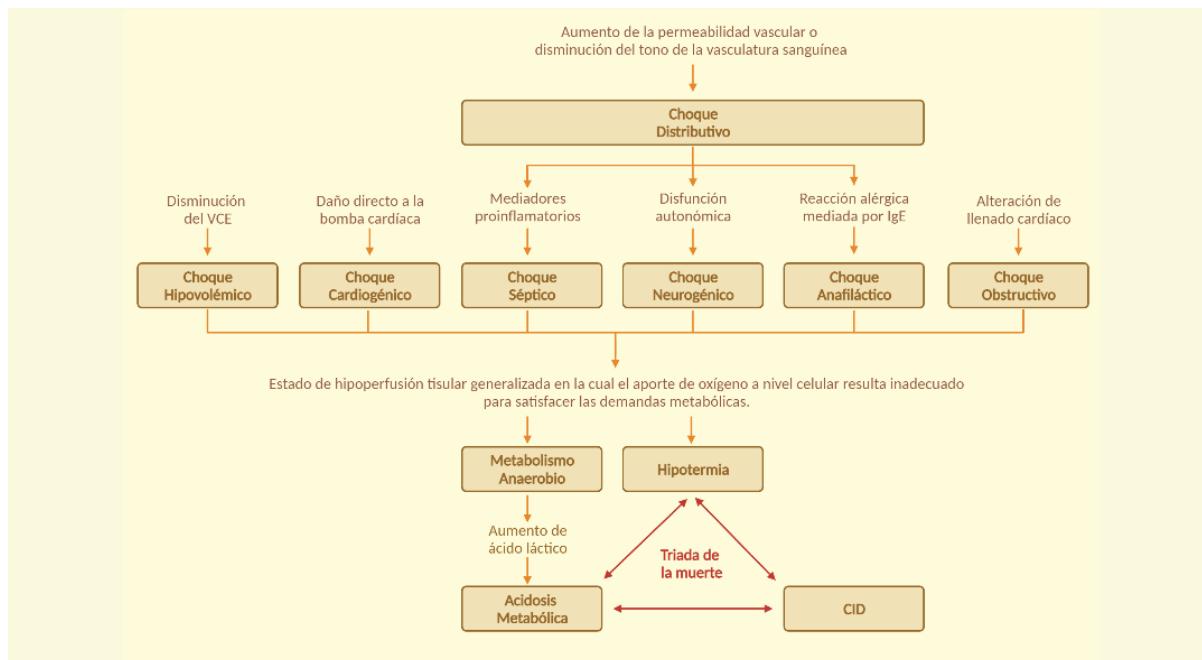


Figura 10-3. Tipos de Choque, patogenia y complicaciones.

Todo tipo de choque independientemente de la causa conlleva a un estado de hipoperfusión tisular generalizada en la cual hay hipoxia en condiciones insuficientes de satisfacer las demandas metabólicas. Al encontrarse en este estado, las células obtienen energía a través del metabolismo anaerobio, obteniendo como producto final ácido láctico. Esto altera el equilibrio ácido-base aumentando así los hidrogeniones, y con ello, gerando acidosis metabólica. El flujo sanguíneo ineficaz y la falta de energía llevan al individuo a cursar con hipotermia. Ambas estados patológicos alteran las proteínas plasmáticas, entre ellas, los factores de coagulación, germando así, el ambiente perfecto para la coagulación intravascular diseminada (CID). El tratamiento oportuno del choque tiene como meta contrarrestar la causa para así, evitar la temida triada de la muerte.

¡RECUERDA!

Todo paciente con trauma raquímedular debe ser evaluado por un posible choque distributivo.¹²

Las causas que pueden llevar a la aparición involucran traumatismos de sistema nervioso central, especialmente a nivel medular, también lo pueden provocar medicamentos como anestesia general y depresores centrales, y causas metabólicas como hipoxia, insuficiencia renal e hipopituitarismo.¹²

Dentro de manifestaciones clínicas destacan de forma distintiva en este tipo de choque distributivo la hipotensión y bradicardia inicial, dado que la afectación de base es a nivel sistema nervioso simpático. Inicialmente la piel puede exhibir un estado de enrojecimiento con aumento de calor, pero con el tiempo se torna fría por la vasodilatación progresiva.

Choque anafiláctico

Constituye un estado de insuficiencia circulatoria producto una reacción alérgica exacerbada mediada por IgE. Dicha inmunoglobulina se expresa en la superficie de mastocitos y basófilos, y provoca un estado de hipersensibilidad que ante un reto antigénico supone una liberación de mediadores proinflamatorios, donde destacan principalmente la histamina y además quimiocinas, linfocinas, prostaglandinas y leucotrienos.¹³

Como causas principales se encuentran: medicamentos, alimentos, o picaduras de abejas y avispas. En la población adulta la causa farmacológica constituye la principal etiología, destacando antibióticos como la penicilina y sus derivados, seguidos por la aspirina y antiinflamatorios. Para los niños la causa principal son los alimentos siendo huevo, leche, frutos secos, pescado y el marisco.¹³

Las manifestaciones clínicas habituales se ubican a nivel cutáneo, hasta en el 80% de los casos siendo estos: picor, calor, enrojecimiento, urticaria. Sin embargo, lo más importante que hay que considerar es sus complicaciones como el edema laríngeo, broncoespasmo y angioedema.¹³

Choque Obstructivo

Se considera como choque obstructivo a la insuficiencia circulatoria provocada por la obstrucción aguda al flujo sanguíneo pulmonar o sistémico. Dicho fenómeno puede ocurrir por una compresión extrínseca de las estructuras cardíacas promoviendo un insuficiente llenado ventricular. Tal y como ocurre en la pericarditis constrictiva y taponamiento cardíaco, o bien por dificultad al egreso del flujo sanguíneo desde el ventrículo derecho como ocurre en el neumotórax a tensión. Finalmente, en cualquier circunstancia la consecuencia será la disminución de gasto cardíaco ya sea de forma intrínseca o extrínseca como habíamos mencionado anteriormente.¹

Desde el punto de vista clínico encontramos alteración del estado mental, taquipnea, taquicardia, frialdad cutánea distal y de forma muy característica pulsos periféricos débiles producto de la afectación directa del gasto cardíaco.¹

TABLA 10-3 PATRONES HEMODINÁMICOS DE LOS TIPOS DE CHOQUE

TIPO DE CHOQUE	Gasto Cardíaco	Presión Venosa Central	Resistencia Vascular Periférica	SAT O2
Hipovolémico	↓	↓	↑	↓
Cardiogénico	↓	↑	↑	↓
Obstructivo	↓	↑	↑	↓
Séptico	Hiperdinámico	↑	↑ ↓	↑
	Hipodinámico	↓	↑ ↓	↑ ↓
Neurogénico	↓	↓	↓	↓
Anafiláctico	↓	↓	↓	↓

DESHIDRATACIÓN

Definición

Desde el punto de vista médico la deshidratación se define como la perdida de agua y sodio en el cuerpo humano producto de diversos factores (como la actividad física excesiva, desgaste fisiológico, enfermedades, por falta de ingestión o por exceso de eliminación) lo que provoca un desequilibrio a nivel intracelular, extracelular e intersticial que afecta severamente al organismo.¹⁵

¿SABÍAS QUÉ...

Los ancianos tienen mayor riesgo por la menor cantidad total de agua en el cuerpo y su mecanismo de la sed es menos efectivo, por tanto, es menos probable que satisfagan sus mayores necesidades hídricas.¹⁴

Clasificación

Por perdida de electrolitos en relación con la perdida de agua

Isotónica

Cuando la pérdida de agua es proporcional a la de sodio. Esta es la más frecuente de las deshidrataciones y se da sobre todo en deportistas que han sufrido una gastroenteritis moderada o leve o que consumen de manera incorrecta diuréticos.^{14,15}

Hipotónica

Cuando la pérdida de sodio es superior a la de agua. Esta sucede con menos frecuencia y puede originarse en deportistas que trabajan intensamente en condiciones ambientales extremas. Otras causas serían estados sépticos graves con fiebre mantenida y mala reposición de agua, coma hiperosmótico hiperosmolar, diabetes insípida, pacientes con edema cerebral sometidos a hiperventilación y deficiente aporte de agua o administración exagerada de solución salina hipertónica^{14,15}

Hipertónica

Cuando la pérdida de agua es superior que la de sodio. Esta molestia por lo general produce mucha

sed intensa, fiebre, irritabilidad, y agitación que se genera cuando se ingieren muy pocos líquidos o cuando se soportan procesos febriles muy intensos y largos, o entrenamientos bajo el sol y sin recuperar adecuadamente todos los líquidos perdidos por la sudoración.^{14,15}

Por el porcentaje de pérdida de peso ligado a la perdida de líquidos

Leve

Se produce una pérdida del líquido intersticial, cuando hay pérdidas menores del 5% del peso corporal y los síntomas son escasos, solamente hay sed.¹⁴

Moderada

Se produce déficit de líquido intersticial e intravascular, cuando ocurren pérdidas del 6-10% del peso corporal; hay sed, sequedad de la piel y mucosas, hipotensión postural, oliguria, perdida de la turgencia cutánea obnubilación, náuseas y vómitos.¹⁴

Grave

Se produce una gran pérdida de líquido intersticial e intravascular, cuando ocurre una perdida mayor al 10% del peso corporal hay intensificación de síntomas previos.¹⁴

¿SABÍAS QUÉ...

Perdidas mayores del 12-15% del peso corporal son incompatibles con la vida y el fallecimiento en estos casos es resultado de fallo renal o incapacidad del volumen sanguíneo normalmente.¹⁴

Por la rapidez en la que el organismo pierde el agua

La rapidez de a perder agua condiciona también la gravedad de la deshidratación, ya que en una deshidratación brusca los síntomas son más graves y rápidos.¹⁴

Fisiopatología

La pérdida de agua provoca déficits tanto en el comportamiento extracelular como intracelular. La volemia extracelular se ve más resentida cuando la

deshidratación es aguda; mientras en la deshidratación prolongada, ambos compartimientos disminuyen por igual. Para que el cuerpo funcione con normalidad debe mantener las concentraciones de electrolitos (sodio, potasio, cloro, magnesio) dentro de los límites muy estrechos. Las hormonas controlan estos límites cuando se altera el equilibrio electrolítico. El desequilibrio de electrólitos se produce si la persona consume ciertos fármacos laxantes, diuréticos o ambos por largo plazo, debido a sudoración profusa, vomito, diarrea crónica, deficiencia nutricional, edad y enfermedades renales.^{14, 16}

Tratamiento

Reposición de líquidos y electrolitos según las necesidades específicas del individuo en cuestión por vía oral o parenteral en casos graves.¹⁵

¡RECUERDA!

De los compartimentos corporales de agua, el líquido intravascular es el primero en cambiar tanto con pérdidas como ganancias. Esto se debe a que al fluir libremente, los cambios ocurren más rápido que al ir célula por célula. Por ejemplo: al ingerir líquidos, estos pasan luego de un par de horas al torrente sanguíneo; en una hemorragia, hay pérdida de líquido por rotura de un componente vascular; en el caso de cada tipo de deshidratación, el primer cambio es a nivel vascular, y luego el LIC intenta compensar.

TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS

Sodio

Hipernatremia

La hipernatremia es el aumento de la concentración plasmática de sodio superior a 145 mEq/l.^{17,18,19}

Fisiopatología

Este trastorno siempre se produce por un déficit de agua lo que aumenta la concentración de solutos en el componente intravascular.

- Por falta de ingesta: personas que no pueden tener acceso libre al agua, en pacientes con edad avanzada, pacientes psiquiátricos, alteración del nivel de conciencia y en estado de coma.

- Por aumento renal: debido a un déficit de ADH o falta de respuesta del riñón a la misma (diabetes Insípida causada por: tumor primario o metástasis, oclusión o ligadura de la arteria comunicante anterior, traumatismo, hidrocefalia e inflamación), las pérdidas de agua que causan hipernatremia son de origen extrarrenal o renal. Los sitios extrarrenales de pérdida de agua son la piel, el sistema respiratorio y el tracto gastrointestinal.^{17,18,19,20}

Manifestaciones clínicas

La mayoría son neurológicas. La más común es la alteración del estado mental, que va de confusión leve y letargo a coma profundo y están correlacionados en la rapidez del aumento del sodio sérico. El daño osmótico a las membranas musculares provoca rabdomiólisis hipernatremica. Los síntomas usualmente ocurren cuando la natremia excede de 158 mEq/l.^{17,18}

Diagnóstico

La anamnesis debe orientarse a identificar la presencia o ausencia de sed, poliuria o una causa extrarrenal de pérdida de agua, como diarrea. En la exploración física es de gran utilidad el examen neurológico. Corroborar la ingesta diaria de agua y la diuresis diaria es de suma importancia para el diagnóstico y el tratamiento de la hipernatremia.^{18, 20}

Tratamiento

Controlar la causa etiológica o subyacente, y corregir la hipertonidad. Es importante corregir la hipernatremia en forma lenta para no provocar edema cerebral; la corrección de la concentración plasmática de sodio no debe exceder de 10 mEq/día.^{17,18, 20}

Hiponatremia

La hiponatremia es la concentración de sodio plasmático <135 mEq/L. Para el diagnóstico.^{18, 21, 22}

Fisiopatología

Es un proceso fisiopatológico que indica un exceso de agua corporal total en comparación con el contenido total de sodio corporal. La estimulación de la sed, la secreción de ADH y el manejo del sodio

filtrado por los riñones mantienen el sodio sérico y la osmolalidad normal.²²

Manifestaciones clínicas

Son predominantemente neurológicas, por el edema cerebral, puede ocurrir con mayor frecuencia cuando la hiponatremia se desarrolla en menos de 48 horas. Las primeras manifestaciones son náusea, cefalea y vómito. Las complicaciones graves a corto plazo son: actividad convulsiva, hernia del tronco del encéfalo, coma y muerte. La insuficiencia respiratoria normocápnica o hipercápnica es una complicación muy grave.^{18,23}

- **Hiponatremia hipovolémica:** Causa activación de sistemas neuro humorales que aumenta los niveles de arginina vasopresina y esto permite conservar la presión arterial por la intervención de los receptores vasculares y baro receptores que incrementan la reabsorción de agua y esto puede causar hiponatremia.¹⁸
- **Hiponatremia hipervolémica:** Aumenta el cloruro de sodio corporal total que se acompaña por aumento proporcional del nivel de agua corporal toral, que hace que disminuya la concentración total de sodio.¹⁸
- **Hiponatremia euvolémica:** Ocurre en casos de hipotiroidismo moderado a grave y se corrige al alcanzar el estado eutiroideo. La causa más común de hiponatremia euvolémica es el síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD).¹⁸

Diagnóstico

La valoración clínica debe orientarse a la causa primaria (antecedentes de consumo de fármacos y drogas, además de comorbilidades). Se comienza con la evaluación clínica de la volemia.^{18,23}

Tratamiento

Controlar la causa etiológica o subyacente, y la velocidad de corrección debe ser comparativamente lenta en la hiponatremia crónica (<8 a 10 mEq/L en las primeras 24 horas y <18 mEq/L en las primeras 48 horas). Puede acompañarse de tratamiento farmacológico: antagonistas selectivos del receptor de vasopresina (excepto en insuficiencia hepática).^{18,23}

Potasio

Hipopotasemia

La hipopotasemia se define por una concentración sérica de potasio por debajo del límite inferior de la normalidad: <3,5 mEq/L.^{18,24,25,26}

Etiología

- **Ingesta deficiente:** Se requiere al día una ingesta de por lo menos 50 mEq/día. Una disminución extremadamente baja y prolongada en la ingesta de potasio puede disminuir los niveles de potasio sérico. En la limitación de ingesta de potasio, el riñón es capaz de adaptarse y disminuir la eliminación urinaria.^{1,18,26}
- **Redistribución en el interior de las células:** La insulina, la actividad β 2-adrenérgica, la hormona tiroidea y la alcalosis estimulan la captación celular de K⁺, mediada por Na⁺/K⁺ ATPasa, lo que provoca hipopotasemia.^{1,18,27}
- **Pérdidas excesivas**

Extrarenales: Generalmente la diarrea, fístulas, adenomas, vómito, aspirado nasofaríngeo, pérdidas cutáneas como el ejercicio físico intenso con sudoración profusa, y las quemaduras extensas.

Renales: Incremento del flujo distal y del suministro de sodio a zonas distales debido a diuréticos, diuresis osmótica, nefropatía con pérdida de sodio, mayor secreción de potasio por exceso de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario, síndrome de Cushing, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman deficiencia genética de 11 β -deshidrogenasa-2, inhibición de 11 $\beta\beta$ -deshidrogenasa-2), llegada distal de aniones que no se reabsorben (acidosis tubular renal proximal, cetoacidosis diabética) y deficiencia de magnesio.^{1,18,25,26}

¿SABÍAS QUÉ...

La hipomagnesemia altera la reabsorción tubular de potasio y es frecuente que la hipopotasemia persistente al tratamiento con sales de potasio hasta que no se corrija la hipomagnesemia.

Manifestaciones clínicas

Generalmente se considera leve si la concentración de potasio es de 3-3,5 mEq/L donde los pacientes por lo general no manifiestan ningún síntoma; moderada entre 2,5-3 mEq/L y grave si la concentración de potasio es inferior a 2,5 mEq/L, en este punto los pacientes pueden desarrollar debilidad muscular generalizada y de forma más severa necrosis muscular (rabdomiólisis) y parálisis. La hipopotasemia se vincula con un incremento de las tasas de mortalidad intrahospitalaria por los efectos adversos que tiene dicho trastorno en el sistema cardiovascular, la presión arterial y sistema muscular. Se pueden producir distintas arritmias, y ciertas alteraciones características en el ECG como el descenso del segmento ST, la disminución en la amplitud de la onda T y la aparición de onda U.^{18,25,26}

Tratamiento

La urgencia del tratamiento depende de la gravedad de la hipopotasemia, de los factores clínicos relacionados y la tasa de disminución de las concentraciones séricas de potasio.

Además de tratar la etiología se debe dar sustitución con cloruro de potasio, y fosfato de potasio vía oral.

¡RECUERDA!

Propanolol (3 mg/kg) en pacientes con sobredosis de teofilina y traumatismos craneoencefálicos agudos, corrige hipopotasemia sin riesgo de rebote de hiperpotasemia.¹⁸

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia se define por una concentración sérica de potasio por encima del límite superior de la normalidad: potasio >5,5 mEq/L. Se considera ligera si las concentraciones de potasio son de 5 a 5,5 mEq/L, moderada entre 5,5 y 6 mEq/L y grave si es superior a 6 mEq/L.

Etiología

- Pseudohiperpotasemia: Salida de potasio desde las células como trombocitosis, eritrocitosis, leucocitosis, hemólisis in vitro. Defectos hereditarios en el transporte por la membrana eritrocítica.¹⁸

- Desplazamientos de dentro a fuera de las células: Acidosis, hiperosmolaridad; materiales radiográficos de contraste, soluciones de glucosa hipertónica, manitol, antagonistas adrenérgicos $\beta 2$ (fármacos no cardioselectivos) digoxina y glucósidos similares (adelfa amarilla, dedalera, bufadienolído) parálisis periódica hiperpotasémica lisina, arginina y ácido aminocaproico ϵ (con estructura similar y carga positiva) traumatismo térmico, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización duradera y lisis tumoral rápida.¹⁸
- Excreción inadecuada:** Inhibición del eje de renina-angiotensina-aldosterona; mayor riesgo de hiperpotasemia si se utilizan en combinación, disminución del aporte distal (Insuficiencia cardiaca congestiva, agotamiento volumétrico), hipoaldosteronismo hiporeninémico, resistencia del riñón a los mineralocorticoides, insuficiencia renal avanzada (nefropatía crónica, nefropatía terminal, lesión oligúrica aguda de riñón) e insuficiencia suprarrenal primaria.¹⁸

¡RECUERDA!

La hiperpotasemia es la más grave de las alteraciones electrolíticas, porque puede provocar arritmias ventriculares fatales en minutos. Las nefropatías crónicas y la enfermedad renal terminal son causas muy frecuentes de hiperpotasemia, por el déficit o ausencia de nefronas funcionales capaces de excretar el potasio suficiente.^{18,24}

Manifestaciones clínicas

Principalmente las manifestaciones son trastornos de la conducción cardíaca. Las arritmias cardíacas asociadas con hiperpotasemia incluyen bradicardia sinusal, paro cardíaco, ritmo idioventricular lento, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y asistolia. En el sistema neuromuscular parestesias, debilidad muscular e incluso parálisis fláccida, de hecho, la debilidad muscular proximal es un síntoma clave que nos debe hacer descartar la presencia de hiperpotasemia, también puede manifestarse en el comienzo por parálisis ascendente, por lo cual se la ha llamado parálisis hiperpotasémica secundaria, para diferenciarla de la parálisis periódica hiperpotasémica familiar. En el riñón, la hiperpotasemia ejerce efectos negativos en la capacidad de excretar la carga de ácido y por ello en sí misma contribuye a la acidosis metabólica.^{1,18,24,26}

Tratamiento

Se divide en 3 etapas

- Antagonismo inmediato de los efectos de la hipertotasemia en el corazón. El calcio IV protege al corazón mientras se emplean medidas para revertir la hipertotasemia, 10 mL de gluconato de calcio al 10% (3 a 4 mL de cloruro de calcio) en goteo intravenoso en un lapso de 2 a 3 min con vigilancia cardiaca. El efecto de la infusión comienza en 1 a 3 min y dura 30 a 60 min.
- Disminución rápida de la concentración plasmática de potasio por redistribución en las células. La insulina disminuye la concentración plasmática de potasio al desplazarlo al interior de las células. La dosis recomendada es de 10 UI insulina simple IV, seguidos inmediatamente de 50 mL de solución glucosada al 50% (25 g de glucosa total); el efecto comienza en 10 a 20 min, alcanza su máximo entre 30 y 60 min y dura 4 a 6 horas.
- Eliminación de potasio. Se lleva a cabo con el uso de resinas de intercambio catiónico, diuréticos, diálisis o combinaciones de éstos.^{18,24,26}

Calcio

Las alteraciones en la calcemia son frecuentes y a menudo representan una manifestación precursora de alguna enfermedad oculta.²⁸

Hipercalcemia

La hipercalcemia se define como el aumento del nivel sérico del calcio iónico.²⁹

Etiología

El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia. Los trastornos que aumentan la movilización de calcio desde los huesos, como el hipertiroidismo suprimen la secreción de PTH causando la hipercalcemia el exceso en la producción de PTH que no se regula de manera correcta conduce a neoplasias primarias de las paratiroides que causa aumento de sus células y ocasiona que el calcio

no inhiba la retroalimentación.¹⁸ En mutaciones heterocigotas existe también una secreción alterada de PTH para la concentración de calcio sérico que inactivan el receptor de calcio (CaSR, calcium sensorreceptor) mutaciones de la proteína G, lo que perturba la percepción del nivel extracelular del calcio por parte de paratiroides y riñones dando como resultado hipercalcemia hipercalciuria familiar.²⁹

Manifestaciones clínicas

La hipercalcemia leve puede no generar síntomas y se le identifica sólo en las cuantificaciones sistemáticas de calcio. Como la hipercalcemia disminuye la capacidad de concentración renal puede originar poliuria y polidipsia. Otros síntomas son Úlcera gastroduodenal, nefrolitiasis y puede haber un mayor riesgo de fracturas, e incluso síntomas neuropsiquiátricos.²⁹

La hipercalcemia más grave (>12 a 13 mg/100 mL), en particular si aparece en forma aguda, puede ocasionar letargo, estupor o coma y también síntomas digestivos (como náusea, anorexia, estreñimiento o pancreatitis) deprime la excitabilidad neuromuscular y puede ocasionar cambios electrocardiográficos importantes, como bradicardia, bloqueo auriculoventricular (AV) e intervalos QT cortos.¹⁸

Hipocalcemia

La hipocalcemia se define como la disminución del calcio sérico por debajo del límite inferior de la normalidad (menos de 8,5 mg/dl en el caso del calcio total y menos de 4 mg/dl de calcio iónico).²⁸

Etiopatogenia

Las causas de la hipocalcemia se pueden determinar mediante la función de las concentraciones séricas de PTH cuando estas son bajas.³⁰ El hipoparatiroidismo es un signo fundamental de las endocrinopatías autoinmunitarias. En los adultos, el hipoparatiroidismo muy a menudo es consecuencia del daño inadvertido causado por daño a la glándulas en cirugías, también se observa en situaciones que acompañan a lesiones graves de tejido como quemaduras, rabdomiólisis, lisis tumoral o pancreatitis en este caso se presenta una combinación de hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, depósito de calcio en tejidos y una menor secreción de hormona paratiroides.³⁰

Manifestaciones clínicas

Se presenta asintomática si la disminución del calcio sérico es relativamente leve y crónica, afecta la contractibilidad de las células musculares y nerviosas ya sea moderada o grave puede acompañarse de parestesias, por lo común de dedos de manos pies y zonas peribuceales, es causada por una mayor irritabilidad neuromuscular y puede llevar a una tetania hipocalcémica.¹⁸ Signo de Chvostek presente: contracción de músculos peribuceales en reacción a la percusión suave del nervio facial por delante de la oreja.³⁰

La hipocalcemia grave puede inducir convulsiones, espasmo carpopedal, broncoespasmo, laringoespasmo y prolongación del intervalo QT.¹⁸

Plan terapéutico

Calcio: Generalmente el calcio se suministra terapéuticamente junto a la vitamina D3 o alguno de sus derivados para favorecer su absorción intestinal.³¹ El complemento de calcio se aporta cuando existe un déficit su aporte adicional oscila entre los 500 y 1000 mg/día.³¹ En hipoparatiroidismo son necesarios de 2–3 g/día. En hipercalciuria con riesgo de que se produzcan cálculos renales es conveniente suspender los complementos y mantener un aporte suficiente mediante productos que contengan calcio como lácteos.³¹

TRASTORNOS ÁCIDO-BASE

Las alteraciones del equilibrio ácido-base se subdividen en primarias y secundarias, donde las que frecuentan son las secundarias y se relacionan a enfermedades como diabetes mellitus, falla renal, gastroenteritis, pancreáticas, entre otras. Estos trastornos se verán manifiestos con vómitos, diarrea, edema, disnea, trauma, transfusiones o fármacos y al examen físico con deshidratación o edema, polipnea, coma, entre otros. Es imprescindible el examen de gases arteriales, discutido a fondo más adelante.³² Como el pH normal de la sangre arterial es de 7,4, se considera que una persona tiene acidosis cuando el pH es inferior a este valor y que tiene alcalosis cuando el pH es superior a 7,4. Cuando el pH es menor de 7.35 se conoce como acidosis y cuando supera los 7.45 como alcalosis.³⁴

Acidosis

La acidemia es el estado imperfecto de equilibrio del pH, el cuál es <7.35 pero si es menor a 7,2 será considerado como severo. Es importante conocer que la acidemia resulta de dos mecanismos, el primero es un descenso del bicarbonato plasmático y el segundo un aumento de Pa-CO₂, que corresponden a acidosis metabólica y respiratoria respectivamente.^{32,35}

¿SABÍAS QUÉ...

El límite inferior del pH con el que la vida es posible unas cuantas horas es de alrededor de 6,8, y el límite superior de alrededor de 8.²

TABLA 10-4: CAUSAS Y MECANISMOS COMPENSATORIOS DE LOS TRASTORNOS ÁCIDO-BASE			
ACIDOSIS METABÓLICA		ACIDOSIS RESPIRATORIA	
Causa	Mecanismo Compensatorio	Causa	Mecanismo Compensatorio
$\uparrow\text{H}^+$ + $\downarrow\text{HCO}_3^-$	$\downarrow\text{CO}_2$	$\uparrow\text{H}^+$ + $\downarrow\text{CO}_2$	$\uparrow\text{HCO}_3^-$
ALCALOSIS METABÓLICA		ALCALOSIS RESPIRATORIA	
Causa	Mecanismo Compensatorio	Causa	Mecanismo Compensatorio
$\uparrow\text{HCO}_3^-$ + $\downarrow\text{H}^+$	$\uparrow\text{CO}_2$	$\uparrow\text{CO}_2$ + $\downarrow\text{H}^+$	$\downarrow\text{HCO}_3^-$

Acidosis metabólica

Una acidosis metabólica es el trastorno ácido-base que se manifiesta según el método Henderson-Hasselbach como el desbalance de las concentraciones plasmáticas de bicarbonato, que al ser menores de 20 mmol/L^{32,35}. Puede subdividirse

según la brecha aniónica normal (hiperclorémica) que suele ser producto de pérdida de HCO₃⁻ de origen renal o extrarenal; o si posee una brecha aniónica aumentada, dada por aumento de los ácidos metabolizables y no metabolizables.³³

Etiología

Con brecha aniónica elevada: lesión renal aguda, cetoacidosis, sepsis, tóxicos, acidosis láctica entre otros. Con brecha aniónica normal: fistulas entéricas, diarrea, derivaciones uretrales, aminoácidos intravenosos, cloruro de amonio intravenosa y oral, insuficiencia renal crónica, enfermedad de Addison, entre otros.³⁶

Mecanismos compensatorios

La compensación será respiratoria modificando la PaCO₂.³³

Diagnóstico

Un examen de gases arteriales según el método Henderson-Hasselbach. Cálculo del pH a partir de la concentración de HCO₃⁻ y PaCO₂, si el pH y el HCO₃⁻ disminuyen el trastorno es metabólico; pero si el pH disminuye y PaCO₂ aumenta es de origen respiratorio³³. La etiología específica puede determinarse dependiendo de los iones que se manifiesten a la apertura de una mayor brecha entre los aniones (Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)) y permite un mayor flujo, así se aplica el método Henderson-Hasselbach utilizando albúmina para corregir esta brecha.^{34,35} La brecha de aniones puede ser calculada también mediante una muestra urinaria, pero esta suele pedirse cuando la etiología permanece en duda.³⁴ Otra forma de valorar la magnitud en la alteración metabólica es el exceso de bases, las cuales se incrementan con la hipercapnia crónica como resultado de compensación.³⁶

Terapéutica

En casos severos la terapia puede ir desde la administración de bicarbonato sódico intravenoso hasta trasplante renal si se acompañan a choque o insuficiencia renal aguda con un pH es igual o inferior a 7.15 con ausencia de acidosis respiratoria y sin respuesta apropiada al tratamiento farmacológico.

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria se manifiesta como el estado de falla ventilatorio por lo que el CO₂ se acumula y así eleva la PaCO₂ y reduce la relación HCO₃⁻ : PaCO₂ llevando a la disminución en el pH. Los quimiorreceptores para PaCO₂, PaO₂, y pH regulan la ventilación y dado que el centro respiratorio se encuentra en la protuberancia y la médula, estos son sensibles a los cambios de pH medulares lo que

influye en la mecánica de la ventilación para mantener los niveles adecuados de PaCO₂ y PaO₂. También, se explica la acidosis por un mecanismo de desajuste entre la ventilación y la perfusión en el espacio muerto, área donde no hay hematosis.³⁷

- **Aguda:** producto de una elevación súbita de la PaCO₂ por una falla ventilatoria. Por ejemplo, en eventos cerebrovasculares, o en la incapacidad de utilizar los músculos respiratorios. Por ejemplo, en miastenia gravis o Sd. Guillán-Barre; y si puede existir cierta compensación fisiológica por ser de carácter agudo.
- **Crónica:** EPOC, en dado caso existe un descenso de los reflejos en estados de hipoxia e hipercapnia; o en trastornos musculares por tiempo prolongado. Puede ser aguda y crónica cuando el paciente que posee una enfermedad crónica respiratoria compensada y acidosis, se agrava con una patología como neumonía y exacerba ese desorden de perfusión/ventilación.^{36,37}

Mecanismos compensatorios

Un ligero aumento del HCO₃⁻ evita la caída súbita del pH, pese que es inevitable la disminución del pH ante el incremento de H⁺.³⁷ Entonces, una acidosis respiratoria será compensada de manera metabólica pese que el pH no se normalizará en su totalidad.³³ Además, la compensación renal es más eficaz en la acidosis respiratoria, pero alcanza su totalidad entre 2 a 5 días posterior a su activación.^{36,37}

Diagnóstico

Examen de gases arteriales y de bicarbonato sérico que se manifestará con elevación de PaCO₂ y HCO₃⁻, y disminución del pH. Su clasificación entre agudo y crónico depende de los primeros dos, en el caso agudo aumenta el HCO₃⁻ por cada 10 mm Hg que incrementa el PaCO₂ en los primeros minutos y en el caso crónico: HCO₃⁻ incrementara 4 mEq/L por cada 10 mm Hg que incremente el PaCO₂ en cuestión de días.³⁷

Terapéutica

Para mejorar la hipercapnia se debe gradualmente alcalinizar el líquido cefalorraquídeo, así se evita una convulsión. Se utiliza terapia farmacológica para

mejorar la ventilación como broncodilatadores, drogas anticolinérgicas y metilxantinas.³⁷

Alcalosis

Alcalosis respiratoria

Disrupción del balance ácido-base debido a la hiperventilación alveolar, lo cual lleva a una disminución primaria de la PaCO₂ plasmática, denominada también hipocapnia.^{1,38} A consecuencia de la disminución de la PaCO₂, hay también una disminución de H⁺ y HCO₃⁻ en la sangre. La suma de estos procesos elevan el pH sistémico arriba de su valor normal de 7.^{4,39}

Etiología

La causa principal de este fenómeno es la hiperventilación producto de un ataque de pánico o ansiedad, donde el paciente adopta un patrón de respiraciones rápidas y profundas, eliminando así una cantidad mayor de CO₂.³⁸ Otras causas comunes de alcalosis incluyen hipoxemia por grandes altitudes, infarto al miocardio o tromboembolia pulmonar y sobredosis de fármacos como los salicilatos, metilxantinas y amino filinas.^{1,18,38} Una consideración especial es un estado de alcalosis secundario a una ventilación mecánica mal controlada, donde la frecuencia y el volumen de oxígeno administrado es muy elevado y la eliminación de CO₂ excede su producción.¹

Mecanismos compensatorios

No existe una compensación respiratoria para la alcalosis respiratoria, pero si existe compensación renal.³⁹ Este mecanismo es menos eficaz que la compensación respiratoria ya que puede tardar horas para que comience a actuar pero su acción es más prolongada y continúa funcionando durante días hasta que el pH vuelve al intervalo normal o casi normal.¹

Manifestaciones clínicas

La reducción del contenido de CO₂ de la sangre causa constricción de los vasos sanguíneos cerebrales y a menudo la persona experimenta mareo, hormigueo y adormecimiento de los dedos de manos y pies, en casos severos puede llevar a síntope o convulsiones.^{1,38}

Tratamiento

El manejo de la alcalosis respiratoria está dirigido a aliviar el desorden que lo causa.¹⁸

Algunos de los tratamientos incluyen oxigenoterapia, ejercicios de respiración o respirar en una bolsa de papel para inhalar de nuevo el CO₂ que está siendo eliminado. En pacientes con ventilación mecánica se recurre a ajustes del ventilador.^{1,18,38}

Alcalosis metabólica

Incremento del pH plasmático debido a un aumento de la concentración de HCO₃⁻ en la sangre y un aumento de la PaCO₂ como resultado de la hipoventilación alveolar compensatoria. Es común que este estado se acompañe de hipocloremia e hipocalcemia.^{1,18,40} Se estima que hay una mortalidad de 45% cuando el pH arterial llega a 7.55; esto se eleva a 80% cuando se sobrepasa un pH de 7.65. Por esta razón, este trastorno requiere cuidado y pronto tratamiento.³⁸

Etiología

Existen muchas condiciones que pueden llevar a un paciente hasta un estado de alcalosis metabólica. Si se analizan todas estas causas, se las puede agrupar todas dentro de 3 categorías amplias:

Ganancia de bases por vía oral: ingesta oral de antiácidos que contienen HCO₃⁻ o por la infusión intravenosa de sustancias como NaHCO₃, acetato, lactato de Ringer o citrato como parte de distintos tratamientos. La causa más común es la administración de carbonato de calcio como aglutinante de fosfato para personas con enfermedad renal crónica.¹

Pérdida de ácido fijo: Existen 2 vías por las que el organismo puede perder ácidos fijos, el estómago y la orina. El vómito y la eliminación de secreciones gástricas por succión nasogástrica son causas frecuentes de alcalosis metabólica en personas muy enfermas u hospitalizadas.^{1,38} Las secreciones gástricas contienen altas concentraciones de HCl y concentraciones más bajas de cloruro de potasio (KCl). Cuando Cl⁻ es tomado de la sangre y secretado hacia el estómago, es sustituido por HCO₃⁻. Así, la pérdida de secreciones gástricas a través de vómito o succión gástrica es una causa frecuente de alcalosis metabólica.¹

Otra causa frecuente de alcalosis metabólica es el uso de diuréticos, en especial las tiacidas (hidroclorotiazida) y los diuréticos de asa (furosemida). Existe una fuga de H^+ resultante del aumento del aporte de Na^+ a los túbulos distales y conductos colectores como efecto del diurético, pero no se altera el contenido de HCO_3^- , aumentando así las concentraciones de éste.^{1,18,40} La pérdida de volumen activa la producción de aldosterona, lo cual aminora la pérdida de Na^+ pero acelera la secreción K^+ y H^+ , intensificando así la condición.¹

Mantenimiento de la alcalosis metabólica: Muchos de los padecimientos que acompañan al desarrollo de alcalosis metabólica, como contracción del volumen de LEC, hipocloremia e hipopotasemia, incrementan también la reabsorción de HCO_3^- por el riñón y contribuyen así a su mantenimiento.¹

Mecanismos compensatorios

El cuerpo compensa la retención de bases y consecuente elevación del pH arterial induciendo hipoventilación respiratoria lo cual aumenta la concentración de CO_2 en la sangre. En condiciones normales el riñón excreta HCO_3^- para compensar la elevación del pH, pero existen condiciones, previamente mencionadas, las cuales pueden alterar esta capacidad, alterando así la compensación renal ante la alcalosis metabólica.⁴¹

Manifestaciones clínicas

La alcalosis metabólica no suele acompañarse de signos y síntomas claros; incluyen confusión, hiporreflexia, o espasmos. Una de las manifestaciones más comunes es la hipoventilación compensatoria como una respuesta pulmonar para retener CO_2 . La alcalosis metabólica grave puede causar insuficiencia respiratoria, empeorar arritmias cardíacas, ocasionar convulsiones y hasta coma.^{1,18}

Tratamiento

El tratamiento para la alcalosis respiratoria siempre va encaminado a corregir su causa. En caso de una alcalosis secundaria al uso de diuréticos, la suspensión de los mismos y la restitución de líquidos con solución salina suelen corregir el trastorno. En pacientes con función renal adecuada se puede recurrir al uso de acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, para acelerar la excreción de HCO_3^- . Se ha comprobado que la terapia por infusión de HCl es

efectiva en aquellos pacientes que no responden a la acetazolamida o que tienen un compromiso en su función renal.⁴¹

GASES ARTERIALES

El estado ácido básico y respiratorio de los pacientes críticos, especialmente en estado de choque, se determinan comúnmente por medio del análisis de gases en sangre arterial (GA), siendo estos el estándar de referencia para medir el pH, presión arterial de oxígeno, dióxido de carbono, bicarbonato y con ello determinar el estado ácido-base, para evaluar la función metabólica y respiratoria del paciente. Estas variables proporcionan información clínica importante y oportuna sobre la función metabólica y respiratoria de un paciente, que ayudan a guiar tratamientos como la terapia ventilatoria invasiva o no invasiva y soporte hemodinámico, que han demostrado impactar en la supervivencia del paciente.^{42,43,44}

Los valores definidos como normales de la gasometría arterial han sido determinados a nivel del mar. (pH: 7.35-7.45, pO₂: 80-100 mm Hg, PaCO₂: 35-45 mm Hg, HCO₃⁻: 24 mEq/L y SatO₂: > 90 %). Se considera que una población se encuentra en la altura cuando está por encima de los 1500 msnm. Los valores gasométricos en personas sanas residentes en la altura son diferentes a los del nivel del mar y que estos cambios están directamente relacionados con el nivel de altitud.⁴²

Proceso de interpretación de la gasometría

1. Comparar PaCO₂ con la normal para la altura para clasificar como: normoventilación, hipoventilación o hiperventilación.
2. Evaluar el estado ácido-base: Ver pH y exceso de base (BE) o HCO_3^- . Si pH y HCO_3^- o BE cambian en la misma dirección (bajan o suben ambos) es metabólico primario en general; no obstante, si el cambio ocurre en dirección opuesta es compensación metabólica a un trastorno respiratorio.
3. Observe si hay una compensación apropiada al trastorno ácido-base, de lo contrario, estamos ante un trastorno del equilibrio ácido-base mixto.

4. En enfermos graves evalúa el anióngap (brecha aniónica AG) e impacto de aniones ocultos (si hay alteraciones de albúmina, Na^+ , Cl^- y electrolitos). En la acidosis metabólica, el anión gap puede identificar aniones ocultos (lactato, acetoacetato y otros). Se espera un AG ($\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^- = 0.25 \times \text{albúmina}$ (en g/L, que es 10 veces la unidad tradicional g/dL).

Ideas Clave

- En una persona adulta promedio de 70kg el agua corporal es alrededor del 60% o 42L, que están distribuidos entre los compartimientos de líquido intracelular (LIC) y líquido extracelular (LEC).
- El LIC es el agua contenida dentro de las células del cuerpo, es el compartimiento más grande con casi 2/3 del agua corporal, el tercio restante corresponde al LEC que son todos los líquidos fuera de las células incluyendo espacio intersticial (15%), tejidos y vasos sanguíneos (5%).
- Las mujeres cuentan con mayor grasa corporal en relación a hombres, por lo que su promedio de agua corporal es de 50% del peso corporal total, en bebés prematuros y neonatos el agua corporal corresponde a 70-75% del peso corporal total.
- El choque hipovolémico se debe a la disminución de volumen en el espacio extracelular, hay disfunción vascular que activa mecanismos compensatorios que generan aumento de la actividad simpática, algunas causas importantes son hemorragias severas, quemaduras o deshidratación grave, hay disminución del GC, PA y RVS.
- En el choque cardiogénico hay insuficiencia circulatoria que provoca una hipoperfusión en los tejidos. La hipoperfusión coronaria causa una disminución de la PAM, a su vez una menor presión de flujo efectivo, disminución del GC y aumento de la RVP.
- El choque distributivo es secundario a insuficiencia circulatoria producto de vasodilatación sistémica, provoca disminución de la RVS además de desplazamiento del volumen vascular lejos del corazón y circulación central.
- Hay 3 tipos de variantes de choque distributivo; choque séptico influenciado por mediadores proinflamatorios, choque neurogénico causado por la disminución del tono autónomo disminuyendo la RVP, y choque anafiláctico producto de una reacción alérgica mediada por IgE y liberación de mediadores proinflamatorios como histamina aumentando la permeabilidad capilar.

5. Cuando la albúmina está muy baja, o hay alteraciones importantes en los electrolitos (Na^+ , Cl^- , hiperfosfatemia) puede haber alteraciones ácido-base que no se detectan con el BE y el pH (cambios en unos pueden compensar otros y salir normal el BE).

- El choque obstrutivo es resultado de obstrucción mecánica del flujo sanguíneo pulmonar, es a causa de una compresión de las estructuras cardíacas, hay llenado ventricular deficiente, disminución del GC, taquicardia, y bradigimia.
- La deshidratación se clasifica en: Isotónica, hipotónica e hipertónica.
- La deshidratación isotónica es la más frecuente, se manifiesta cuando la perdida de agua es similar a la de sodio, se aprecia en deportistas con gastroenteritis moderada y uso inadecuado de diuréticos.
- La deshidratación es hipotónica cuando la pérdida de sodio es superior a la de agua, ejemplo en pacientes con estados sépticos graves, fiebre mantenida y mala reposición de agua.
- Deshidratación hipertónica; cuando la pérdida de agua es superior a la de sodio, por lo general produce polidipsia, fiebre, irritabilidad y agitación.
- Se define hipernatremia como el aumento de la concentración plasmática de sodio superior a 145 mEq/L.
- El sodio es el catión más abundante de líquido extracelular y necesario para el control del volumen intravascular.
- Hiponatremia es la concentración de sodio plasmático <135 mEq/L, es un proceso fisiopatológico que indica un exceso de agua corporal total en comparación con el contenido total de sodio corporal.
- La hipopotasemia o se define por una concentración sérica de potasio por debajo del límite inferior de la normalidad: $\text{K}^+ < 3.5$ mEq/L.
- La hiperpotasemia se define por una concentración sérica de potasio por encima del límite superior de la normalidad: $\text{K}^+ > 5$ o 5.5 mEq/L.
- La hipercalcemia se define como el aumento del nivel sérico del calcio iónico y puede ocasionar letargo, estupor o coma y también síntomas digestivos.

- Hipocalcemia se define como la disminución del calcio sérico por debajo del límite inferior de la normalidad (menos de 8,5 mg/dL en el caso del calcio total y menos de 4 mg/dL de calcio iónico).
- La acidosis metabólica es el desbalance de concentraciones plasmáticas de bicarbonato, mientras que la acidosis respiratoria es un estado de falla ventilatoria reduciéndose la relación $\text{HCO}_3^- : \text{pCO}_2$.
- La concentración de ácidos y bases está regulada para que el pH en sangre arterial se mantenga estable y del valor en el que se encuentre este se determina que trastorno ácido base está presente.

- La PCO_2 y la PO_2 se determinan mediante el análisis de gases en sangre arterial, conociendo los valores normales estas variables proporciona información clínica importante sobre la función metabólica y respiratoria.
- El control de CO_2 extracelular por los pulmones es la segunda línea de defensa contra las alteraciones ácido base. PCO_2 es un regulador importante en la ventilación.
- La medición de GA es esencial en pacientes con estado de choque y trastornos ácido base.

Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son las funciones de los líquidos corporales?
2. ¿Qué componentes incluyen los ingresos corporales de agua?
3. ¿Qué componentes incluyen los egresos corporales de agua?
4. ¿Qué porcentaje del peso corporal es agua en un individuo promedio de 70 kg y a cuántos litros de agua equivalen?
5. ¿Qué componente corporal contiene más agua, LEC o LIC?
6. ¿Cuál es la subdivisión del LEC y qué porcentaje de agua corporal contiene cada uno?
7. ¿Cuál es la definición de osmosis?
8. ¿Qué sucede con la célula cuando es expuesta a una solución hipertónica?
9. ¿Qué sucede con la célula cuando es expuesta a una solución hipotónica?
10. ¿Cuáles son los rangos de osmolaridad sérica normales?
11. ¿Qué componentes influyen en la osmolaridad sérica y cómo se acomodan en la fórmula de osmolaridad plasmática?
12. ¿Cómo se define el VCE?
13. ¿Cuáles son los principales mecanismos reguladores del Na y H2O?
14. ¿Cuál es la fórmula del equilibrio ácido-base y a qué nivel actúa la anhidrasa carbónica?
15. ¿Qué indica el principio de Le Chatelier?
16. ¿Qué amortiguadores ayudan a regular el equilibrio ácido-base y en qué porcentaje?
17. ¿Cuáles son los tres mecanismos principales que ayudan a regular el pH?
18. ¿Cuál es la definición de choque?
19. ¿Cuáles son los tipos de choque?
20. Usualmente, ¿Cómo se encuentra la presión arterial y la frecuencia cardíaca en un paciente con choque?
21. ¿Qué hallazgos laboratoriales ayudan a establecer el diagnóstico y factores pronósticos en un paciente con choque?
22. ¿A qué se debe el choque hipovolémico y como este conlleva a un estado de hipoxia tisular?
23. ¿Cómo se clasifica el choque hipovolémico en relación al déficit de bases?
24. ¿A qué se debe el choque cardiogénico y como este conlleva a un estado de hipoxia tisular?
25. ¿A qué se debe el choque distributivo y como este conlleva a un estado de hipoxia tisular?
26. ¿A qué se debe el choque séptico y como este conlleva a un estado de hipoxia tisular?
27. ¿A qué se debe el choque neurogénico y como este conlleva a un estado de hipoxia tisular?
28. ¿A qué se debe el choque anafiláctico y como este conlleva a un estado de hipoxia tisular?
29. ¿A qué se debe el choque obstructivo y como este conlleva a un estado de hipoxia tisular?
30. ¿A qué se le conoce como la triada de la muerte y a qué se debe fisiopatológicamente hablando?
31. ¿Cuáles son las diferencias entre los tipos de choque en relación al GC, PVC, RVP y SATO?
32. ¿Cómo se define la deshidratación?
33. ¿Cómo podemos clasificar la deshidratación y cuáles son las diferencias fisiopatológicas y clínicas entre ellas?
34. Elabore un cuadro comparativo de los trastornos electrolíticos en relación a la etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento.
35. Elabore un cuadro comparativo de los trastornos ácido-base en relación a la etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento.

Casos Clínicos**CASO CLÍNICO 1**

Paciente masculino de 29 años de edad es traído en ambulancia a la emergencia de cirugía con antecedente de accidente en motocicleta hace 1 hora que ocasionó politraumatismo con fractura de femur izquierdo expuesta con pérdida de sangre estimada en 1500 ml. Actualmente diaforético, somnoliento, lenguaje inapropiado, niega pérdida de la conciencia en el sitio del accidente y hasta el momento del ingreso a la emergencia. Niega episodios previos, antecedentes de importancia. SV: FC 129, FR 28, T 38°C, PA 80/50 mm Hg, Sat O2 88%. Evidente fractura expuesta de femur derecho con evidente sangrado arterial activo levemente disminuido por torniquete, mucosas secas, decaimiento del estado general, alteración del estado de conciencia, sensibilidad y movilidad distal débil pero presente, pulsos distales débiles e irregulares.

1. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica según la clasificación correspondiente?

2. ¿Qué datos del examen físico se consideran de alarma?

3. ¿Qué exámenes laboratoriales y de imagen ayudarían a complementar su diagnóstico y pronóstico en este paciente?

4. Fisiopatológicamente ¿Qué mecanismos compensatorios se activaron en el paciente para mantener un VCE? Y ¿Qué tipo de deshidratación presenta el paciente?

5. ¿Qué abordaje terapéutico sería de elección para tratar a este paciente?

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 47 años de edad con cuadro de pancreatitis aguda con 24 horas de evolución caracterizado por vómitos #17 episodios de volumen aproximado de 50 ml. SV: FC 80, FR 36, PA 100/60, T 38.5°C, Sat O2 90%. Mucosas deshidratadas, pálida, llenado capilar mayor de 2 seg, abdomen doloroso a la palpación. Actualmente los exámenes laboratoriales así: Amilasa pancreática 1379 U/L, HTO 30%, Na 138 mEq/L, K 5.5 mEq/L, pH 7.50, HCO3 40 mEq/L, PaCO2 30 mm Hg, PO2 90 mm Hg, Lactato 3.5 mmol/L. Tomografía corporal confirmatoria para pancreatitis, Rayos X AP de Tórax no evidencia alteraciones.

1. ¿Cuáles serían sus principales sospechas clínicas en relación a los hallazgos del EF y de GA?

2. ¿Cuál fue la etiología específica del trastorno ácido-base?

3. ¿Se encuentra el paciente en estado de choque?

4. ¿Se encuentra el paciente en estado de deshidratación, de qué tipo?

5. ¿Qué indica el llenado capilar mayor de dos segundos?

ACTIVIDAD GENERAL

Indique los valores normales de los componentes de un examen laboratorial sobre gases arteriales.

COMPONENTE	VALORES NORMALES
pH	
Sodio	
Potasio	
Calcio	
Cloro	
PO2	
PaCO2	
HCO3	
Lactato	
DB	

REFERENCIAS

- Porth C, Gaspard K. Fundamentos de fisiopatología. 9th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
- Hall J, Guyton A. Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Cruzado Avila I, Durand Carrasco L. Osmolalidad Urinaria y su relación con la Tasa de Filtrado Glomerular [Licenciatura]. Universidad Privada Norbert Wiener; 2017.
- Valle Sagastume, JC. Bolaños Gómez, CE. Síndrome Cardiorrenal. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica [Internet]. 2016, 73(618):151-156.
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013; 369 (18): 1726-1734.
- Laverde-Sabogal CE, Correa-Rivera AF, Joya-Higuera AY. Lac-tato y déficit de bases en trauma: valor pronóstico. Rev Colomb Anestesiol. 2014; 42 (1): 60-64.
- López Cruz, F., Paz Cordero, D. and Ochoa Morales, X., 2018. Ximena Ochoa Morales. [online] Medigraphic. Available at: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2018/bc181h.pdf>> [citado 1 mayo 2020].

8. Josephson L. Cardiogenic shock. *Dimens Crit Care Nurs* 2008; 27(4): 160-70.
9. Echazarreta, D., 2016. Shock Cardiogénico. [online] Insuficiencia cardiaca ORG. Available at: <http://www.insuficienciocardiaca.org/pdf/v7n1_12/v7n1-05.pdf> [citado 1 mayo2020].
10. Shock [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/social/chapter/B34.II.2.2>.
11. Sepsis y shock séptico–Cuidados críticos [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 7 de abril de 2020].
12. Misol DRD, Rubiano AM, Moscote-Salazar LR. Choque neurogénico: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.
13. La anafilaxia y el choque anafiláctico | Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: index.html, index.html
14. Ulate Martínez, M. Conocimientos Actitudes Y Prácticas Del Personal De Salud En Relación A Los Signos Y Síntomas De Deshidratación, Valorados En El Adulto Mayor Hogar De Ancianos Carlos María Ulloa, San José, Costa Rica, Durante El Período Agosto- diciembre, 2016. [Internet] 13.65.82.242. 2017 [consultado 28 marzo 2020] Disponible en: <http://13.65.82.242:8080/xmlui/handle/cenit/1827>
15. Zumba Tipán, I. La Deshidratación Y Su Relación En El Rendimiento Físico De Los Atletas Juveniles. [Internet] Dspa-ce.uce.edu.ec. 2019 [consultado 27 marzo 2020] Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/19542>
16. Ramos De La Cruz, J. Valoración Y Manejo Aplicada A La Deshidratación En Niños Menores De 1 Año En Centros De Salud De Primer Nivel. [Internet] Repositorio.utmachala.edu.ec. 2017 [consultado 27 marzo 2020] Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/9941>
17. Vera Carrasco O. Hipernatremias en el paciente en estado crítico. Cuad.-Hosp. Clín. [Internet]. 2018 [citado 10 de abril de 2020]; 59(2): 55-62.
18. Kasper D, Harrison. Principios de medicina interna. 19th ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
19. Mahabadi N, Naganathan S, Al-Dhahir MA. Hipernatremia. StatPearls [Internet]. 2019 [citado 10 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441960/>
20. Rondon-Berrios H, Argyropoulos C, Ing T, Raj D, Malhotra D, Agaba E et al. 2017. Hipertonicidad: entidades clínicas, manifestaciones y tratamiento. *World Journal of Nephrology* [Internet]. 2020 [citado 11 de abril de 2020]; (6 (1): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5215203/>
21. Hoorn E, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017 [citado 10 de abril 2020]; 28(5):1340-1349. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/28/5/1340.long>
22. Rondon H, Badireddy M. Hyponatremia. StatPearls [Internet]. 2019 [citado 10 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470386/>
23. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología* [Internet]. 2017 [citado 11 de abril de 2020]; 37 (4): 370-380. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-guia-practica-clinica-sobre-el-articulo-S0211699517300942>
24. Duarte Misol D, Cabeza-Morales M, Romero Rivera H, Alvis-Miranda H, Quiroz Charris F, Moscote-Salazar L. Enfoque para el manejo de los trastornos del potasio. *Trauma en América Latina* [Internet]. 2016 [citado 11 de abril de 2020]; 6 (3): 64-69.
25. Albalate Ramón M, De Sequera Ortiz P, Izquierdo García E, Rodríguez Portillo M. Trastornos del Calcio, Fósforo y Magnesio. *Nefrología al día* [Internet]. 2019 [citado 11 de abril de 2020]; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-calcio-fosforo-magnesio-206>
26. De Sequera Ortiz P, Alcázar Arroyo R, Albalate Ramón M. Trastornos del Potasio. *Nefrología al día* [Internet]. 2019 [citado 11 de abril de 2020]; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-calcio-fosforo-magnesio-206>

27. Kardalas E, Paschou S, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hipocalemia: una actualización clínica. Conexiones endocrinas [Internet]. 2018 [citado el 11 de abril de 2020]; 7 (4): 135-146.

28. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del Metabolismo del Calcio. Sdad. Esp. De End.Pediatr. [Internet] 2019 [consultado 10 de abril de 2020]; 1 (1):217-37.

29. Bosco M, Diehl M, Galich A, Jäger V, Massaro E, Plantalech L. Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar En Una Paciente Con Mutación Del Receptor De Calcio: Forma Atípica De Presentación Y Tratamiento Con Cinacal-Cet. Act en Ost [Internet] 2017 [consultado 10 de abril de 2020]; 13 (1): 69-79. Disponible en: http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid53_8-bosco.pdf

30. Román-González A, Zea-Lopera J, Londoño-Tabares SA, Builes-Barrera CA, Sanabria A. Pilares para el enfoque y tratamiento adecuado del paciente con hipoparatiroidismo. Iatreia. [Internet].2018 [consultado 10 de abril de 2020]; 31(2):155-165.

31. Velásquez, Lorenzo, Moreno, Seza, Lizasoian, Moro: Farmacología Básica y Clínica, 19º ed. 2018.

32. Aristizabal-Salazar RE, Calvo-Torres LF, Valencia-Arango LA, Montoya-Cañón M, Barboza-Gantiva O, Hincapié-Baena V. Equilibrio ácido-base: el mejor enfoque clínico. Rev Colomb Anestesiol [Internet]. 2015 [consultado 7 de abril de 2020]; 43 (3): 219- 224.

33. Paniagua Muñoz L. Trastornos Ácido-Base: fisiopatología, etiología y abordaje. Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica LXXIII [Internet]. 2016 [consultado: 23 de marzo de 2020]; (618): 83-86.

34. Hopkins E, Sharma S. Physiology, Acid Base Balance. StatPearls [Internet]. 2020 [consultado: 23 de marzo de 2020].

35. Jung B, Martínez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French panel expert. Ann. Intensive Care [Internet]. 2019 [consultado: 23 de marzo de 2020]; 9 (92): 1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0563-2>

36. Sánchez-Díaz JS, Martínez Rodríguez EA, Méndez-Rubio LP, Peniche-Moguel KG, Huanca-Pacaje JM, López-Guzmán C, et al. Equilibrio ácido-base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch. Med Int Méx [Internet]. 2016 [consultado 23 de marzo de 2020]; 32(6): 646-660.

37. Patel S, Sharma S. Physiology, Respiratory Acidosis. StatPearls [Internet]. 2020 [consultado: 23 de marzo de 2020].

38. Ranson M, Pierre D. Arterial Blood Gas interpretation: A case study approach [Internet]. M&K Publishing; 2016 [consultado 28 marzo 2020].

39. Costanzo L. Brs Physiology. 6th ed. Wolters Kluwer Health; 2015.

40. Mabillard H, Sayer J. Metabolic Alkalosis. In: Mahmood U, ed. by. Fluid and Electrolyte Disorders. 1st ed. 2019. [consultado 28 Marzo 2020]

41. Guffey J, Haas C, Crowley A, Connor K, Kaufman D. Hydrochloric Acid Infusion for the Treatment of Metabolic Alkalosis in Surgical Intensive Care Unit Patients [Internet]. 56th ed. New York: Annals of Pharmacotherapy; 2018 [consultado 28 Marzo 2020].

42. Tinoco Solórzano Amílcar, Román Santamaría Angie, Charri Victorio Julio. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. Horiz. Med. [Internet]. 2017 jul [citado 2020 Abr 12]; 17(3): 6-10.

43. Cortés-Telles Arturo, Gochicoa-Rangel Laura Graciela, Pérez-Padilla Rogelio, Torre-Bouscoulet Luis. Gasometría arterial ambulatoria. Recomendaciones y procedimiento. Neumol. cir. tórax [revista en la Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Abr 12]; 76(1): 44-50.

44. Llamas Cano A. Concordancia diagnóstica de los gases venosos periféricos en comparación con gases arteriales en la evaluación del estado ácido básico en el paciente crítico [Internet]. Pdfs.semanticscholar.org. 2020 [cited 12 April 2020]

Anemias & Hemograma - serie roja

Génesis Saraí Henríquez Pérez, Josué David Vasquez Tercero, Jean Kenneth García Canales

Resumen

La anemia se define como la disminución en la concentración de la hemoglobina. La OMS estableció rangos de referencia normales que dependen de la edad y el sexo y que cumpla con los criterios establecidos para índices globulares y concentración de hemoglobina. Los extremos etarios son, usualmente, los más afectados. No se debe caer en el error de considerar a la anemia como un diagnóstico etiológico, sino más bien como síndrome clínico con una causa subyacente que debe ser erradicada con el fin de evitar las complicaciones fisiopatológicas del curso de la misma. La sospecha diagnóstica puede lograrse a través del síndrome constitucional: hiporexia, astenia/adinamia, pérdida significativa involuntaria de peso (5% del peso corporal en los últimos 6 meses); que puede estar acompañada de palidez generalizada y taquicardia. El diagnóstico definitivo requiere pruebas laboratoriales que incluyen, pero no se limitan a, hemograma completo y frotis de sangre periférica.

Palabras clave:

Anemia; Recuento de Células Sanguíneas; Hematología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Explicar los mecanismos fisiopatogénicos de las anemias como referencia a la fisiología sanguínea, hemoglobina e involucramiento de micronutrientes.
- Mencionar los signos y síntomas cardinales para la correcta identificación y clasificación de las anemias.
- Categorizar los parámetros del hemograma en base en las series de maduración celular.
- Interpretar los índices eritrocitarios y su papel fundamental en el diagnóstico.

CÓMO CITAR

Henríquez Pérez, G. S., Vasquez Tercero, J. D., y García Canales, J. K. (2024). Anemias & Hemograma - serie roja. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Soto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 243-268). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c304>

INTRODUCCIÓN

El término anemia, utilizado incorrectamente como un diagnóstico, designa un conjunto de síntomas y signos cuyo mecanismo fisiopatológico es necesario definir para comprender su naturaleza esencial y planificar un tratamiento adecuado. Es importante diferenciar los distintos términos técnicos utilizados para describir a las anemias, identificarlos oportunamente y conocer los tratamientos más comunes y efectivos.

La anemia ayuda a los médicos a diagnosticar enfermedades de base, ayuda a corregir la dieta del paciente, o a añadir suplementos alimentarios como a los vegetarianos y cómo esto afecta en la patogénesis de cierto tipo de anemias.

FISIOLOGÍA SANGUÍNEA

Es un fluido corporal con pH levemente alcalino (7.35–7.45). Su principal función es la distribución de nutrientes del intestino a los tejidos, además del intercambio de gases, transporte de productos de desecho, protección frente a organismos invasores y de prevenir, por sí misma, una hemorragia.

Al contener grandes cantidades de anhidrasa carbónica para catalizar la reacción de dióxido de carbono más agua para formar ácido carbónico, que fácilmente se disocia en bicarbonato y un ion de hidrógeno libre al ser un ácido libre. Es esta enzima la que le permite transportar grandes cantidades de CO₂ disueltas en agua o plasma; teniendo, además, una gran implicancia en la regulación ácido-base del organismo.⁶ (Ver Capítulo 10)

Componentes

Plasma

El plasma, un líquido, está constituido por del 90% al 91% de agua por peso, del 6,5% al 8% de proteínas por peso y el 2% de otras pequeñas sustancias moleculares como iones minerales (sodio, potasio, calcio, cloro), pequeñas moléculas orgánicas (aminoácidos, ácidos grasos y glucosa) y proteínas plasmáticas (albúminas, fibrinógeno, entre otras). El

agua del plasma funciona como un vehículo para los materiales que se transportan en la sangre.^{2,7}

Eritrocitos

Son los componentes formes de la sangre más abundantes, son pequeños discos bicóncavos con un diámetro promedio de 7.8 μm y un espesor cercano a los 2.5 μm. Poseen un área superficial enorme y son deformables gracias a su esqueleto proteico lo que les permite pasar casi por cualquier capilar del sistema circulatorio sin romperse.^{2,6,7}

¡RECUERDA!

Los glóbulos rojos son un vehículo de comunicación vital ya que, a través de su alto contenido en hemoglobina, le permite al oxígeno viajar hasta 80 veces más rápido a través del cuerpo.

Leucocitos

Son llamados también glóbulos blancos. Poseen un diámetro mayor al de los eritrocitos. Sin embargo, sólo constituyen el 1% del volumen total de la sangre.

Dentro de sus funciones principales se encargan de la respuesta inmunitaria, identifican y destruyen a células cancerosas y participan en la respuesta inflamatoria y curación de heridas. Se clasifican en dos grandes grupos: granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos (linfocitos B, T, NK y macrófagos).^{2,6} (Ver Capítulo 12: SRIS, Sepsis y Antibióticos)

Hematopoyesis

Es la generación de los elementos formes que tiene lugar en el sistema hematopoyético (del griego haima, «sangre», y poiesis, «hacer»).² El sistema hematopoyético comprende todos los elementos formes y sus precursores.^{2,4}

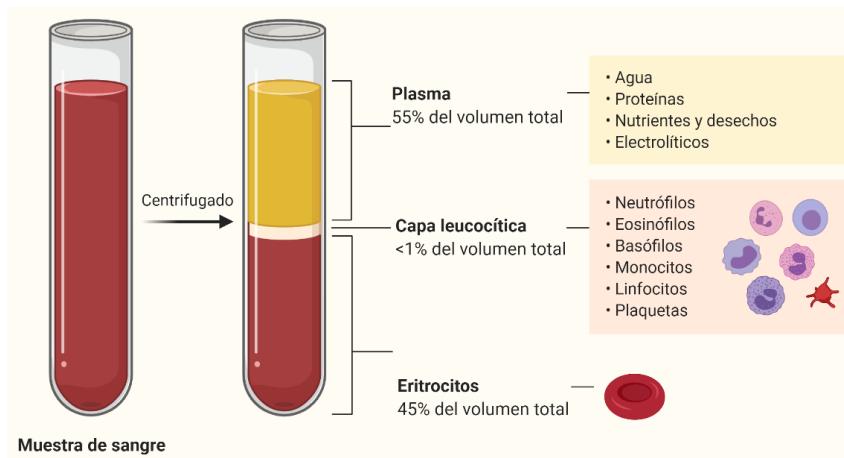


Figura 11-1 Componentes sanguíneos.

La adición de un anticoagulante (p. ej., heparina o citrato) a la sangre extraída de la circulación por flebotomía genera un espécimen de sangre entera. Cuando un espécimen de sangre entera se centrifuga, se separa en 3 capas o fases distintas.²

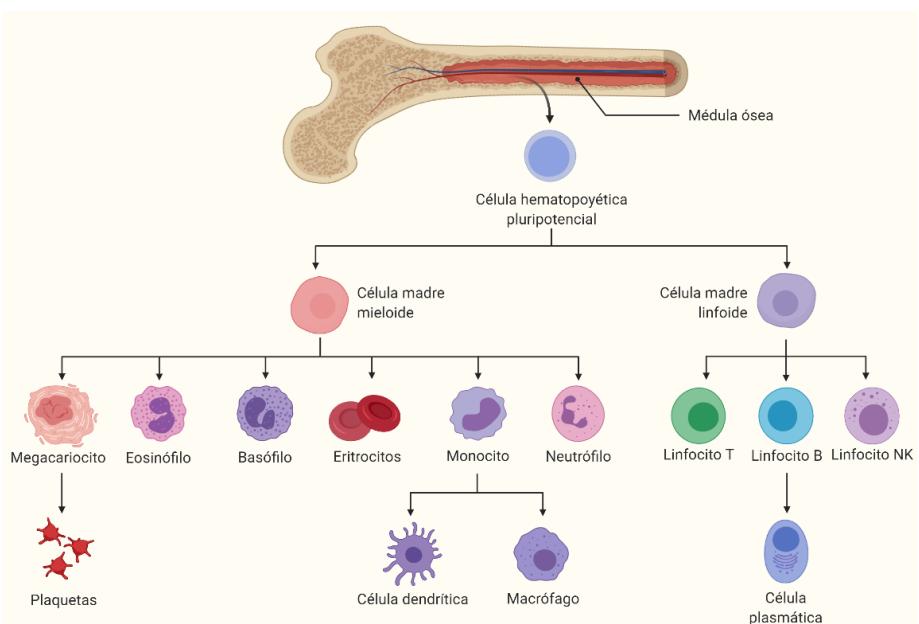


Figura 11-2 Hematopoyesis: serie blanca y roja.

Todos los precursores de los elementos formes de las series de eritrocitos, mielocitos (granulocito o monocito), linfocitos y megacariocitos (plaquetas) se derivan de una pequeña población de células primitivas llamadas células madre pluripotenciales.^{2,4}

Durante la primera fase, o de hematopoyesis primitiva, circulan en el feto eritroblastos nucleados originados en el saco vitelino. A medida que progresó la embriogénesis, este proceso primitivo se sustituyó por la hematopoyesis definitiva, la cual depende de la actividad de las células hematopoyéticas pluripotenciales.⁴ Dichas células, pueden dar lugar a dividirse a dos poblaciones. La primera, idéntica a sí misma, y la segunda de células hematoprogenitoras mieloides, cuya progenie evoluciona hacia un linaje específico; sea eritroide, mieloide o linfóide.

¡SABÍAS QUÉ...

En apariencia, el desplazamiento de la formación de la sangre desde el saco vitelino ocurre por migración hematogena de células progenitoras pluripotenciales. Aunque, también existe evidencia de que éstas no se derivan del saco vitelino, sino de la región mesonéfrica aortogonadal.

Entre la quinta y la sexta semanas de gestación comienza la hematopoyesis en el hígado, el cual aumenta de tamaño hasta la décima semana.

El hígado es el principal órgano hematopoyético entre el tercero y el sexto meses de vida fetal, y esta formación continua hasta la primera semana de vida extrauterina, lo que sucede también en el bazo.^{2,4}

¡SABÍAS QUÉ...

La hematopoyesis hasta el segundo trimestre es principalmente eritroide.⁴

Entre las semanas octava y novena del desarrollo fetal, la hematopoyesis se localiza en la médula ósea y casi al mismo tiempo aparecen las de las series mieloide, eritroide, megacariocítica, histiocítica y la de los macrófagos. Al inicio del tercer trimestre de

gestación, la médula ósea ya se encuentra ocupada por las células que caracterizan a la vida extrauterina y se transforma para entonces en el órgano hematopoyético más importante.^{2,4}

¡SABÍAS QUÉ...

Las células hematopoyéticas pluripotenciales denominadas células tallo, madre o progenitoras se caracterizan por poseer la capacidad de autorrenovación. Tal propiedad le confiere a esta célula (que se encuentra también en la sangre del cordón umbilical y en pequeña cantidad en la sangre periférica) la capacidad de repoblar la médula ósea en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Regulación de la hematopoyesis

Las células que constituyen el microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y las células fibroblastoides reticulares, son las encargadas de producir SF, G-CSF, GM-CSF e IL-6, que son citoquinas producidas localmente capaces de estimular la replicación y diferenciación de las distintas líneas hematopoyéticas. La proteína estimulante más conocida es la eritropoyetina (EPO) producida casi en su totalidad en el riñón (90%) y también en el hígado (10%).^{2,4,6}

Maduración de las células en la médula ósea

En la médula ósea normal se encuentran todas las células de la sangre, maduras e inmaduras. En la sangre periférica se identifican, casi siempre, células maduras. En determinadas circunstancias, que pueden ser fisiológicas o patológicas, se observan células inmaduras en sangre periférica.²

¡RECUERDA!

Luego del nacimiento el órgano hematopoyético es prácticamente sólo la médula ósea. Antes de los 5 años, se da en la mayoría de huesos. Antes de los 20 años solamente en huesos largos y planos, como el esternón y las costillas cartilaginosas. El resto se habrá convertido en médula ósea amarilla.²

Eritropoyesis

Eritropoyesis se refiere a la producción de eritrocitos. Después del nacimiento, los glóbulos rojos

se sintetizan en la médula ósea roja. Después de los 20 años de edad, la producción de eritrocitos tiene lugar principalmente en los huesos membranosos de vértebras, esternón, costillas y pelvis.^{2,6}

Los precursores de eritrocitos pasan por una serie de divisiones, cada una de las cuales produce una célula más pequeña conforme el desarrollo hacia eritrocitos maduros continúa.

¡RECUERDA!

La síntesis de hemoglobina comienza en la etapa temprana de eritroblasto y sigue hasta que la célula se convierte en un eritrocito maduro.

TABLA 10-1 ETAPAS DE MADURACIÓN DE LA ERI- TROPOYESIS

PRONORMOBLASTO
Es una célula unipotencial originada de las células madre pluripotenciales.
1 pronornoblasto = 8-32 eritrocitos
Diámetro 12-20 μ m
Más núcleo que citoplasma
1+ nucleolos visibles
NORMOBLASTO BASÓFILO
Diámetro 10-16 μ m
Más citoplasma basófilo que el pronormoblasto
Ausencia de nucleolo
NORMOBLASTO POLICROMATÓFILO
Diámetro 10-12 μ m
Citoplasma azul grisáceo
Comienza síntesis de hemoglobina
Disminuyen ribosomas
NORMOBLASTO ORTOCROMÁTICO
Diámetro 8-10 μ m
Núcleo fragmentado y con 1/4 del volumen celular
Citoplasma rosa-naranja
RETICULOCITO
Diámetro 8-10 μ m
Eritrocito joven sin núcleo
Citoplasma con ARN residual y mitocondrias
Permanece 2 días en médula ósea antes de ser liberado a la sangre periférica
ERITROCITO
Diámetro 7-8 μ m
Tinte rojizo

Durante su transformación de normoblasto en reticulocito, el eritrocito acumula hemoglobina conforme el núcleo se condensa y por último se pierde. El período de célula madre a surgimiento del reticulocito en la circulación suele tomar alrededor de una semana. La maduración de reticulocito en eritrocito lleva casi 24 horas a 48 horas. Durante este proceso, el glóbulo rojo pierde sus mitocondrias y ribosomas, junto con su capacidad para producir hemoglobina y participar en el metabolismo oxidativo.^{2,6}

¡RECUERDA!

La eritropoyesis depende del estímulo adecuado de la médula ósea, de la integridad anatómica y funcional de ésta y de la disposición de los sustratos químicos necesarios para la síntesis de los componentes de los hematíes.

¡RECUERDA!

La síntesis de hemoglobina comienza en los proeritroblastos y continúa incluso en el estadio de reticulocito de los eritrocitos. Luego, cuando los reticulocitos dejan la médula ósea y pasan al torrente sanguíneo, continúan formando mínimas cantidades de hemoglobina durante otro día más o menos hasta que se convierten en un eritrocito maduro.

¡SABÍAS QUÉ...

La sangre en los seres humanos alberga la hemoglobina dentro del eritrocito, a diferencia de animales inferiores en donde fluye libremente en el plasma.

Hemoglobina

Cada fracción hemo puede unir una única molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de O₂ (O sea, 8 átomos de oxígeno). La hemoglobina se encuentra presente en los eritrocitos es en altas concentraciones. Esta fija oxígeno en los pulmones y lo transporta por la sangre hacia los tejidos y células que rodean el lecho capilar del sistema vascular. Al volver a los pulmones, desde la red de capilares, la hemoglobina actúa como transportador de CO₂ y de H⁺.^{6,8}

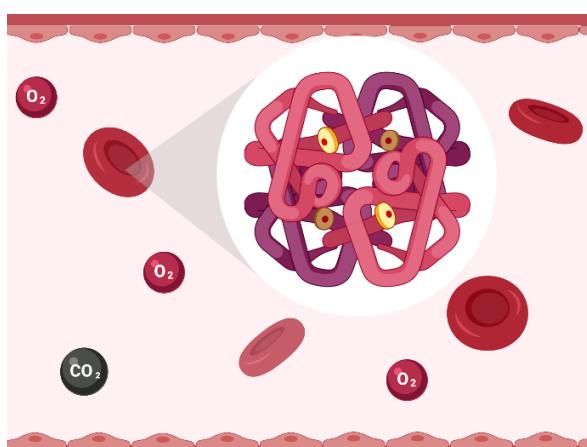


Figura 11-3. Estructura microscópica de la hemoglobina en eritrocitos.

Cada círculo amarillo pequeño representa una molécula de oxígeno (O₂).

¡RECUERDA!

Es la hemoglobina unida al oxígeno la que le confiere el color rojo característico a la sangre. La hemoglobina dentro de los eritrocitos se puede concentrar hasta 34 g/100ml, y es forma el mayor porcentaje de materia dentro del eritrocito. Por lo que, menor concentración de hemoglobina equivale a un menor tamaño de eritrocito.^{6,7}

Metabolismo del hierro

El hierro es el oligoelemento mineral abundante en el cuerpo humano utilizado principalmente para la síntesis de hemoglobina.

¡RECUERDA!

De acuerdo al estado químico existen dos tipos de hierro, el estado ferroso (Fe²⁺) y el estado férrico (Fe³⁺). Dependiendo de la procedencia tenemos el hierro hemínico (Procedente de las carnes) y el hierro no hemínico (Procedente de las plantas). El hierro proveniente de los alimentos se encuentra en estado férrico. El hierro hemínico es escaso, pero es el que mejor se absorbe, este entra directamente al enterocito por un mecanismo de endocitosis. Una vez dentro, es atacado por la enzima hemoxigenasa para convertirlo a estado ferroso. En el caso de el hierro no hemínico, es abundante, pero se absorbe en menor concentración. Por esta razón las personas con dietas vegetarianas pueden tener deficiencias de hierro.¹⁵

El hierro es ingerido en los alimentos unido a diferentes proteínas, este es separado de las proteínas gracias a las peptidasas del estómago; las ingestas promedio de hierro son de 15-20 mg de hierro al día, siendo la absorción de hierro especialmente ineficiente, solo se absorben el 5-10% en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. Esto equivale a una absorción diaria de 1-2 mg/día de hierro.

¡SABÍAS QUÉ...

La excesiva cocción de los alimentos o presencia de calcio disminuye la absorción de hierro hemínico. La absorción de hierro no hemínico depende de factores potenciadores (Ácido ascórbico) e inhibidores (Calcio, DOPA, tetraciclinas, antiácidos).¹⁵

Una vez dentro de enterocito el hierro en estado ferroso puede tomar dos vías: unirse a la apoferritina y almacenarse dentro del enterocito en forma de ferritina o salir el enterocito para suplir los requerimientos. El hierro sale del enterocito mediante el transportador *ferroportina 1*, pero para el siguiente paso y unirse a la transferrina necesita convertirse de nuevo a un estado férrico (Fe^{3+}), por lo que la Hefastina una proteína asociada a la *ferroportina 1*, lo convierte del estado ferroso a estado férrico.¹⁵ El enterocito también posee receptores de *transferrina 1* en su membrana basolateral para detectar la saturación férrica de la transferrina y así regular la absorción.

¡RECUERDA!

La regulación de la absorción llevada a cabo por las proteínas reguladoras de hierro en el enterocito es vital, puesto que el hierro no posee un mecanismo de excreción específico una alteración en estos receptores podría causar hemocromatosis.¹⁵

Una vez el hierro unido a la transferrina, este es llevado a los sitios necesarios, principalmente la médula ósea y músculo para la síntesis de hemoglobina y mioglobina; y al hígado para su almacenamiento. La transferrina puede llevar hasta dos átomos de hierro siendo su saturación normal del 25-50%. Cuando la saturación es menor de 15% la eritropoyesis disminuye y cuando la saturación alcanza el 90% el hierro es llevado al hígado para almacenarlo en forma de ferritina.¹⁵ Posteriormente el hierro sale de la vesícula usando de nuevo la proteína transportadora de

metales divalentes tipo 1 (que transporta hierro solo en estado ferroso Fe^{2+}) o se transporta a través de la proteína estimuladora del transporte del hierro (TSF) que transporta tanto hierro en estado férrico o ferroso. Una vez en el citoplasma, el hierro se utiliza para la síntesis de hemoglobina anteriormente explicada. Los siderosoma son reciclados y la transferrina sin hierro regresa la circulación.¹⁵

¡SABÍAS QUÉ...

La eritropoyetina es un péptido sintetizado por las células intersticiales peritubulares que actúa sobre las proteínas reguladoras del hierro tipo 1 aumentando la expresión de receptores de transferrina; y por consiguiente aumentando la eritropoyesis.¹⁵

Los eritrocitos envejecidos a los 120 días son destruidos por el sistema fagocítico mononuclear donde los macrófagos separan el hierro del grupo hemo. El hierro en estado ferroso se oxida de nuevo gracias a hefastina y es liberada para unirse de nuevo a la transferrina plasmática. La ceruloplasmina es una proteína plasmática transportadora de cobre que también posee la facultad de oxidar el hierro circulante y convertirlo a estado férrico a nivel plasmático para ser transportado.¹⁵

El principal regulador del metabolismo de hierro es la hepsidina; un péptido antimicrobiano producido por el hígado al detectar altas saturaciones de transferrina en los receptores tipo 1 y 2. Al haber exceso de hierro la hepsidina es liberada e inhibiendo los transportadores de *ferroportina 1*; logran así acumular hierro dentro del enterocito y mediante un efecto de retroalimentación negativa disminuyendo la absorción de hierro. Algunos estudios demuestran que la hepsidina también podría actuar inhibiendo también la proteína transportadora de metales divalentes tipo 1 (DMT-1).¹⁵

¡RECUERDA!

De acuerdo a las necesidades celulares el hierro se almacena en forma de ferritina, sobre todo en el hígado. La ferritina sérica es una estimación excelente de los depósitos de hierro en un adulto sano; parece haber una correlación excelente entre las cifras de ferritina sérica y los depósitos.

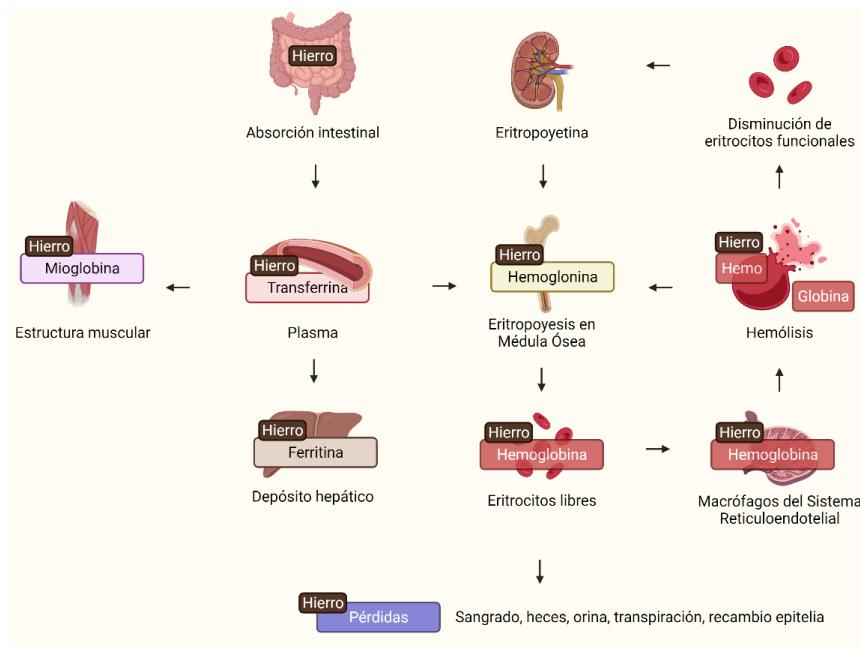


Figura 11-4 Metabolismo del hierro.

La ingesta de alimentos ricos en hierro es el primer paso para la absorción intestinal de dicho mineral. Una vez en el torrente sanguíneo es transportado a través de la transferrina donde es llevado hacia el músculo (mioglobina), hígado (ferritina), médula ósea (síntesis de hemoglobina). Luego de la vida útil de los eritrocitos son reciclados por el sistema retículo endotelial donde hay lisis del grupo hemo y la globina. El hierro regresa a la médula ósea a través de la transferrina hacia la médula ósea. La disminución de eritrocitos funcionales desencadena la liberación de EPO para aumentar la eritropoyesis.

Síntesis de Hemoglobina

En primer lugar, la succinil CoA, formada en el ciclo metabólico de Krebs, se une a la glicina para formar una molécula de pirrol. A su vez, cuatro pirroles se combinan para formar la protoporfirina IX, que a su vez se combina con hierro para formar la molécula de hemo. Finalmente, cada molécula de hemo se combina con una cadena polipeptídica larga, una globina sintetizada por los ribosomas, formando una subunidad de hemoglobina llamada cadena de hemoglobina.⁶

Hay variaciones ligeras en las diferentes subunidades de cadenas de hemoglobina, dependiendo de la composición en aminoácidos de la porción polipeptídica. Los diferentes tipos de cadenas se denominan cadenas α , β , γ y δ . La forma más común de hemoglobina en el ser humano adulto, la hemoglobina A, siendo una combinación de dos cadenas alfa y dos cadenas beta.

Metabolismo de la hemoglobina

A medida el eritrocito se acerca al final de su vida útil, luego de aproximadamente 120 días, tienen lugar diversos cambios: la actividad metabólica en el glóbulo disminuye, la actividad enzimática declina y el trifosfato de adenosina (ATP) decrece. La cantidad de lípidos en la membrana se reduce y la membrana celular se vuelve más frágil, lo que hace que el glóbulo rojo se autodestruya cuando pasa por lugares

estrechos en la circulación y espacios trabeculares pequeños en el bazo. Es apenas el 10% diario que se descompone y excreta, el 90% restante permanece en la circulación sistémica.²

Células fagocíticas en el bazo, hígado y médula ósea reconocer eritrocitos viejos haciéndolos pasar por diversas reacciones enzimáticas, salvándose 2 componentes esenciales, aminoácidos provenientes de las cadenas de globulinas y el hierro proveniente del grupo hemo, de la molécula de hemoglobina dentro del eritrocito.^{6,2} Gran parte del grupo hemo se convierte en bilirrubina, por los macrófagos que luego es transportada al hígado para conjugarse con el glucorónido y posteriormente ser excretada en bilis, orina o heces.² (Ver Manual 1 Capítulo 7: Ictericia)

Curva de disociación oxígeno-hemoglobina

La hemoglobina no posee afinidad no sólo por el oxígeno, sino por otras sustancias químicas de desecho y productos intermedios del metabolismo del catabolismo de la glucosa.

¡RECUERDA!

La hemoglobina es una proteína dinámica que está en constante cambio, captando y liberando gases. Por consiguiente, la hemoglobina tiene menos afinidad por el oxígeno a un pH bajo.

¡SABÍAS QUÉ...

La hemoglobina tiene mayor afinidad por CO₂ y CO que por el O₂. Además, la unión de CO₂ da una coloración azul a la sangre conocida como cianosis, indicador de baja oxigenación tisular.⁹

Vitaminas

En el citoplasma los folatos (B9) y la cobalamina (B12) participan interactivamente hasta formar adenosilmetionina. Este es compuesto fuente de grupos metilo con el fin de sintetizar creatina, fosfolípidos, proteínas, lípidos, neurotransmisores y metilar ADN y ARN.

¡RECUERDA!

Los fármacos metotrexato, pirimetamina (principalmente en las bacterias) y trimetoprim, inhiben enzimas utilizadas en la replicación de ácidos nucleicos. El transportador de folato reducido también media la captación de metotrexato por las células, razón por la cual este medicamento puede causar anemia aplásica. (Ver más adelante)^{18, 19, 20}

Cobalamina

La vitamina B12 también es necesaria para el trofismo de sistema nervioso, los mecanismos no están claros pero se presume que la deficiencia de B12 disminuye el catabolismo lipídico necesario para la producción de mielina.¹⁸

Requerimientos

La eliminación diaria de esta vitamina en los adultos (sobre todo en la orina y las heces) fluctúa entre 1 y 3 µg, las necesidades diarias también son de alrededor de 1 a 3 µg.¹⁹

¡SABÍAS QUÉ...

Dado que el organismo no tiene la capacidad óptima para degradar cobalamina se estima que las reservas pueden durar hasta 12 meses en el organismo.

Absorción y Transporte

Hay dos mecanismos para la absorción de cobalamina. Uno es pasivo, que ocurre por igual a través de las mucosas bucal, duodenal e ileal; es rápido pero en extremo ineficaz y permite absorber <1% de una dosis oral. El mecanismo fisiológico habitual es activo; se lleva a cabo en íleon, y esta mediado por el factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas. La cobalamina de los alimentos se libera de complejos proteínicos por enzimas y se une a la glicoproteína salival que pertenece a la familia de las proteínas de unión a cobalamina que se conocen como haptocorrinas. En el intestino la haptocorrina es digerida por la tripsina pancreática y la cobalamina es transferida al factor intrínseco. En el enterocito, el complejo Factor intrínseco-B12 es captado por endocitosis mediada por cubilina (Receptor). En el citoplasma de la célula endotelial, la B12 es liberada y posteriormente ligada principalmente a transcobalamina II (TCII).¹⁹

Folato

Es una sustancia amarilla, cristalina e hidrosoluble. La mayor parte de los alimentos contienen algo de folato. Sin embargo, los que contienen mayores concentraciones son el hígado, la levadura, la espinaca, otros vegetales verdes y los granos. El folato total del organismo en el adulto es de alrededor de 10 mg y el hígado es el órgano que contiene la reserva más abundante (Alrededor del 97%).^{19, 20} Las necesidades diarias de folato en el adulto son de cerca de 100 µg y de 400 µg en embarazadas, de manera que las reservas bastan para tres o cuatro meses en los adultos sanos antes de que ocurra una deficiencia rápida y grave.²¹

¡RECUERDA!

La vitamina B9 hidrosoluble en forma natural es conocida como folatos y al ácido fólico corresponde a la forma sintética.

Absorción y Transporte

La absorción está mediada por dos proteínas expresadas en la membrana apical del enterocito. Cuando es ingerido en altas dosis, la absorción es

menos eficiente, debido a la saturación del sistema de transporte acoplado a protones. No obstante, pequeñas cantidades de monoglutamatos son absorbidas por difusión pasiva. Todos los días entran a la bilis alrededor de 60 a 90 μg de folato, que se excretan hacia el intestino delgado. El folato se transporta en el plasma, alrededor de un tercio se une con debilidad a la albumina y dos tercios se encuentran libres.²⁰

ANEMIA

Actualmente, la anemia es la cantidad anormalmente baja de eritrocitos o hemoglobina circulantes en la sangre en relación con un valor establecido como adecuado por la Organización Mundial de la Salud según edad y sexo.

¡RECUERDA!

El resultado de la anemia es disminución de la capacidad transportadora de oxígeno. Es importante denotar que, la anemia no es una enfermedad, sino una indicación de cierto proceso patológico o alteración en la función corporal.^{12,3}

¡SABÍAS QUÉ...

La palabra anemia proviene del griego ἀναιμία, que tiene el prefijo «an» que significa «sin» y «hemia» que hace referencia o significa «sangre.» Por lo cual, la palabra anemia, etimológicamente significa «sin sangre.» Anteriormente se le consideraba como el empobrecimiento de la sangre.

¡RECUERDA!

El diagnóstico y tratamiento de anemias es de gran interés en las últimas décadas debido a las graves consecuencias de esta patología sobre el crecimiento y desarrollo neurológico del niño y con las consecuencias sobre el aprendizaje, memoria, actividad física, etc.

Criterios

La OMS recomienda definir anemias con un valor de hemoglobina menor a 13 g/dl en hombres y 12 g/dl en

mujeres adultas. Sin embargo, debe ser considerado el contexto del paciente. Por ejemplo, un paciente geriátrico en quién está mermada la producción de hematíes o en una paciente embarazada donde se alteran sus niveles para mantener correctos los del producto. O incluso en paciente que viven en altas altitudes (tienen valores de hemoglobina más altos como respuesta a la escasez de oxígeno).¹⁰

¡SABÍAS QUÉ...

Se han utilizado numerosos criterios para definir la anemia, como el número de hematíes o el valor del hematocrito, entre otros. Sin embargo, el más utilizado hoy en día es la valoración de la hemoglobina, tamaño y número de eritrocitos.

Fisiopatología

Para que la cifra de hemoglobina esté dentro de los límites de variación en personas sanas, se necesita un equilibrio entre la remoción diaria de glóbulos rojos que alcanzaron el límite de su vida y la formación de la misma cantidad por día en la médula ósea. Este equilibrio depende de los requerimientos de oxígeno a nivel de los tejidos y de la acción de la eritropoyetina condición, que, desde luego, requiere que la médula sea normal (anatómica y funcionalmente), que se cuente con los nutrientes requeridos y que la persona no tenga alguna patología que interfiera con la eritropoyesis.¹²

Disminución de producción

Se caracteriza por una falla medular que imposibilita la diferenciación de los elementos sanguíneos. Como la causa radica en la médula ósea, estas se conocen como anemias centrales y por lo general son hipoproliferativas, pese a que la médula ósea esté dañada o sana, la producción de reticulocitos y sus derivados es mermada. Sus principales causas son:

Alteración de la síntesis de hemoglobina

La alteración más frecuente en este grupo es la anemia por deficiencia de hierro. (Ver más adelante)

Alteración de la eritropoyesis

Pueden incluirse en este grupo: anemias por deficiencia de folatos, secundarias a la infiltración neoplásica de la médula ósea, anemias aplásicas hereditarias y adquiridas, las enfermedades por depósito (enfermedades de Gaucher, Tay-Sacks, Nieman-Pick y otras).

Alteración de la médula ósea por enfermedades sistémicas

En estos casos pueden intervenir diferentes mecanismos patogénicos, entre los que se incluyen los siguientes: enfermedades infecciosas crónicas, anemias secundarias a enfermedades del colágeno: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo; anemia por insuficiencia renal crónica, anemia observada en los tumores sólidos y en otras neoplasias no hematológicas.

Bajo estímulo eritropoyético

Se incluyen las anemias crónicas arregenerativas secundarias a una alteración en el estímulo eritropoyético; como el hipotiroidismo, desnutrición grave e hipofunción de la hipófisis anterior.

TABLA 10-2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ANEMIAS

DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN
Alteración de la eritropoyesis
Alteración de la síntesis de la hemoglobina
Bajo estímulo eritropoyético
AUMENTO DE LAS PÉRDIDAS
Hemorragia
Lisis celular
Alteraciones metabólicas

Aumento de las pérdidas

En este caso al encontrar una medula ósea funcional, la producción de elementos sanguíneos aumentará al detectar la pérdida extramedular de los mismos, gracias a estos dos conceptos estos tipos de anemias comúnmente se llaman periféricas e hiperproliferativas. También se denominan anemias por pérdidas de hematíes; aquí la producción de elementos sanguíneos es normal, pero una vez que estos salen de la medula se pierden por diferentes

causas: Hemorragia, lisis celular y alteraciones metabólicas¹²

PRINCIPALES ANEMIAS

Las anemias se pueden clasificar por diferentes criterios, pero es importante recordar que independientemente de su clasificación todas las formas están íntimamente relacionadas sobretodo a las manifestaciones clínicas del síndrome constitucional. (Ver más adelante)

Por tiempo de evolución

Anemias agudas

En este tipo de anemias el descenso de hemoglobina es brusco de manera que puede llevar de minutos a pocos días. Esta situación está comprendida en solo dos casos: Hemorragia aguda y anemia hemolítica

Anemias crónicas

Se instalan de manera progresiva durante meses hasta que los mecanismos compensadores son insuficientes. Aquí se encierran la mayoría de las anemias: Anemia ferropénica, anemia megaloblástica y anemias por enfermedades crónicas

Por la funcionalidad de la médula ósea

Desde este punto de vista, las anemias pueden clasificarse respectivamente según la respuesta reticulocitaria: en anemias regenerativas también llamadas hiperproliferativas y arregenerativas o hipoproliferativas.

¡RECUERDA!

El recuento de reticulocitos refleja el estado de actividad de la médula ósea, proporciona una guía inicial útil para el estudio y clasificación de las anemias. Los valores normales de los reticulocitos en sangre periférica se sitúan en torno al 0,5-1% en los primeros meses de vida y el 1,5% después, y ya de forma estable, durante toda la vida.¹³

Anemias regenerativas/hiperproliferativas

Hay un índice de producción de reticulocitos >2.5% causada por una pérdida extramedular de hematíes

la cual gracias a la funcionalidad normal de la médula ósea producirá un aumento en la hematopoyesis y liberación de elementos sanguíneos, incluyendo los reticulocitos.¹⁴

Anemias arregenerativas/hipoproliferativas

Hay un índice de producción de reticulocitos <2.5 debido a la disminución de capacidad de la médula ósea para eritropoyesis.¹³

Por su morfología

Esta se basa en los valores de los índices eritrocitarios, entre los que se incluyen: El volumen corpuscular medio (VCM): 90-100 femtolitros, La hemoglobina corpuscular media (HCM): 27-33 picogramos, Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): 31-35. Hay 3 grupos importantes:¹³

Anemia microcítica hipocrómica

Con un VCM <80 fL, HCM <27 pg y CHCM <31%. Hay eritrocitos más pequeños de los normal e hipopigmentados.

Anemia macrocítica hipercrómica

Con un VCM > 100 fL. HCM >33 pg y CHCM > 35%. Contrario al caso anterior, aquí los eritrocitos son más grandes y pigmentados de lo normal.

Anemia normocítica normocrómica

En estos casos, los tres índices eritrocitarios mencionados se encuentran dentro de los valores normales con disminución de la hemoglobina total y/o conteo de glóbulos rojos.¹⁴

Por alteración síntesis de hemoglobina

Anemia ferropénica

La anemia ferropénica es el tipo de anemia más frecuente en todo el mundo y predomina principalmente en la infancia. Consiste en la disminución de la hemoglobina por la deficiencia nutricional de hierro, necesario para la formación de esta.

¡SABÍAS QUÉ...

Aunque el hierro es uno de los elementos más abundante y comunes en la corteza terrestre, resulta irónico que la mayoría de anemias en el mundo sea a causa de su deficiencia padeciendo de esto al menos 2,000 millones de seres humanos en la actualidad.⁴

Esta deficiencia siempre ha sido más frecuente en los estratos pobres de la sociedad y lo demuestra la presencia de coiloniquia en la “mano de Lydney”, escultura en bronce de un antebrazo y mano de la cultura celta que muestra claramente las uñas en forma de cuchara, típicas de la anemia por deficiencia de hierro. Este signo lo describió Kaznelson en 1931.⁴

Etiología

Cualquier error en el metabolismo de hierro puede causar una patología por exceso o por deficiencia de hierro. De acuerdo al metabolismo fisiológico del hierro las causas de anemia ferropénica se pueden dividir en tres grupos principales:¹⁴

Etapas y Manifestaciones clínicas

Según el grado de compensación existen tres etapas importantes.

- Depleción de los depósitos

La ferritina sérica es una estimación excelente de los depósitos de hierro en un adulto sano; parece haber una correlación excelente entre las cifras de ferritina sérica y los depósitos. Aquí, la ferritina sérica se halla por debajo de su valor normal, 12 ng/ml.

¡RECUERDA!

La ferritina aumenta su concentración en hepatopatías y enfermedades malignas, así como en infecciones y patología inflamatoria. Estas circunstancias pueden dar un valor aumentado de ferritina en sujetos con deficiencia de hierro. Todos los pacientes con ferritina sérica baja tienen deficiencia de hierro con una especificidad del 100%. Es por esto, que es considerada la prueba diagnóstica definitiva de la anemia ferropénica.¹⁶

- Eritropoyesis con deficiencia de hierro

Eritropoyesis insuficiente, pero con las cifras de hemoglobina permanecen en rangos normales. El diagnóstico en esta fase se puede establecer por el aumento de la saturación de la transferrina; una saturación inferior al 16% parece ser el mejor criterio individual de un aporte defectuoso de hierro a la eritropoyesis. Como resultado, en el frotis de sangre periférica comienzan a aparecer microcitos. No obstante, los índices eritrocitarios de Wintrobe (MCV, MCH, MCHC) permanecen normales. En esta etapa ya podemos encontrar síntomas generales como astenia, adinamia, fatiga.¹⁶

- Anemia ferropénica establecida

Descenso de la hemoglobina por debajo de los valores normales, el patrón microcítico hipocrómico se acentúa y a pesar de que puede haber un recuento de reticulocitos aumentados el índice de producción de reticulocitos disminuye. Haciendo que aparezcan síntomas específicos como coiloniquia o pica. El segundo hallazgo que puede aparecer en este estadio es el descenso del volumen corpuscular medio (MCB) y el recuento de reticulocitos está por debajo de su cifra normal de 50.000 células/mcl.^{16,17}

¿SABÍAS QUÉ...

En el caso de Honduras, se reporta deficiencia de hierro en el 60% de lactantes, y 30% de ellos presenta algún grado de anemia por deficiencia de hierro, siendo los más afectados los menores de 1 año y con alta prevalencia en las mujeres de edad fértil.⁵

Tratamiento

Además de recomendación de consumos de alimentos ricos en hierro, se indica la administración de 150-200 mg diarios de hierro elemental repartidos en tres tomas. No parece existir una ventaja entre una sal ferrosa u otra y podemos conseguir estos efectos con 1000 mg de sulfato ferroso, 1500 mg de gluconato ferroso, 1000 mg de succinato ferroso o 600 mg de fumarato ferroso.

¡RECUERDA!

Con estas dosis aumentan los valores de hemoglobina 1 g/dL cada semana, y el tratamiento se debe extender por al menos 4-6 meses o hasta que las concentraciones de ferritina sean mayores a 50 mg/L.¹⁸

¿SABÍAS QUÉ...

En 1902, en Basilea, Bunge escribió que el consumo regular de alimentos deficientes en hierro podía conducir a la anemia. Él mismo demostró que la leche humana posee hierro en escasa cantidad y afirmó que, si bien la deficiencia dietética de este mineral era casi inimaginable, ningún alimento por sí mismo contenía suficiente hierro para ser eficaz en el tratamiento de su deficiencia.

La mejor manera que el organismo tiene para absorber y distribuir el hierro es a través de la vía parenteral. Además, se prefiere siempre la vía oral puesto que la parenteral puede ocasionar una sobrecarga de hierro (hemosiderosis). Sin embargo, en los pacientes que cursan con una patología que altera la absorción de hierro lo más recomendable es utilizar la administración parenteral de hierro dextrano que es el más utilizado por vía IV e IM.¹⁸

Hemoglobinopatías

Durante la vida embrionaria, fetal y adulta se producen diferentes hemoglobinas. Las hemoglobinopatías son trastornos complejos y el ocasiones raros que afectan la estructura, la función o la producción de la hemoglobina. Son un grupo de patologías que tienen en común la alteración de la hemoglobina. Las propiedades principales que se alteran en las hemoglobinopatías son la solubilidad y la unión reversible del oxígeno.¹⁹

¡RECUERDA!

Las hemoglobinopatías son causantes de anemia por la disminución de la hemoglobina funcional y no por el valor sérico total de esta.¹⁹

Hemoglobinopatías estructurales

Se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina y alteran así las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocan las manifestaciones clínicas características. Así sucede en la drepanocitosis, o aquellas con solubilidad o afinidad de la hemoglobina alterada por el oxígeno.¹⁹

Síndromes talasémicos

Surgen a partir de mutaciones que afectan la producción o la traducción del mRNA de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro insuficiente de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas. Esto origina la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos.¹⁹

Persistencia de hemoglobina fetal (HgF)

Se caracteriza por la síntesis de grandes cantidades de hemoglobina fetal en la vida adulta.¹⁹

Adquiridas

Consisten en modificaciones de la molécula de hemoglobina por medio de toxinas (metahemoglobinemias adquiridas) y anomalías clonales en la síntesis de hemoglobina (concentración alta de HbF en preleucemia y talasemia α en las enfermedades mieloproliferativas).¹⁹

Por alteración en la eritropoyesis

Anemia megaloblástica

Todos los trastornos que provocan cambios megaloblásticos tienen en común una alteración en la velocidad con que se sintetiza o dispone de los cuatro precursores inmediatos del DNA: adenina y guanina (purinas), timina y citosina (pirimidinas).

TABLA 10-3 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

POR DEFICIENCIA DE FOLATOS	POR DEFICIENCIA DE COBALAMINA
Déficit dietético	Déficit dietético
Etilismo crónico y cirrosis hepática	Vegetariano estricto
Aumento de las necesidades	Recién nacidos de madres con déficit de cobalamina
Embarazo	Déficit de factor intrínseco
Lactancia	Anemia perniciosa
Síndromes hemolíticos crónicos	Gastrectomía parcial o total
Procesos inflamatorios crónicos y neoplasia	Ingesta de productos cáusticos
Hipertiroidismo	Defecto funcional de factor intrínseco
Malabsorción intestinal	Alteración de la susceptibilidad al medio ácido
Congénita	Pérdida de afinidad por el receptor intestinal
Inducida por fármacos	Malabsorción intestinal
Inducida por etanol	Insuficiencia de la actividad proteásica pancreática
Alteraciones de la mucosa intestinal	Pancreatitis crónica
Esprúe tropical y no tropical	Síndrome de Zollinger-Ellison
Enfermedad de Crohn	Alteración de la mucosa ileal (receptores del F1)
Resección quirúrgica	Adquiridas
Fármacos antagonistas del ácido fólico	Enfermedad de Crohn

TABLA 10-3 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

POR DEFICIENCIA DE FOLATOS	POR DEFICIENCIA DE COBALAMINA
Metrotrexato	Esprúe tropical y no tropical
Primetamina	Tuberculosis
Trimetropin	Linfoma
Pentamidina	Inducida por medicamentos
Triamterena	Zidovudina
Trastornos congénitos del metabolismo de folatos	Neomicina
	Colchicina
	Paraaminosalicílico
	Metotrexato
	Azatriopina
	Fluorouracilo
	Difenilhidantoína
	Anticonceptivos orales
	Congénita
	Síndrome de Immerslund-Grasbeck
	Hemodiálisis
	Pérdidas urinarias (Insuficiencia Cardíaca Congestiva)
	Aumento de las necesidades
	Embarazo
	Hipertiroidismo

Etiología

Disminución en la ingesta o alteración en la absorción y metabolismo de las vitaminas B9 y B12.

¡RECUERDA!

Los pacientes alcohólicos crónicos pueden desarrollar atrofia gástrica disminuyendo la absorción de nutrientes, entre ellos, las vitaminas previamente mencionadas.

Manifestaciones clínicas

El dato más constante del fracaso de la hematopoyesis es la anemia. La glositis atrófica de Hunter es la alteración epitelial más frecuente. La lengua aparece lisa y despapilada, roja y dolorosa, con pérdida parcial del sentido del gusto y sensación de quemazón. Otras alteraciones epiteliales pueden afectar al aparato urinario, vagina y cérvix. Las alteraciones neurológicas, secundarias a desmielinización de los cordones laterales y

posteriores de la médula espinal, son características de la deficiencia de cobalamina y no aparecen en la deficiencia de folatos.

¿SABÍAS QUÉ...

Los trastornos neurológicos pueden aparecer sin acompañarse de anemia y el grado de afectación neurológica no se relaciona con la gravedad de la anemia; de hecho, en los pacientes con «menos» anemia la afectación neurológica es «mayor».

El síntoma más frecuente y que inicialmente indica la afectación del sistema nervioso central es la aparición de parestesias, inicialmente localizadas en la punta de los dedos. Uno de los signos que aparecen más rápidamente es la disminución de la sensibilidad vibratoria y posicional. En estados más avanzados aparecen marcha atáxica y, debido a la alteración de los cordones laterales, debilidad, marcha «en segador» o espasticidad, junto al signo de Babinski, hiperreflexia y clonus. Las manifestaciones neuropsiquiátricas se describen cada vez con mayor frecuencia y en estos casos sí pueden aparecer en el contexto de la deficiencia de ácido fólico.

Otros hallazgos clínicos son la hiperpigmentación generalizada reversible mediante tratamiento específico; la esterilidad, más frecuente en la carencia de cobalamina que en la de folatos; alteraciones de la actividad bactericida en la deficiencia de B12, con alta incidencia de tuberculosis, y reducción de determinadas subpoblaciones de linfocitos en la deficiencia de folatos.²²

Anemia perniciosa

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de anemia megaloblástica en nuestro medio y es consecuencia de una deficiencia de B12 debido, a su vez, a la disminución o ausencia de factor intrínseco (Fl) por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmune de las células parietales productoras de éste.²⁴

Diagnóstico

TABLA 10-4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA	
ANOMALÍAS FRECUENTES	
Hipersegmentación de neutrófilos	
Hemoglobina <11,5 g/dl	
Volumen Corpuscular Medio >99 fl	
Leucopenia y trombocitopenia	
Aumento de LDH y bilirrubina indirecta	
Incremento de la saturación de transferrina	
Aumento de la concentración de homocisteína	
MÉDULA ÓSEA	
Hiperplasia eritroblástica con madurez asincrónica	
Eritropoyesis ineficaz	
Precursors anormalmente grandes de las 3 series	
CONCENTRACIONES DE FOLATOS	
En suero <3 ng/ml	
Eritrocíticas >150 ng/ml	
CONCENTRACIONES DE VITAMINA B12	
En suero <100 pg/ml	

Tratamiento

La deficiencia de B9 es más frecuente que la deficiencia de B12 puesto que ésta es la que participa en la síntesis de la vaina de mielina. Si se desconoce la etiología del cuadro clínico se recomienda tratar con B12.²²

No es posible confiar en la vía oral para el tratamiento eficaz en individuos con deficiencia notoria de B12, hematopoyesis anormal o déficit neurológico. Por tanto, el preparado más conveniente para tratar un estado de deficiencia de B12 es por vía intramuscular o subcutánea profunda, pero nunca debe aplicarse por vía intravenosa.²³

B9

El ácido fólico generalmente se administra por vía oral por ser la manera más barata.

¡RECUERDA!

Se aconseja que toda mujer en etapa fértil consuma ácido fólico para aminorar la incidencia de defectos del tubo neural. Además, los ancianos y pacientes con síndromes hemolíticos crónicos deben recibir tratamiento con suplementos de ácido fólico.²³

¡RECUERDA!

Es muy importante definir con exactitud el defecto vitamínico causante de la anemia megaloblástica, puesto que la administración de B12 a pacientes con deficiencia de B9 puede corregir parcialmente las alteraciones megaloblásticas. A la inversa, la administración de B9 a pacientes con deficiencia de B12 induce la mejoría hematológica, pero empeora el cuadro neurológico.

Por un bajo estímulo eritropoyético

Insuficiencia renal crónica

Tipo de anemia hipoproliferativa con morfología normocítica normocrómica. La anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica se debe a causas multifactoriales. La más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina, la cual es producida por el riñón en condiciones normales.

La deficiencia de hierro es común en los pacientes con enfermedad renal crónica por múltiples mecanismos como la hemodiálisis y las pérdidas gastrointestinales. Las toxinas urémicas tienen el efecto de suprimir la eritropoyesis; la evidencia apoya que ejercen un efecto inhibidor sobre las unidades formadoras de colonias eritroides.

¡RECUERDA!

El papel de la eritropoyetina sobre la producción de eritrocitos es prevenir la apoptosis de progenitores eritroides, predominantemente sobre el brote y la unidad formadora de colonias eritroides, y estimular la proliferación y diferenciación de proeritroblastos y normoblastos.

¡SABÍAS QUÉ...

Si bien se han identificado varios mecanismos de cómo contribuye a la anemia, uno de los más importantes es la osteítes fibrosa, complicación que disminuye la respuesta al efecto de la eritropoyetina.

Los agentes estimulantes de eritropoyesis que actualmente están disponibles son eritropoyetina alfa, eritropoyetina beta y darbepoyetina alfa. Se debe evitar las transfusiones sanguíneas debido a la acumulación de hierro secundaria a la misma.²⁵

¡SABÍAS QUÉ...

En etapas avanzadas de insuficiencia renal donde además de anemia existe una insuficiencia cardíaca conocida como síndrome cardio-renal-anémico.²⁶

Por perdida de hematíes

Hemólisis

El síndrome de anemia hemolítica involucra un grupo de patologías que tienen como manifestación común la destrucción y/o remoción de los glóbulos rojos de la circulación antes de que se cumpla su vida media de 120 días. Tiene amplia relación con procesos infecciosos, tóxicometabólicos y neoplásicos. Incluso, puede ser la primera manifestación de una enfermedad hereditaria.²⁷

Hemólisis intravascular

La destrucción del glóbulo rojo se debe a trauma mecánico secundario a daño endotelial (anemia meroangiopática) o destrucción directa (válvulas protésicas- marcha). Así mismo la fijación, activación del complemento en la superficie celular (anemia hemolítica autoinmune) y los agentes infecciosos (malaria, VIH, babeiosis) pueden causar daño directo a la estructura del glóbulo rojo, condicionando la degradación y destrucción del mismo.

Hemólisis extravascular

La destrucción y depuración de los eritrocitos con alteraciones en la membrana (esferocitosis, eliptocitosis hereditaria) o alteraciones intrínsecas del glóbulo rojo (hemoglobinopatía, deficiencia enzimática) es realizada por los macrófagos del bazo y del hígado. En el abordaje diagnóstico el dato de laboratorio más característico de hemólisis es la reticulocitosis. En otras palabras, una anemia hiperproliferativa normocítica normocrómica.²⁷

	A	B	AB	O
Antígenos presentes en los eritrocitos	Antígeno A	Antígeno B		
Anticuerpos presentes en el plasma	Anticuerpos Anti-B	Anticuerpos Anti-A	Sin anticuerpos	Anticuerpos Anti-A y Anti-B
Puede donar sangre a:	Tipo A Tipo AB	Tipo B Tipo AB	Tipo AB	A todos
Puede recibir sangre de:	Tipo A Tipo O	Tipo B Tipo O	De todos	Tipo O

Figura 11-5 Tipo de Sangre según el sistema ABO.

Los eritrocitos presentan antígenos de membrana heredados de manera autosómica dominante. Al momento que el sistema inmune diferencie lo propio de lo no propio, atacará a los eritrocitos con antígenos diferentes a los propios generando anticuerpos. Esto dictaminará que tipo de sangre podrá recibir o donar el individuo. De no obtener la sangre adecuada, el sistema inmune desencadena respuestas humorales y celulares que culminan en hemólisis.

Hemorragias

Cuando se pierde sangre, el cuerpo absorbe agua rápidamente de los tejidos hacia el torrente sanguíneo con el fin de mantener los vasos llenos. Como resultado, la sangre se diluye y el hematocrito (el porcentaje de glóbulos rojos en la cantidad total de sangre del organismo o volumen total de sangre) se reduce. Con el tiempo, una sobreproducción de glóbulos rojos por la médula ósea llega a corregir la anemia. Sin embargo, con el paso del tiempo, la hemorragia reduce la cantidad de hierro en el organismo, lo que impide que la médula ósea aumente la producción de nuevos glóbulos rojos para reemplazar los que se han perdido. La pérdida crónica de sangre (o de larga duración) es mucho más frecuente que la pérdida aguda de sangre y puede provenir de diferentes partes del cuerpo. A diferencia de las grandes cantidades de sangre perdida pasan fácilmente inadvertidas. Por ejemplo, una pequeña cantidad de sangre puede no ser visible en las heces. Este tipo de pérdida hemorrágica se conoce como sangre oculta frecuente en tubo digestivo y sistemas genitourinarios. Este tipo de anemia es tratada principalmente con transfusiones sanguíneas.

¡RECUERDA!

Siempre que se diagnostique anemia microcítica hipocrómica y la etiología no sea evidente se debe pensar en microhemorragias de tubo digestivo diagnosticadas a través de sangre oculta en heces, "Guayaco." Si esta se encuentra positiva, es mandatorio realizar una endoscopia y/o colonoscopia según los hallazgos de la historia clínica.

Por la estructura del eritrocito

Anemia drepanocítica

También conocida como anemia de células falciformes, es una hemoglobinopatía estructural de origen genético, caracterizada por la presencia de hemoglobina S, que, debido a la presión inmigratoria, es cada vez más frecuente en nuestro medio. La hemoglobina anormal es inestable, tiende a polimerizarse y ocluir la microcirculación, produciendo manifestaciones multisistémicas tanto agudas como crónicas, y aumenta la susceptibilidad a infecciones²⁷

La drepanocitosis es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural.

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el producto de la sustitución de un ácido glutámico por valina en la cadena de β globina.

¡SABÍAS QUÉ...

La mutación surgió en al menos cinco momentos diferentes (cuatro en África y uno en Asia) –los llamados haplotipos– hace unos 4.000 años y se mantuvo gracias a la especial protección que confiere frente a la malaria.²⁷

La Hb S se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación; eso altera su solubilidad distorsionando al hematíe, que se hace rígido, adoptando la forma de una hoz (falciformación), lo que impide su circulación por la red microvascular (vasooclusión) y favorece su destrucción (anemia hemolítica). Se caracteriza por favorecer la deshidratación celular, aumentando la adherencia del hematíe al endotelio y la viscosidad sanguínea. El daño endotelial activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia de la túnica íntima, contribuyendo a la vasooclusión. Además, debido al daño endotelial y a la isquemia originada se liberan mediadores inflamatorios que interaccionan con los leucocitos y los macrófagos, y que modulan toda la respuesta local y podrían explicar en parte la enorme variabilidad clínica en la expresión de la enfermedad. En el bazo, el exceso de hematíes dañados sobrepasa su capacidad de filtro, impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional) y posteriormente se produce una fibrosis progresiva (autoesplenectomía). Posee alta susceptibilidad a infecciones por virus capsulados.

¡RECUERDA!

La vasooclusión e isquemia tisular (productoras de disfunción orgánica aguda y crónica), la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones son los tres problemas que condicionan la clínica de la enfermedad.²⁷

Manifestaciones clínicas

La primera manifestación clínica de la enfermedad suele ser la llamada "dactilitis", que es una tumefac-

ción dolorosa de las manos y/o de los pies producida por vasooclusión de los huesos subyacentes. Otras manifestaciones clínicas de inicio pueden ser las infecciones invasoras por neumococo, el secuestro esplénico, la anemia descubierta en infecciones comunes o en el llamado síndrome torácico agudo. También incluye anemia, dolores recurrentes musculoesqueléticos o abdominales, crisis aplásicas, síndrome torácico agudo, esplenomegalia y colelitiasis.²⁷

Al realizar el estudio analítico, se encuentran datos de anemia hemolítica. El frotis suele presentar anomalías en la morfología del hematíe con presencia de células "densas" (pequeñas y deshidratadas) y drepanocitos o hematíes en hoz, en niños menores de 6 meses pueden no verse manifestaciones por los niveles altos de Hb F.

¡RECUERDA!

Una vez diagnosticado, no se debe olvidar el estudio de todos los miembros de la familia para un correcto consejo genético.²⁷

Esferocitosis hereditaria

Cualquier alteración cualcuantitativa de las proteínas de membrana se traduce en una menor capacidad de deformación del eritrocito y una relación superficie/volumen alterada. La esferocitosis hereditaria (ESH) es una anemia hemolítica de observación frecuente, en la cual la espectrina, ankirina, proteína 4.2, banda 3 patológicas llevan a la formación de hematíes de forma esférica, osmóticamente frágiles, que son selectivamente atrapados y destruidos en el bazo. Así, la morfología eritrocitaria puede variar según se produzca ganancia o pérdida de superficie o de volumen; las células que sufren una disminución de la relación superficie/volumen (por ejemplo, esferocitos, estomatocitos) tienen muy limitada capacidad para atravesar los sinusoides esplénicos y, por lo tanto, son rápidamente destruidas. Por el contrario, el aumento en la relación superficie/volumen (por ejemplo, dianocitos) es generalmente inocuo y asintomático.²⁸

¡RECUERDA!

Las dos principales funciones de la membrana eritrocitaria son el mantenimiento de la integridad estructural y el control de la permeabilidad catiónica.

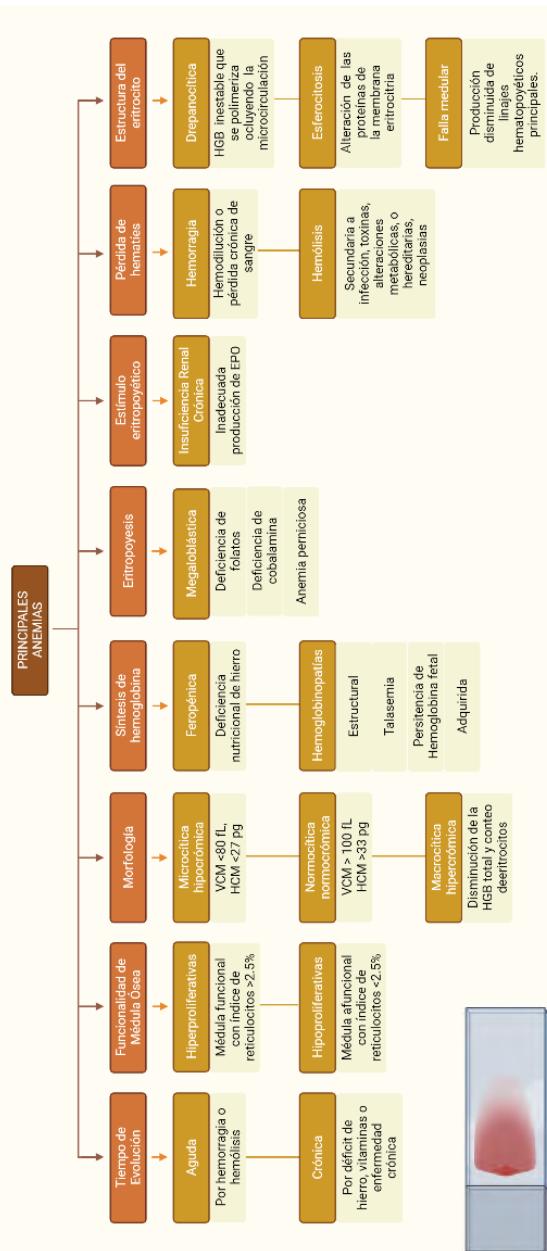


Figura 11-6 Diferentes tipos de anemias según patrón fisiopatológico, morfológico o endocrinológico alterado.

Mapa conceptual de los distintos tipos de anemias. Pueden estar correlacionadas entre ellas. El método "gold-standard" para diagnosticar anemias es el frotis de sangre periférica.

Fallo medular o anemia aplásica

Producción disminuida de uno o más de los linajes hematopoyéticos principales.

Fallo medular primario

La disminución de la hemopoyesis se debe a una enfermedad primaria de la médula ósea, en cuya etiopatogenia intervienen alteraciones genéticas de

las células madre hemopoyéticas y fenómenos de autoinmunidad.

Fallo medular adquirido

Consecuencia de fenómenos inmunes o de otros componentes que intervienen en la hemopoyésis. Es un síndrome caracterizado por pancitopenia periférica y médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica.³⁰

Es recomendable un enfoque multidisciplinario para la atención de estos pacientes. Si la causa es secundaria a un fármaco este se debe eliminar. Las opciones terapéuticas disponibles son: trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) de donante relacionado histoidéntico: tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años. Tratamiento inmunosupresor (IS): en pacientes sin indicación de TCPH o que no cuenten con donante histoidéntico relacionado.

¡SABÍAS QUÉ...

La pseudoanemia dilucional se produce al existir un aumento de volumen plasmático sin el consecuente aumento de la hemoglobina o hematíes. Al valorar hemoglobina en ese estado se encuentra baja en relación al volumen sanguíneo total. Se presenta en situaciones en las que existe un aumento del volumen plasmático (embarazo, ICC, hipoalbuminemia, esplenomegalia o hiperesplenismo, ortostatismo). El ejercicio intenso también conlleva a un aumento del 25% del volumen intravascular, por eso también es conocida como anemia del deportista.^{29,30}

TABLA 10-5 PRINCIPALES FÁRMACOS QUE CAUSAN AAA

FAMILIA	FÁRMACOS
Antiinflamatorios	Penicilamina
	Fenilbutazona
	Indometacina
	Diclofenac
	Naproxeno
	Piroxicam
	Sulfasalazina
Anticonvulsivantes	Fenitoína
	Carbamacepina
	Carbimazol
Antitiroideos	Tiuracilo
Antidepresivos	Fenotiazinas
	Clorpropamida
Antidiabéticos	Tolbutamida
Antimaláricos	Mebendazol
	Tiazidas
Otros	Alopurinol

SÍNDROME CONSTITUCIONAL

Bajo el término de síndrome constitucional se engloba la manifestación de astenia, anorexia y pérdida involuntaria de peso (igual o mayor al 5% del peso corporal total en menos de seis meses). Por separado o juntas, estas manifestaciones acompañan a muchas enfermedades cuyo diagnóstico se formula por otros síntomas y signos específicos. Sin embargo, en ocasiones, son el motivo principal de consulta, sin que el paciente refiera otros datos orientadores. Ello obliga a indagar de forma rigurosa las posibles causas del trastorno. Por lo general coexisten las tres manifestaciones (astenia, anorexia y pérdida de peso), pero a veces solo existe una o dos. Las causas del síndrome constitucional son variadas, pero en una primera aproximación pueden dividirse en tres grandes grupos: psiquiátricas, neoplásicas y orgánicas no neoplásicas.

TABLA 10-5 PRINCIPALES FÁRMACOS QUE CAUSAN AAA

FAMILIA	FÁRMACOS
Antibióticos	Cloranfenicol
	Sulfonamidas
	Cotrimoxazol
	Linezolid

TABLA 10-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN ANEMIA APLÁSICA

SERIE ALTERADA	ANEMIA APLÁSICA		
	LEVE	MODERADA	SEVERA
Eritroide	Hb <10 gr/dL	Reticulocitos <20 x10 ⁹ /L	Reticulocitos <20 x10 ⁹ /L
Neutrofilia	1,5-0,5 x10 ⁹ /L	0,5-0,2 x10 ⁹ /L	< 0,2 x10 ⁹ /L
Plaquetaria	50-20 x10 ⁹ /L	< 20 x10 ⁹ /L	< 20 x10 ⁹ /L
Celularidad medular	Disminuida	<25%	<25%

TABLA 10-7 CRITERIOS DE ANEMIA SEGÚN VALORES DE HGB DE ACUERDO A LA EDAD Y SEXO

POBLACIÓN	HGB NOR- MAL	ANEMIA		
		LEVE	MODERADA	SEVERA
Niños de 6-59 meses	≥ 11	10-10.9	7-9.9	<7
Niños de 5-11 años				
Niños de 12-14 años	≥ 12	11-11.9	8-10.9	<8
Mujeres +15 años	≥ 12	11-11.9	8-10.9	<8
Mujeres embarazadas	≥ 11	10-10.9	7-9.9	<7
Hombres de +15 años	≥ 13	10-12.9	8-10.9	<8

TABLA 10-8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DE LA ANEMIA

ANEMIA MODERADA
Síntomas Generales
Palidez de piel y mucosas
Decaimiento
Anorexia
Manifestaciones circulatorias
Taquicardia
Hipotensión arterial
Manifestaciones neuromusculares
Sensación de mareo y vértigo
Cansancio precoz
ANEMIA GRAVE
Cefalea
Visión borrosa
Falta de concentración
Disnea
Hipersensibilidad al frío
Pica
Coloniquia
Fatiga y mialgias

¿SABÍAS QUÉ...

Un signo característico del síndrome constitucional es la presencia de anemia que explica algunos de sus síntomas y por lo general se encuentra dentro de las causas etiológicas. Dada la variedad de causas de naturaleza diversa, el tratamiento del síndrome constitucional depende básicamente de su etiología.³¹

EXPLORACIÓN FÍSICA EN ANEMIAS

Se debe evaluar el grado de palidez, la presencia de ictericia que podría orientar a procesos hemolíticos, las petequias se atribuyen a procesos medulares con alteración de la plaquetas, la revisión de la uñas arroja datos importantes en anemia ferropénica así como una lengua despapilada, dolorosa y roja es característica de anemia megaloblástica por deficiencia de B12 (Glositis de Hunter). La esplenomegalia hace pensar en procesos linfoproliferativos. El dolor a percusión del esternón se conoce como signo de Craven y manifiesta el estado de sensibilidad e excesivo trabajo medular.³²

HEMOGRAMA

Número de hematíes (por unidad de volumen)

No es fiable para el diagnóstico de anemia. En general se observa disminuido en caso de anemia y elevado en algunas talasemias o en la policitemia.

Concentración de Hemoglobina (HGB) en gramos/decilitro

Es el parámetro que mejor define la anemia. Puede calcularse multiplicando el número de hematíes (normocíticos, normocrómicos) \times 3. Debe tenerse en cuenta el volumen plasmático (puede existir hemodilución o hemoconcentración).

Hematocrito (Hto, %)

Es el volumen que ocupan los hematíes respecto al total de sangre. Puede calcularse multiplicando la [Hb] \times 3. La interpretación de sus variaciones es similar a la Hb.

Volumen corpuscular medio (VCM, fL)

Representa la media del volumen de los hematíes. Equivale al Hto [%] \times 1000/eritrocitos [$\times 10^9$ /l].

Hemoglobina corpuscular media (HCM, pg).

Informa del contenido medio de Hb de cada hematíe. Es la Hb [g/dl]/eritrocitos [$\times 10^12$ /l]. Puede estar disminuido (hipocromía) o aumentado (hipercromía) y en general se correlaciona con el VCM (está disminuido en las anemias microcíticas y elevado en las macrocíticas).

Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM, g/dl)

Es la Hb [g/l]/Hto [%]. Se encuentra elevado cuando hay deshidratación eritrocitaria, como en la esferocitosis hereditaria o la drepanocitosis. Puede estar disminuida en la anemia ferropénica.

Recuento de reticulocitos (valores absolutos, %)

Su valor está referido a una concentración normal de eritrocitos y no tiene en cuenta la salida prematura de reticulocitos desde la médula ósea, como sucede en la anemia debido al estímulo eritropoyético compensador. Disminuye el periodo de maduración intramedular y se alarga en sangre periférica (por ello, debe "corregirse" esta desviación para evitar una falsa imagen de aumento de la capacidad regenerativa de la médula ósea).³⁴

PARTICULARIDADES DIAGNÓSTICAS

Para hacer el diagnóstico de anemia se debe clasificar en hipoproliferativa o hiperproliferativa según el recuento de reticulocitos. Luego, clasificar de acuerdo a la morfología eritrocitaria basándose en parámetros del volumen eritrocitario y la hemoglobina corpuscular media. El siguiente paso en el diagnóstico es la realización de pruebas especiales que dependerán de la sospecha diagnóstica. Entre ellas, el frotis de sangre periférica.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea consiste en la extracción de una muestra de médula ósea para su estudio histológico. Es una prueba asequible, sencilla y con pocas complicaciones técnicas para el personal experimentado. Sin embargo, esta solo se indica si con los demás exámenes complementarios no hemos llegado a un diagnóstico específico de la anemia. Es principalmente indicado en el síndrome de anemia aplásica y en procesos linfoproliferativos. También sirve como herramienta diagnóstica complementaria a otras patologías que involucran la médula ósea.³⁵

Ideas Clave

- Las anemias es un síndrome clínico complejo que enmascara detrás de sí una patología subyacente que debe ser tratada con el fin de evitar la reaparición de anemia.
- A pesar de todos los avances tecnológicos, sociales y científicos sigue siendo de alta prevalencia y morbilidad en países subdesarrollados.
- Las etiologías más frecuentes se ven asociadas principalmente a deficiencias nutricionales, recibiendo especial mención la deficiencia de hierro y vitaminas B9 y B12.
- Fundamentalmente, el diagnóstico de las anemias es meramente clínico. Sin embargo el hemograma juega un papel primordial para su clasificación, siendo este un examen laboratorial de rutina.
- El hemograma es una prueba laboratorial relativamente rápida y fácil de interpretar. No obstante, el mejor método para diagnosticar una anemia y su clasificación específica requiere de estudios complementarios como un frotis de sangre periférica, y, en ocasiones, hasta biopsia de médula ósea.
- Las anemias no deben ser consideradas como un diagnóstico clínico, más bien, deben hacer sospechar al clínico que esta es secundaria a otro proceso fisiopatológico, el cual se debe investigar y diagnosticar precozmente para evitar las secuelas a largo plazo.
- La clasificación del síndrome anémico incluye distintas variables a considerar. Entre ellas: el tiempo de evolución, síntesis de hemoglobina, eritropoyesis, funcionalidad de la célula, morfología, concentración de hemoglobina, estímulo eritropoyético, pérdida de hematíes, y estructura del eritrocito.
- El principal factor determinante para valorar un síndrome anémico a través de un hemograma es la concentración de hemoglobina según los parámetros dictaminados por la Organización Mundial de la Salud.
- Las manifestaciones clínicas de un individuo con anemia pueden variar en un amplio espectro de signos y síntomas asociados. En su gran mayoría pueden englobarse, pero no limitarse a, ser parte del síndrome constitucional.
- El síndrome constitucional está compuesto por astenia, fatiga, pérdida de peso involuntaria mayor al 5% en menos de 6 meses, e hiporexia o anorexia.
- El síndrome anémico también se puede acompañar de palidez generalizada, debilidad, ciononiquia, pica, cefalea, visión borrosa.
- El tratamiento de cada anemia depende de la causa relacionada; ya sea contrarrestar las deficiencias nutricionales u hormonales.

Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos principales involucrados en la patogenia de la anemia?
2. ¿Cuál es la clasificación de las anemias?
3. ¿Cuáles son los tipos de anemia según tiempo de evolución?
4. ¿Cuáles son los tipos de anemia según la funcionalidad de la médula ósea?
5. ¿Cuáles son los tipos de anemia según la morfología del eritrocito?
6. ¿Cuáles son los tipos de anemia según las alteraciones en la síntesis de hemoglobina?
7. ¿Cuáles son los tipos de anemia según las alteraciones en la eritropoyesis?
8. ¿Cuáles son las principales etiologías de anemia megaloblástica según la deficiencia vitamínica asociada?
9. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas de elección para anemia megaloblástica?
10. ¿Cuáles son los tipos de anemia según el estímulo eritropoyético?
11. ¿Cuáles son los tipos de anemia según el tipo de pérdida de hematíes?
12. ¿Cómo se clasifican los tipos sanguíneos según el sistema ABO?
13. ¿Qué combinaciones de transfusión según tipos de sangre pueden ocasionar hemólisis?
14. ¿Cuáles son los tipos de anemia según la estructura del eritrocito?
15. ¿Qué familias farmacológicas pueden ocasionar anemia aplásica?
16. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos en anemia aplásica?

17. ¿Cuáles son los criterios de anemia según valores de hemoglobina de acuerdo a la edad y sexo de la población?
18. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas frecuentes en pacientes con anemia moderada o grave por deficiencia de hierro?
19. ¿Qué valores del hemograma ayudan a determinar particularidades diagnósticas en el síndrome anémico?
20. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos considerados como gold standard en el síndrome anémico?
21. ¿Cuándo debe considerarse la realización de biopsia de médula ósea?

Casos Clínicos

CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino de 29 años de edad se presenta a la emergencia de medicina interna con historia de astenia, hiporexia y pérdida de peso involuntaria (aproximadamente 10 kg en los últimos 6 meses. Peso anterior 72 kg. Peso actual 61.3 kg). Antecedentes personales no patológicos: malos hábitos dietéticos, alimentación no balanceada. Antecedentes personales patológicos de importancia: alcoholismo crónico, 7-10 cervezas diarias por los últimos 7 años. Antecedente familiar de cáncer de colon, padre. Actualmente estable, pálido y somnoliento. SV: FC 93, FR 17, T 37°C, PA 100/70 mm Hg, Sat O₂ 96%. Evidente palidez generalizada destacada en palmas de las manos y plantas de los pies. Decaimiento del estado general, mucosa oral hidratada pero pálida, R1 y R2 de buen tono, ritmo e intensidad, pulmones con ventilación simétrica. RHA +, abdomen blando, depresible, no doloroso. Disminución de la fuerza muscular en ausencia de alteraciones en la sensibilidad superficial y profunda.

1. ¿Posee el paciente criterios para comenzar una marcha diagnóstica con síndrome constitucional como punto de partida?

2. ¿Cómo categorizaría al paciente si recibe los resultados de un hemograma realizado hace 20 minutos que refiere: HGB 8, VCM 110, GR 3.0, PLT 259, WBC 8.2?

3. ¿Qué factores de riesgo están presentes en el caso?

4. ¿Qué pruebas laboratoriales utilizaría para terminar de fundamentar su diagnóstico etiológico y enfoque terapéutico?

5. ¿Qué abordaje terapéutico sería de elección para este paciente?

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 46 años de edad con antecedente de úlcera péptica duodenal diagnosticada hace un año, tratada con inhibidores de la bomba de protones asiste hoy a cita control en la consulta externa del servicio de gastroenterología para realizar endoscopia control. Refiere decaimiento del estado general de 2 meses de evolución, y que algunos familiares le han comentado que “la ven pálida,” niega pérdida de peso involuntaria, hiporexia. FUM hace 10 días. Actualmente así SV: FC 92, FR 18, PA 100/70, T 37°C. Llenado capilar de 3 segundos. Auscultación pulmonar, cardíaca y abdominal sin alteraciones.

1. ¿Cuál sería su principal sospecha clínica y qué examen laboratorial enviaría STAT?

2. ¿Cómo categorizaría al paciente si recibe los resultados de un hemograma realizado hace 20 minutos que refiere: HGB 7, VCM 70, GR 3.0, PLT 289, WBC 9.2?

3. ¿Qué complicación de la úlcera péptica presenta el paciente que sería detectable a la endoscopia?

4. ¿Explique el proceso fisiopatológico por el cual el paciente progresó a esta complicación y la subsecuente anemia?

5. ¿Qué abordaje terapéutico indicaría al paciente?

ACTIVIDAD GENERAL

Elabore un cuadro comparativo de como se encontrarían los siguientes valores laboratoriales en un paciente normal, con anemia microcítica hipocrómica, anemia normocítica normocrómica y anemia megalobástica.

	NORMAL	ANEMIA		
		MICROCÍTICA	NORMOCÍTICA	MEGALOBLÁSTICA
Conteo de glóbulos rojos				
Volumen corpuscular medio				
Hemoglobina				
Hematocrito				
Ferritina				
Ácido fólico				
Cobalamina				

REFERENCIAS

- Herrador Sánchez, J.A. Origen etimológico de términos relacionados con la actividad física y la medicina del deporte. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte*. Universidad Autónoma de Madrid Madrid, España. vol. 8, núm. 29, 2008, pp. 41-61.
- Sheila Grossman. Trastornos del Sistema Hematopoyético. *Fisiopatología de Porth, Alteraciones de la Salud. Conceptos básicos*. 9na Ed. Barcelona (España), Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. 2014. P. 1182-1315
- Rodríguez G, Basabe Tuero B, Jiménez Acosta S, Mercader Camejo O. *LA ANEMIA Aspectos nutricionales. Conceptos actualizados para su prevención y control*. Sld.cu. 2007
- José Carlos Jaime Pérez. *Hematopoyesis. Hematología. La sangre y sus enfermedades*. 3ra ed. México, D.F. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. 2011. P. 1-4.
- Peña A, Martínez S. *Epidemiología y Etiología de las Anemias en Niños Menores de 12 años evaluados en la Consulta Externa de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Escuela*. Bvs.hn. Diciembre 2007.
- Guyton A, Hall J. *Eritrocitos, Anemia y Policitemia*. En: Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 12 edición. España. Elsevier. 2011. P.413-432
- Reiriz Palacios J. *SISTEMA INMUNE Y LA SANGRE*. Colegio oficial INFEMERES Barcelona.
- Peñuela OA. *Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador*. Bioline.org. Septiembre 2005.
- Guyton A, Hall J. *Principios Básicos del Intercambio Gaseoso; Difusión de Oxígeno y Dióxido de Carbono a través de la Membrana Respiratoria*. En: Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 12 ed. España. 2011. P.495-504
- Solís Jiménez J, Montes Lluch M. *ANEMIAS. Manual de hematología anemias clasificación*.
- Organización Mundial de la Salud. *Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).
- Martínez Vázquez MA, Murguía Martínez P. *Anemias*. Anmm.org. *Gac Méd Méx* Vo1.134 No. 4.
- Hernández Merino A. *Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico*. *Pediatr Integral* 2012; XVI(5): 357-365.
- Adamson JW, Longo DL. *Anemia y Policitemia. Principios de medicina interna Tomo I*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. 2015. 19 ed. p 392-399.
- Muñoz Gómez M, Campos Garríquez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. *Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas*. NEFROLOGÍA. Vol. XXV. Número 1. 2005.
- De la Prieta R, Alonso JJ, Cánovas A, Madrazo S, Ugalde Y, et al. *Anemias Ferropénicas (II)*. *Gaceta Medica De Bilbao* – Vol. 99 – N.º 2 – Abr.-Jun. 2002.
- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición. *Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento*. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):406-406-408.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. *Velásquez farmacología básica y clínica*. Editorial médica panamericana S.A. Madrid, 2009. 18 ed. p 745-761.
- Edward J. Benz Jr. *Hemoglobinopatías. Principios de medicina interna Tomo II*. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.
- Brito A, Hertram E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Lindsay H, et al. *Folatos y vitamina B12 en la salud humana*. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1464-1464-1475.
- National institute of health. *Datos sobre el folato*. 7 de diciembre de 2018. <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Folate-DatosEnEspanol.pdf>. Consultado el domingo 17/05/2020.PDF.

22. De Paz R, Canales MA, Hernández Navarro F. Anemia megaloblástica. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. *Med Clin (Barc)*.2006; 127(5): 185-8. Consultado el domingo 17/05/2020.PDF.
23. De Paz R. y F. Hernández-Navarro. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. *Nutr. Hosp.* vol.20 no.6 Madrid nov./dic. 2005.
24. Amador-Medina L.F. , Anemia en enfermedad renal crónica., *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(6):660-5.
25. Dr. Acle S., Dra. Ormaechea G., Dr. Álvarez P. Síndrome cardio-renal-anemia en la insuficiencia cardíaca sistólica, *Arch. Med Int* vol 36 no. 3 Montevideo nov. 2014.
26. Á. Cervera Brava, E. Cela de Julián, Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007; 9: 649-68.
27. Donato H., Cris R.L., Rapettia M., García E., y Attie M. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. Historia, demografía,etiopatogenia y diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113 (1):69 69-80.
28. Margarita, A. La anemia (y pseudoanemia) en el deportista: tipos, características y prevención.
29. Suárez Ortega S., Puente Fernández A., Santana Baez S. , Godoy Díaz D. , Serrano Fuentes M., Sanz Peláez O. Síndrome constitucional: entidad clínica o cajón de sastre. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(5):532 5 .
30. Hernandez Reyes L.H. , Fundora Sarraff T.A., Andrade Ruiseco, M. El conteo automático de reticulocitos: una herramienta de uso diagnóstico, clínico e investigativo. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2015;31(4):362-371.

Génesis Saraí Henríquez Pérez, Kristopher Joshuá Varela Barrientos, María José Flores Romero, Samantha Cristina Salomón Dominguez, Josué David Vasquez Tercero, Brescia Naomi Rivera Figueroa, Yissel Azucena Rodríguez Ramírez, Mónica Gisella Castro Banegas, Jean Kenneth García Canales, Luis Fernando Mejía Castro, Eglá Maritza Herrera Ramos

Resumen

Cuando las bacterias logran sobrepasar nuestras barreras fisiológicas, y se han adaptado al medio interno, pueden obtener la capacidad de reproducirse dentro del humano. El humano, por otra parte, no es un hospedero fácil. Esto se debe a que el sistema inmune tratará de atacar y destruir todo aquello que sea identificado como extraño. Es esta reacción la que desencadenará cambios inflamatorios que conllevarán al paciente a manifestar SRIS. Si el sistema inmune es incapaz de erradicar el estímulo infeccioso, la respuesta inflamatoria progresará a choque séptico. Uno de los mecanismos de combate, relativamente reciente de haber sido descubierto, contra las infecciones bacterianas es el aporte farmacológico de los antibióticos. La clasificación de bacterias es en base a la coloración que reciben de la tinción Gram, en contraste, la clasificación de familias de antibióticos es hecha en base a los mecanismos de acción. Las reacciones adversas son similares entre familias.

Palabras clave:

Sepsis; Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; Infectología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Categorizar las diferencias básicas entre las células eucariotas y las bacterias, así como la desemejanza entre bacterias gran positivas y gran negativas.
- Contrastar las variaciones entre las definiciones de infección, bacteremia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y choque séptico.
- Interpretar hallazgos del hemograma y demás herramientas diagnósticas.
- Contrastar los diversos mecanismos de acción y reacciones adversas de las principales familias de antibióticos.

CÓMO CITAR

Henríquez Pérez, G. S., Varela Barrientos, K. J., Flores Romero, M. F., Salomón Dominguez, S. C., Vasquez Tercero, J. D., Rivera Figueroa, B. N., Rodríguez Ramírez, Y. A., Castro Banegas, M. G., García Canales, J. K., Mejía Castro, L. F., Herrera Ramos, E. M. (2024). SRIS, Sepsis y Antibióticos. En L. J. Ramírez Osorio, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Soto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 270-290). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religionpress.195.c305>

INTRODUCCIÓN

El organismo posee un sistema de defensa complejo que determina entre lo propio y lo no propio. Logrando de esta manera, atacar todo aquello que no sea propio ya que es considerado como una amenaza. Las bacterias son organismos procariotas que pueden llegar a sobrepasar las barreras fisiológicas para desarrollar infección al entrar en contacto con el sistema inmune.

Si bien es cierto, la finalidad de la respuesta del sistema de defensa es proteger al organismo; en ocasiones, esta respuesta puede ser desproporcionada a lo que el mismo organismo puede tolerar. Aumentando así, el riesgo de morbilidad.

Los antibióticos fueron descubiertos recientemente en comparación a muchos otros fármacos, y han sido de gran apoyo para combatir las infecciones por bacterias. Sin embargo, el uso indiscriminado de antibióticos podría ocasionar organismos procariotas resistentes a los antibióticos y por ende, una amenaza a la salud pública.

BACTERIAS

Las bacterias son organismos procariotas. Esto significa seres unicelulares, carentes de membrana nuclear cuya reproducción es asexual. Poseen su información genética en un único cromosoma cuya morfología es circular. Metabolismo y Clasificación será discutido más adelante.

Estructura celular

Pared

Es una estructura fundamental extensa integrada por peptidoglucanos, forma una cubierta rígida que se encuentra separada de la membrana plasmática por el espacio periplásmico y brinda rigidez y resistencia osmótica.

¡RECUERDA!

La pared celular permite clasificar a las bacterias en Gram (+) y Gram (-) mostrando particularidades al momento de la tinción, siendo las Gram (+) teñidas de morado y las Gram (-) teñidas de rosado.¹⁵

Membrana citoplasmática

No posee colesterol y adopta una estructura de doble capa de fosfolípidos. En la superficie externa se

localizan las PBP's (proteínas fijadoras de penicilina) que intervienen en la síntesis del peptidoglucano de la pared celular. En ella se realiza la fosforilación oxidativa que provee energía al resto de la célula.

Citoplasma

Es un sistema coloidal formado mayormente por agua. Contiene el resto de organelos celulares.

Ribosomas

Son estructuras fundamentales en la síntesis de proteínas. Poseen una subunidad 50s, y una 30s. El coeficiente de sedimentación es 70s.

Núcleo

Se trata del genoma celular, que equivale al cromosoma bacteriano, no limitado por una membrana nuclear. Existe ADN extracromosómico o plásmidos que son códigos genéticos transferidos por diversos mecanismos entre bacterias.

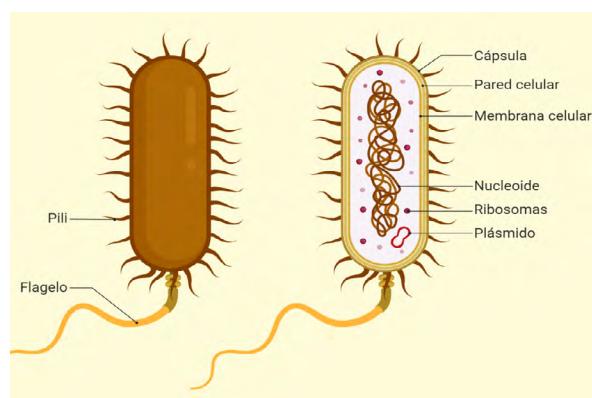


Figura 12-1 Estructura celular básica de una bacteria.

Ordenados de externo a interno son: cápsula, pared celular, membrana celular. Dentro del citoplasma se encuentra el nucleoide, ribosomas y plásmidos. Algunas bacterias poseen pílios o flagelos.

Elementos celulares facultativos

Cápsula

Constituida por polímeros orgánicos sintetizados por la propia bacteria y depositados fuera de la pared. Su principal función incluye la protección frente a la fagocitosis que facilita la reproducción bacteriana.

Flagelos

Son los responsables de la movilidad, formados por un filamento de flagelina.

Esporo

Presente en algunas especies, puede permanecer de forma libre o dentro de la bacteria.

Constituye una forma de resistencia bacteriana ante determinado estrés para el microorganismo. Se compone de una parte central y una parte externa.

Clasificación según la tinción Gram

Gram positivos

El componente fundamental y más abundante es el peptidoglucano.¹⁵

Gram negativos

La proporción de peptidoglucano es mucho menor; la pared es más compleja en composición y estructura. Se separan tres zonas diferenciadas:

Capa externa

Constituida por un lipopolisacárido, que se divide en oligosacárido externo (antígeno O), una parte central o core y una parte interna lipídica (lípido A) o endotoxina. Los fosfolípidos se unen a la parte hidrófoba del lipopolisacárido (lípido A) formando en conjunto una membrana externa donde se insertan proteínas (porinas).

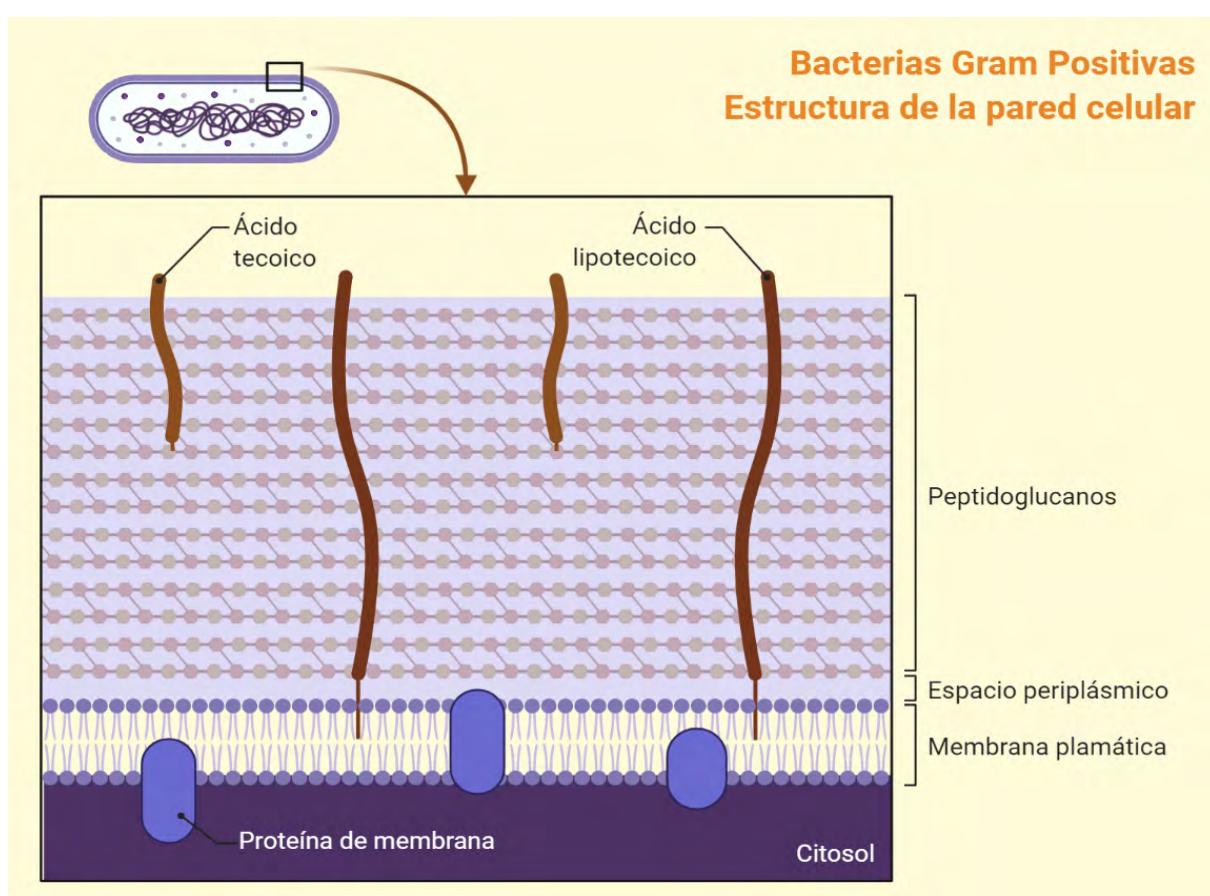


Figura 12-2 Organización de la pared celular de las bacterias gram positivas.

Las bacterias gram positivas se caracterizan por poseer una pared celular más gruesa que las bacterias gram negativas. Además, contiene ácido tecoico y lipoteicoico.

¿SABÍAS QUÉ...

Las proteínas de membrana externa se sintetizan en los ribosomas y se piensa que se transfieren al exterior por unas zonas de adhesión entre membrana citoplasmática y membrana externa denominadas "uniones Bayer."

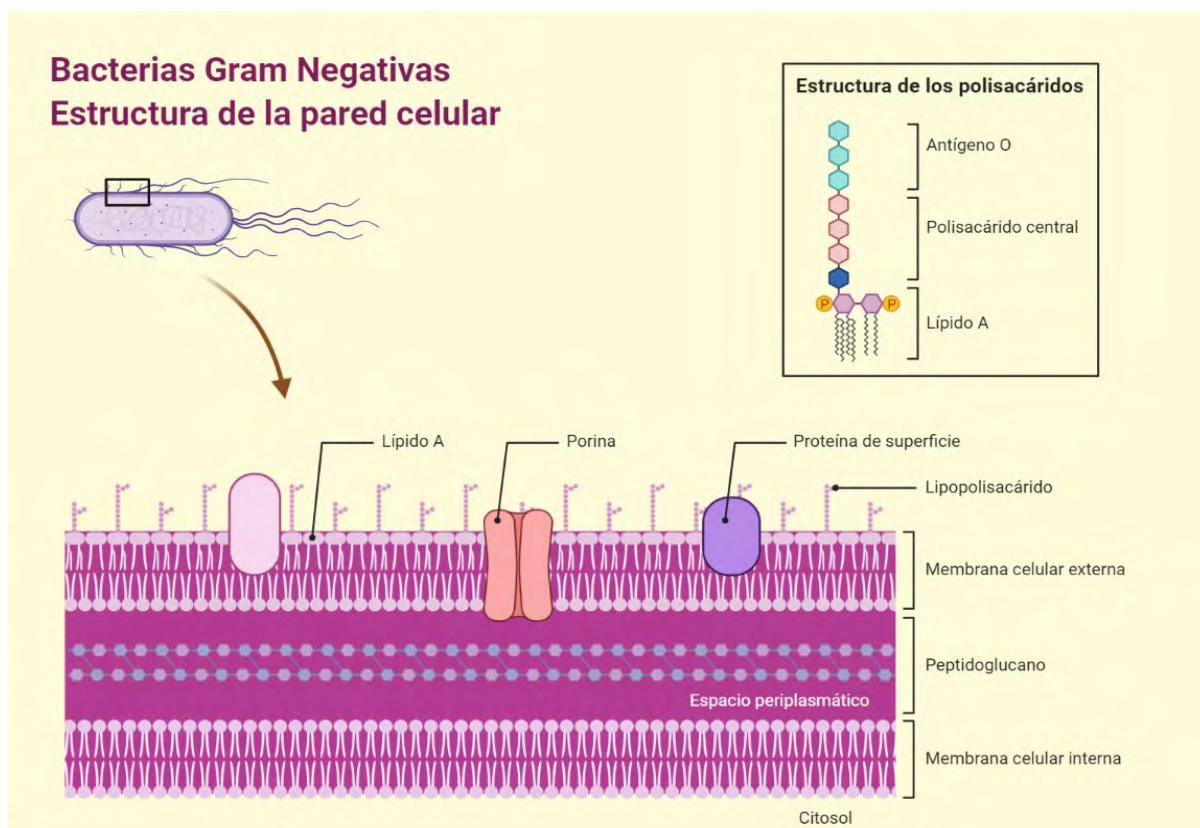


Figura 12-3 Organización de la pared celular de las bacterias gram negativas.

Las bacterias gram negativas se caracterizan por poseer una pared celular delgada, en medio de dos membranas celulares, una interna y una externa. Esta última posee Lipido A, seguido por lipopolisacáridos.

¿SABÍAS QUÉ...

En el choque séptico más del 40 % de los casos cursan con hemocultivos negativos.²

Capa intermedia

Compuesta por la lipoproteína, que se inserta por su parte lipídica a los fosfolípidos de la capa externa y en su parte peptídica con el peptidoglucano.

Capa profunda

Está constituida por el peptidoglucano.¹⁵

Ácido-alcohol resistente

Comprenden las micobacterias y algunas especies de Nocardia. La propiedad de no decolorar ante el ácido-alcohol reside en los ácidos micólicos, ácidos grasos no saturados que se pueden presentar esterificados con el polisacárido superficial formando el "cordfactor" (glucolípidos).¹⁵

Respiración y Metabolismo

Bacterias aerobias

Sólo se multiplican en presencia de O₂

Bacterias anaerobias

Sólo crecen en ausencia de O₂. Suelen estar presentes en abscesos y en infecciones del tracto genitourinario, colon y cavidad oral.

Bacterias aerobias y anaerobias facultativas

Crecen bien en ambos medios.

Bacterias microaerófilas

Sólo crecen a bajas tensiones de O₂.¹⁵

DEFINICIONES

Infección

Entrada, desarrollo y multiplicación de un agente infeccioso en el cuerpo de una persona o animal.^{1,2}

Bacteriemia

Presencia de bacterias en sangre demostrada por hemocultivos positivos. Los términos viremia, fungemia o parasitemia son equivalentes.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Respuesta sistémica del huésped mediada por el sistema inmunológico a diversas etiologías de agresores.²

¡RECUERDA!

SRIS se define por la presencia de al menos dos de las siguientes características: temperatura mayor de 38.3 °C o menor de 36 °C, frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto, taquipnea mayor de 20 o PaCO₂ menor 32 mmHg, leucocitos mayor de 12,000/mm³ o menor de 4,000/mm³ o más del 10% inmaduros en banda.

Sepsis o septicemia

Disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta inflamatoria sistémica desregulada del hospedador a una infección.^{3,4}

Sepsis severa o grave

Es la sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Las anomalías de la perfusión pueden inducir acidosis láctica, oliguria y alteraciones agudas de la función mental.²

Choque séptico

El choque séptico se define como un subconjunto de sepsis en el que las anomalías subyacentes del metabolismo circulatorio y celular son suficientemente profundas para aumentar sustancialmente la mortalidad.³

Disfunción orgánica múltiple

Este síndrome se define por el desarrollo de una progresiva, pero potencialmente reversible disfunción fisiológica de dos o más órganos o sistemas.²

ETIOLOGÍA

La primera causa actualmente identificada son las bacterias Gram positivas, los microorganismos grampositivos aislados más frecuentemente son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, mientras que especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* son los aislados gram negativos más comunes.^{4,5}

¡RECUERDA!

La neumonía representa alrededor de la mitad de los casos de septicemia; las siguientes son las infecciones intraabdominales, genitourinarias e infecciones primarias del torrente sanguíneo.^{4,5}

Factores de riesgo

Los factores para un mayor riesgo de infección identificados con más frecuencia son las enfermedades crónicas, como VIH-SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer; así como la administración de agentes inmunosupresores.

Entre los factores asociados con mal pronóstico están la alta carga infecciosa, los distintos factores de virulencia propios de cada microorganismo y la resistencia a los antibióticos.

En tanto a los factores de riesgo no modificables de sepsis grave o choque séptico, la población más susceptible de sufrir estas complicaciones infecciosas es la que se encuentra en los extremos de la vida, los varones y las personas de raza negra.^{4,5}

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo, se calcula que la prevalencia de sepsis grave es de más de 19 millones de casos por año; sin embargo, es muy probable que esta cifra se encuentre por debajo de la cantidad real. La mortalidad estimada en los pacientes con sepsis es de 30%. Ésta se incrementa en adultos mayores hasta 40% y en pacientes con choque séptico alcanza 50%.^{4,5}

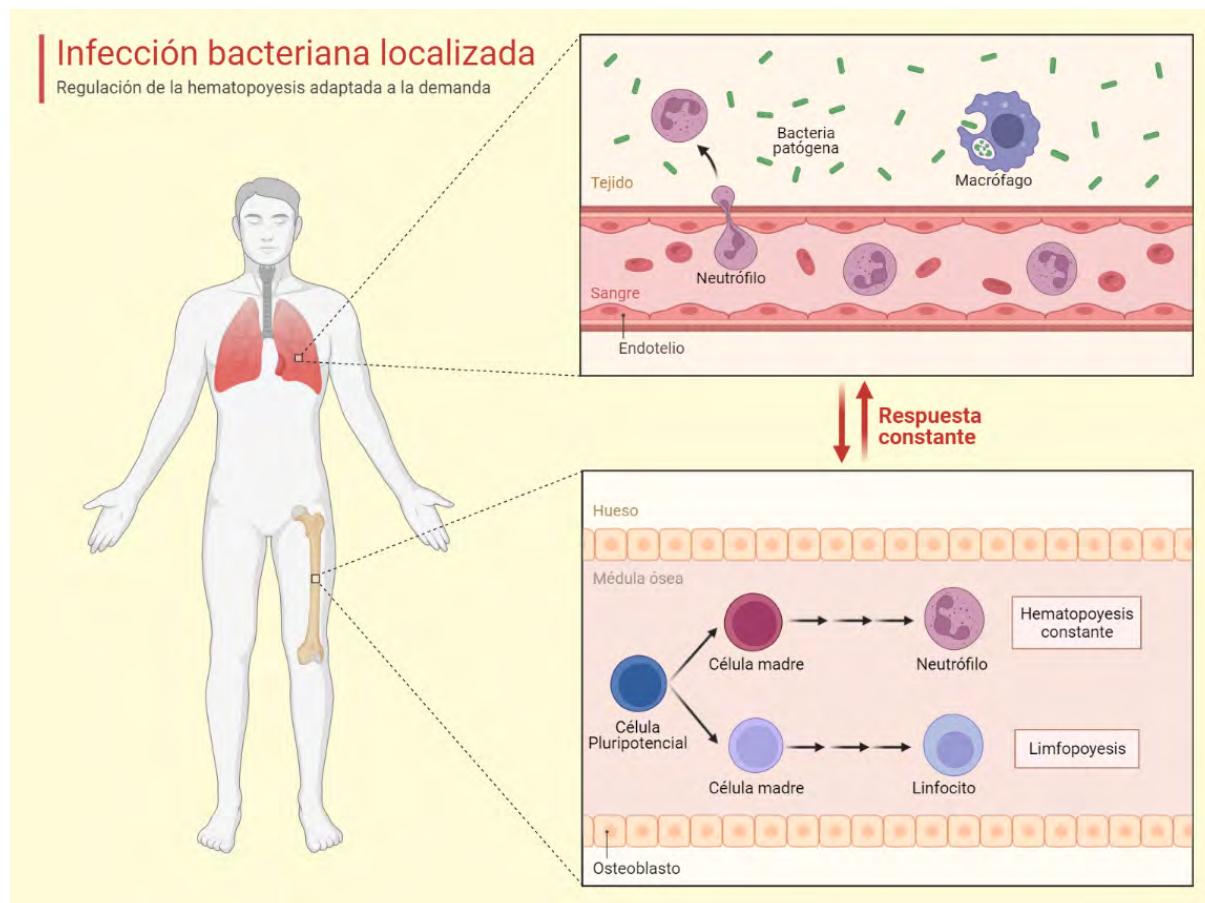


Figura 12-4 Infección bacteriana localizada.

La respuesta se inicia con la activación del sistema inmunitario innato y la liberación de diversos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.

¡RECUERDA!

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleucina 1, se relacionan con adhesión leucocitaria, inflamación local, activación de neutrófilos, generación de fiebre, taquicardia, acidosis láctica, alteraciones de la ventilación-perfusión y otros signos de sepsis.⁷

diadores que incrementan la permeabilidad vascular, que lleva a edema subcutáneo, de cavidades corporales y tercer espacio. Además, las células endoteliales lesionadas liberan óxido nítrico, un potente vasodilatador que actúa como mediador clave del choque séptico, ocasionando colapso vasomotor.

De igual manera, el estrés oxidativo lleva a daño mitocondrial, y a la baja utilización de oxígeno, con la consecuente disminución del metabolismo aerobio, desviando la curva hacia el metabolismo anaerobio, que tiene como productos hidrogeniones y lactato. Sin embargo, en ocasiones el metabolismo anaerobio no es suficiente para sustentar las necesidades energéticas (insuficiencia bioenergética) y se liberan especies reactivas de oxígeno que llevan a apoptosis y como vía final, falla orgánica. Al momento de llegar a la disfunción orgánica, la oxigenación tisular disminuida por hipotensión, alteraciones estructurales de eritrocitos y de coagulación tiene un papel crucial en su desarrollo.⁴

FISIOPATOLOGÍA

La inflamación que inicia con la activación de receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores tipo Toll (TLR). Estos receptores reconocen estructuras como la subunidad A del lipopolisacárido (LPS o endotoxina).⁴

Aunque los neutrófilos activados eliminan microorganismos, también dañan el endotelio al liberar me-

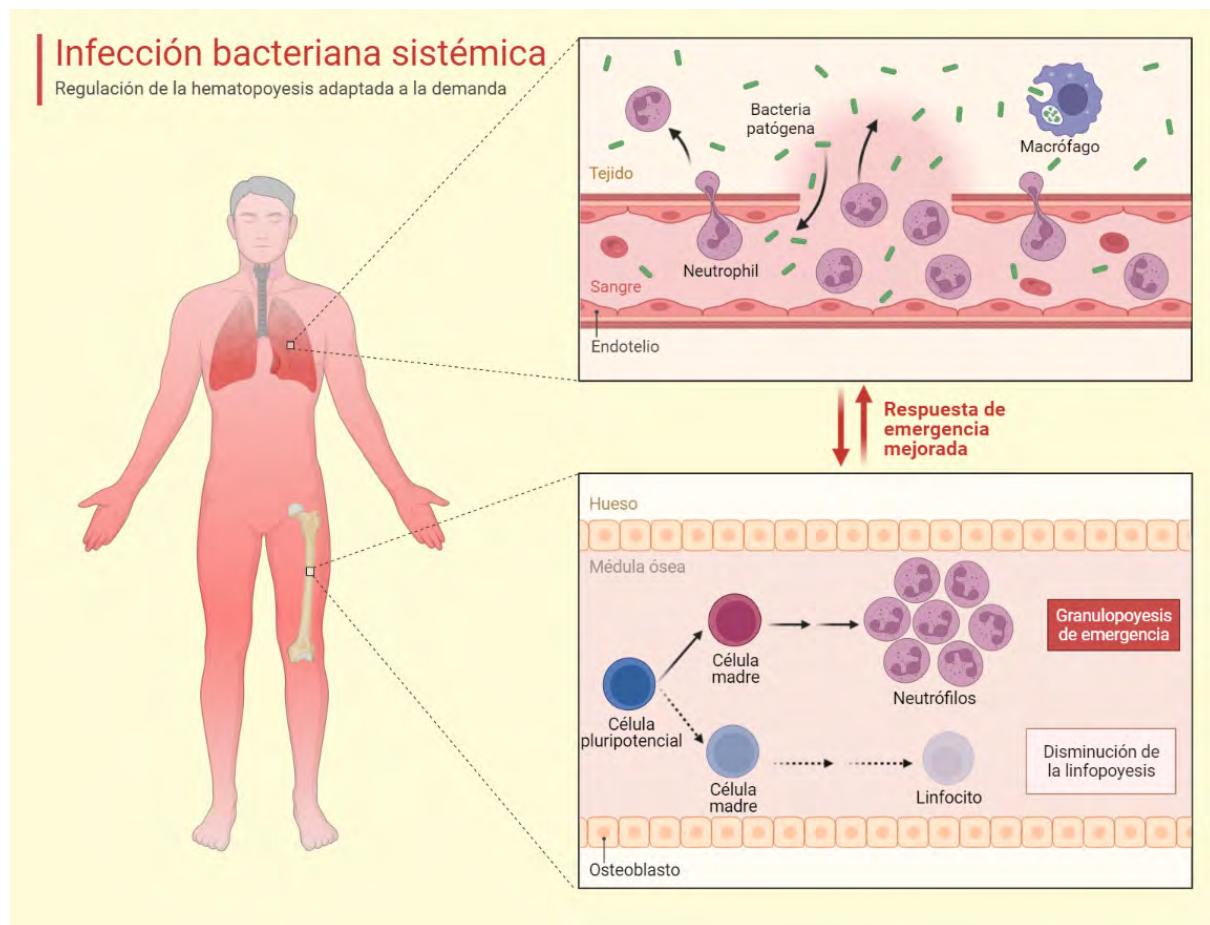


Figura 12-5 Infección bacteriana sistémica.

A medida que la respuesta inmunológica es insuficiente para contraatacar el estímulo patógeno, la médula ósea tratará de capacitar más neutrófilos que sean capaces de defender al cuerpo de dicho ataque. Sin embargo, en el fuego cruzado, y por la liberación excesiva de diversos mediadores inflamatorios, la respuesta progresará de localizada a sistémica.

Los lipopolisacáridos de la superficie de los microorganismos estimulan las células endoteliales de los vasos sanguíneos para que aumenten su producción de factor tisular, con lo que se activa la coagulación mediante su vía extrínseca, activando el factor VII y ocasionando la formación de trombina.⁵ A continuación, el fibrinógeno se convierte en fibrina lo que lleva a la formación de trombos microvasculares que agravan aún más la lesión tisular.

¡RECUERDA!

El diagnóstico precoz de la sepsis es fundamental y la rapidez del tratamiento es lo único que ha logrado disminuir de forma significativa su morbilidad y mortalidad, sin embargo, no existe ninguna prueba diagnóstica complementaria específica, por lo que la sospecha debe estar fundamentada en la clínica.^{4,8,9,10}

¿SABÍAS QUÉ...

En la sepsis, hay reducción de las concentraciones de proteína C, proteína S, antitrombina III y el inhibidor de la vía del factor tisular, sustancias que modulan e inhiben la coagulación. Por lo que, ante la disminución de ciertos factores y aumento de otros, se puede llegar a manifestar como coagulación intravascular diseminada.^{5,7}

MÉTODOS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La escala Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) ya que comprende tres signos clínicos fácilmente valorables en un primer contacto con el paciente: frecuencia respiratoria $\geq 22/\text{min}$, presión sistólica $\leq 100 \text{ mmHg}$ y alteración del estado mental. La presencia de dos o más de estos criterios tiene un valor predictivo similar al del SOFA. No obstante, se han publicado resultados contradictorios que ponen en duda su capacidad de predecir

mortalidad en pacientes de cuidados intensivos y su sensibilidad para detectar sepsis, en comparación con los clásicos criterios "SIRS".¹⁰

Pruebas laboratoriales

Proteína C reactiva y procalcitonina

La procalcitonina es el más útil de los dos, tanto por su relación con la invasividad del proceso como por su cinética más rápida, que permite detectar elevaciones en sus valores más precozmente que en el resto de los parámetros. En el caso de los pacientes con sospecha clínica de sepsis, una elevación de este parámetro apoya dicho diagnóstico. También para ver la respuesta al tratamiento mediante la monitorización de sus valores en los días posteriores.

Hemograma

Puede haber leucocitosis, un recuento leucocitario normal o leucopenia, relacionándose esta última con un peor pronóstico. También la trombocitopenia y la neutropenia se relacionan con peor pronóstico.

Gasometría arterial o venosa

El hallazgo más habitual es el de una acidosis metabólica, secundaria a la hipoperfusión tisular.

Lactato sérico

Un lactato inicial >4 mmol/l (>36 mg/dl) está asociado con mayor riesgo de progresión a disfunción orgánica. En adultos, el descenso en el valor de este parámetro se ha relacionado con un mejor pronóstico y una mayor tasa de supervivencia.

Glucemia

Puede haber tanta hipoglucemia por el aumento en la tasa metabólica, como hiperglucemia por estrés.

Iones

Incluido calcio ya que la hipocalcemia (calcio $<4,8$ mg/dl) puede afectar a la función miocárdica y al tono vascular, por lo que debe ser corregida.

Función renal, bilirrubina total y transaminasas

Su alteración sugeriría la presencia de afectación renal o hepática, respectivamente.

Estudio de coagulación

El aumento en el tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (aPTT) o en el INR sugiere la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID). El descenso del fibrinógeno y el aumento de los dímeros-D apoyan la presencia de coagulopatía de consumo y CID.

Establecer el origen

La indicación de otras pruebas microbiológicas: como examen de orina, recogida de otros cultivos (urocultivo, LCR, coprocultivo, heridas, abscesos, etc.) o realización de pruebas de imagen, Hemocultivo, Técnicas de PCR, dependerá de si se sospecha un foco infeccioso específico por la historia clínica o por los hallazgos de la exploración física.¹¹

MANEJO

Hemodinámico

Las soluciones de primera elección para reposición del líquido intravascular son los cristaloides (isotónicas). El volumen administrado debe ser de al menos 30ml/kg de peso en las primeras 3 horas. La microcirculación se verá optimizada al alcanzar una presión arterial media igual o superior a 65 mmHg. Cuando la expansión de la volemia no permite alcanzar estas cifras, se requiere la administración de aminas vasoactivas.^{12,13,14}

Aminas vasoactivas

Es un alfa y beta agonista con predominio del efecto alfa. Su ventaja es que además de su efecto vasoconstrictor que permite corregir la hipotensión, también favorece el retorno venoso sistémico. Sin embargo, las dosis demasiado altas de noradrenalina en pacientes que permanecerán hipovolémicos pueden producir isquemia tisular y agravar las fallas orgánicas.¹³

Dobutamina

Es una catecolamina sintética, con estructura similar a la dopamina. Es un agonista selectivo de los receptores beta 1. Normalmente, disminuye las resistencias vasculares sistémicas. Es importante saber que en los pacientes sépticos puede causar hipotensión severa y taquicardia (por su efecto vasodilatador) si se administra precozmente (relleno vascular insuficiente).¹²

Corticoides

Se recomienda la utilización de dosis bajas de hemisuccinato de hidrocortisona (50 mg×4/día por vía intravenosa) cuando la sepsis no parece controlarse.¹³ En la práctica, los corticoides deben iniciarse en los pacientes en los que son necesarias dosis crecientes de noradrenalina (> 2 mg/h) a pesar de unos cuidados intensivos iniciales adecuados. El hemisuccinato de hidrocortisona se continúa durante un período de 5 días o se detiene antes si el paciente experimenta una mejora rápida.

Infección

El tratamiento de la infección se basa en la eliminación del foco infeccioso y la terapia empírica con los antibióticos adecuados (normalmente antibióticos de amplio espectro).

¡RECUERDA!

Esta terapia debe iniciarse tan pronto como se detecte la situación de sepsis, previa toma de cultivos (hemocultivos, urocultivo, cultivo de secreciones respiratorias, cultivo de colecciones sospechosas de ser el foco de infección).¹²

Si la clínica no es del todo concluyente, también se deben realizar pruebas de imagen (radiografía de tórax, tomografía computarizada, ecografía). Una vez se consigan los resultados de cultivos, se debe adecuar la terapia antibiótica específica para el microorganismo implicado. En el caso de que exista un absceso o tejido necrótico en un paciente con choque séptico, el drenaje o extirpación del tejido necrótico también tienen prioridad.¹⁴

ANTIBIÓTICOS

Factores para la elección de un antibiótico

Procedencia del Paciente

Es un elemento orientador en relación con la sospecha del posible microorganismo causal.¹⁶

Localización del foco de entrada y características de microorganismos probables

Por ejemplo, en las sepsis valvulares (*S. aureus*, *S. viridans*, *S. faecalis*, *S. bovis*); en la sepsis del SNC (*N. meningitidis*, *H. in-fluenzae*, *S. pneumoniae*); en las infecciones respiratorias altas (*S. pneumoniae*, *H. in-fluenzae*, *M. catharralis*); en las infecciones óseas (*S. aureus*, *S. epidermidis*), etcétera.^{16,17}

Tipo de sepsis

Específicamente en las lesiones abscedadas, la importancia de su conocimiento radica, primero, en que estas lesiones requieren que la conducta indicada sea el drenaje quirúrgico del proceso. Esto es debido a múltiples factores que disminuyen la acción leucocitaria o dificultan la afluencia de los anticuerpos, complemento y leucocitos, o que, en ocasiones los antibióticos son degradados por enzimas elaboradas por las bacterias, o que estas liberan cuando mueren. El análisis de estos factores permite ver claramente por qué se impone el drenaje inicial. Con respecto al manejo de la antibioticoterapia, es importante tener en cuenta que en este tipo de sepsis la etiología es generalmente polimicrobiana.¹⁶

¡RECUERDA!

La importancia del estado de la función renal, ya que, un número importante de antibióticos son de excreción renal (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos), por lo que para su aplicación debemos verificar el estado de dicha función que, de estar deficiente, conllevaría una variación en la dosificación de dichos antibióticos. Semejante conducta debemos seguir respecto a la función hepática, con el objetivo de evitar o modificar la utilización de antibióticos como el cloramfenicol, las tetraciclinas, los macrólidos y la clindamicina, los cuales son metabolizados a nivel hepático.

Factores del huésped

Es de importancia definitoria, quedando incluidos la edad, el estado inmunológico, la función renal y hepática, así como el embarazo y la lactancia.^{16,17}

¡RECUERDA!

Otro elemento importante del paciente, es el embarazo o lactancia, teniendo en cuenta que la mayoría de los antibióticos atraviesan la barrera placentaria y son excretados por la leche materna. Como ocurre con las quinolonas, las tetraciclinas, el cloranfenicol, el metronidazol, las sulfamidas, etc.; en estos casos se recomienda la utilización de penicilinas, cefalosporinas y macrólidos.¹⁶

Selección del antibiótico

Para esto debemos tener en cuenta algunos elementos inherentes al medicamento en cuestión, como son su espectro y farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción), cuestiones básicas para lograr un resultado satisfactorio. Conociendo o sospechando el microorganismo posible, seleccionamos un agente antimicrobiano que cubra dicho espectro.^{16, 17}

Duración del tratamiento antimicrobiano

Está sujeto a múltiples factores, y suele haber falta de consenso entre los expertos, por lo que las sugerencias acerca del tema son empíricas. Deben hacerse valorando la respuesta al medicamento,

riesgo/beneficio y evolución clínica, apoyada en exámenes laboratoriales de perfil infeccioso, como por ejemplo, Proteína C reactiva, Procalcitonina, biomería hemática, dímero D, Interleucinas, entre otros.¹⁶

Efectos adversos

Se deben conocer, por lo menos, los fundamentales, ante todo, porque hay muchos que podemos detectarlos tempranamente y se evitan así males mayores. Por ello, se han normado una serie de medidas a aplicar durante la terapia con determinados antibióticos, las cuales deben ser conocidas y cumplidas para evitar iatrogenias.

Entre estas normas se hallan:

- Realización de creatinina sérica cada 3 días durante el tratamiento con aminoglucósidos, para la vigilancia de la nefotoxicidad.
- Realización de estudios hematológicos semanales en el tratamiento con cloramfenicol, para vigilar la posible aplasia o hipoplasia medular.
- Asociación de la vitamina B6 al tratamiento antituberculoso, para evitar así la polineuropatía.

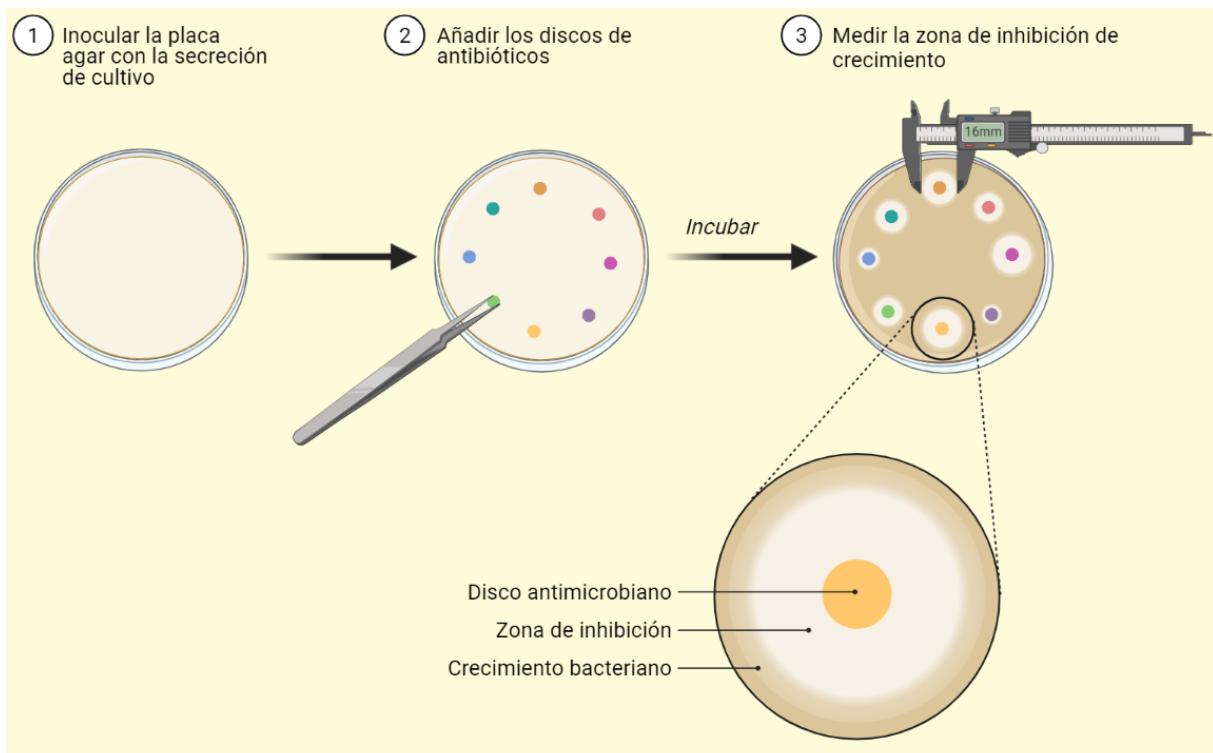


Figura 12-6 Cultivo de bacterias y antibiograma.

Se recomienda tomar muestras antes de comenzar la antibioterapia. Su principal ventaja es determinar a que antibiótico es más susceptible la bacteria en cuestión. Su principal desventaja es que puede tardar más de 24 horas.

Clasificación

Por su estructura química

Los antibióticos se agrupan en familias con propiedades generales similares, como B-lactámicos, tetraciclinas, quinolonas, aminoglucósidos, glucopéptidos, macrólidos, etcétera.¹⁹

Por su espectro de actividad

Según sea el registro de actividad, se pueden clasificar en:

- Amplio: pueden actuar sobre bacterias, hongos o protozoos. Interfieren en el crecimiento de más de uno de ellos o de numerosas especies bacterianas.
- Intermedio: actúan frente a un número más limitado de especies. Este grupo incluye la mayoría de los antimicrobianos.

- Reducido: sólo son eficaces frente a un número limitado de especies, como, por ejemplo, los glucopéptidos¹⁹.

Por su efecto antimicrobiano

Históricamente se han clasificado en Bactericidas es decir que pueden destruir la bacteria y bacteriostáticos capaces de inhibir transitoriamente el desarrollo microbiano.¹⁹

- Bacteriostáticos: bloquean el desarrollo y la multiplicación de las bacterias, pero no las lisan, razón por la cual al retirar el antimicrobiano su efecto es reversible. Éste es el caso de las tetraciclinas, sulfamidas, trimetoprima, cloranfenicol, macrólidos y lincosamidas.^{19, 20}
- Bactericidas: provocan la muerte bacteriana y, por consiguiente, el proceso es irreversible. Es el caso de los B-lactámicos, aminoglucósidos, fosfomicina, nitrofurantoinas, polipéptidos, quinolonas, rifampicina y vancomicina.^{19, 20}

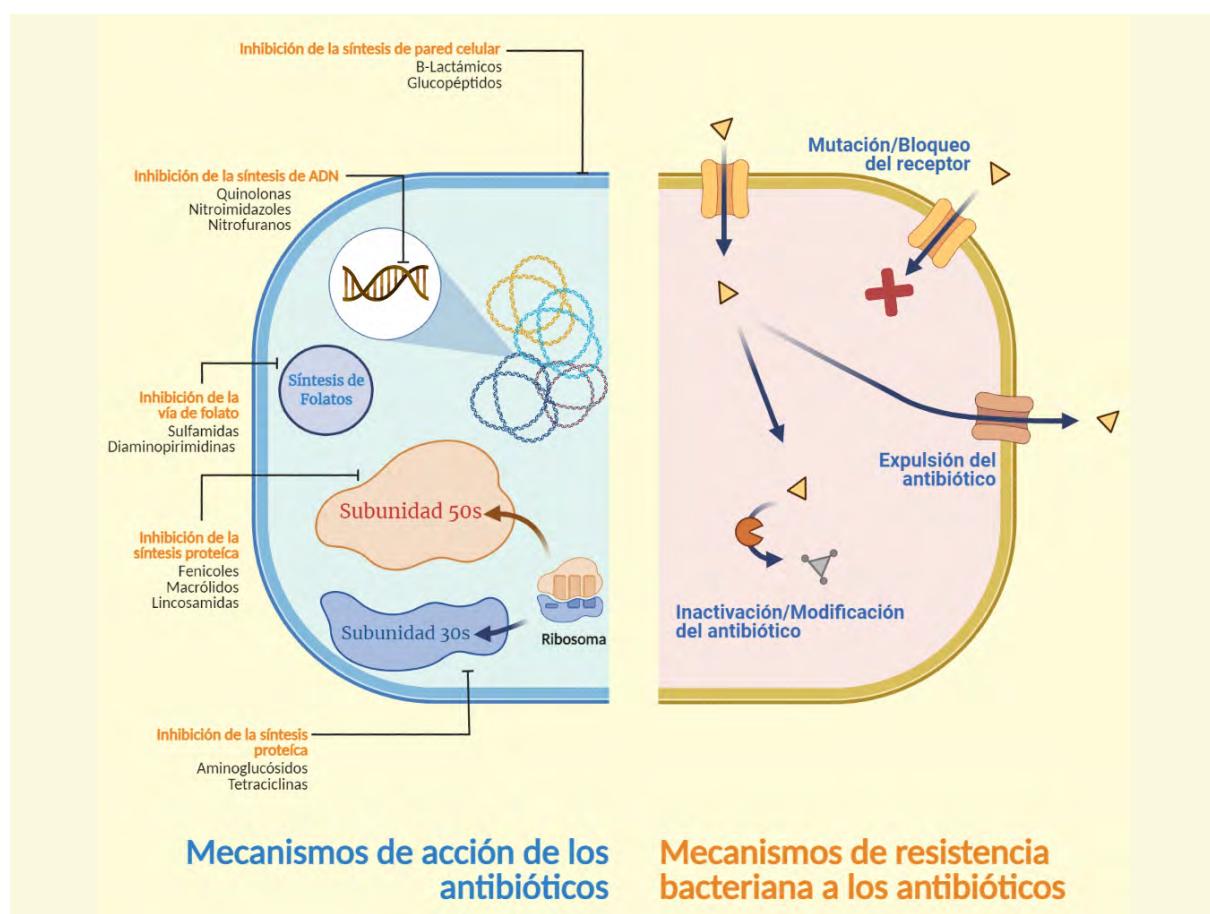


Figura 12-7 Mecanismos de acción de las distintas familias de antibióticos y Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos.

Desde la inhibición de la pared celular, hasta la inhibición de proteínas, los antibióticos poseen diversos mecanismos de acción que detienen o inhiben la reproducción bacteriana. Es de esta manera que disminuyen el proceso infeccioso a nivel corporal. Por otra parte, la bacteria es un organismo que buscará adaptarse a los estímulos lesivos producidos por los antibióticos, para intentar sobrevivir. Dichos mecanismos podrán ser transmitidos a otras cepas a través de información genética extracromosomal, también llamada: Plásmidos.

CLASIFICACIÓN SEGÚN MECANISMO DE ACCIÓN

Los antibióticos también pueden clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción, aquí se incluyen antibióticos con estructuras químicas muy diversas que tienen el mismo mecanismo de acción. Muchas de las familias poseen subclasificaciones entrellas, A continuación, una revisión de los puntos clave de cada una.²¹

Inhibidores de la síntesis de la pared celular: B-Láctamicos

Los antibióticos que se incluyen en este grupo son en general bactericidas. Su mecanismo de acción consiste en unirse a las PBP con la que logran evitar la unión de los peptidoglucanos de conformarían la pared celular. Además de que facilitan la autólisis de la pared celular ya que activan autolisinas endógenas que lisán directamente el peptidoglucano.²¹

Penicilinas

Penicilinas naturales

Penicilina G, penicilina V, bencilpenicilinaa

Isoxazolilpenicilinas

Meticilina, nafticina, oxacilina, dicloxacilina

Aminopenicilinas

Ampicilina, amoxicilina

Carboxipenicilinas

Carbenicilina, ticarcilina

Acilureidopenicilinas o Antipseudomónicas

Azlocilina, mezlocilina, piperacilina

Piperacilina

La piperacilina (especialmente cuando se combina con el inhibidor de la lactamasa β tazobactam) tiene actividad útil contra estos patógenos y actividad superior contra *P. aeruginosa*.²⁴

Cefalosporinas

La clasificación aceptada está basada en generaciones que dividen a las cefalosporinas según su espectro de actividad.²⁴

TABLA 12-1. CLASIFICACIÓN Y SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA A LAS CEFALOSPORINAS

GENERACIÓN	GRAM +	GRAM -
Primera	++++	+
Segunda	+++	++
Tercera	+	+++
Cuarta	++	++++
Quinta	++	+++++

Monobactames

Aztreonam es uno de los principales representantes de esta familia, siendo el único aprobado para uso humano.

Carbapenémicos

Esta clase de antibióticos tiene un espectro de actividad más amplio que la mayoría de los otros antibióticos lactámicos β .²⁴

¿SABÍAS QUÉ...

El imipenem se comercializa en combinación con cilastatina, un fármaco que inhibe la degradación de imipenem por una dipeptidasa tubular renal. Es por esto que su administración requiere valorar la tasa de filtrado glomerular y ajustar la dosis del mismo acorde a ella.

Imipenem

Es muy resistente a la hidrólisis por la mayoría de las lactamasas β .²⁴

Meropenem

No requiere coadministración con cilastatina porque no es sensible a la dipeptidasa renal.

¿SABÍAS QUÉ...

El meropenem posee excelente absorción a través de la barrera hematoencefálica, por lo que es ideal para infecciones del SNC.²⁴

Inhibidores de B-lactamasas

También conocidas como inhibidores suicidas ya que se unen irreversible y directamente a las enzimas que tratan de actuar en contra de la acción de los B-lactámicos. De esta manera, el B-lactámico actúa intacto, mientras estos inhibidores contrarrestan la actividad de las B-lactamasas. Es por ello que tienen un efecto sinérgico con la administración simultánea de B-lactámicos. Algunos ejemplos son el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam.

Inhibidores de la síntesis de la pared celular: Glucopéptidos

Vancomicina

La vancomicina se ha considerado, durante muchos años, el antibiótico de elección para el tratamiento de la mayoría, sino todas, las infecciones producidas por SARM, pertenece a la familia de los glucopéptidos siendo un fármaco bactericida en conjunto con la teicoplanina. Sin embargo, cuando vancomicina se ha utilizado en el tratamiento de la infección debida a *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), la mortalidad atribuible, la duración de la bacteriemia y la frecuencia de las recaídas han sido significativamente superiores a las observadas con el empleo de un betalactámico, este antibiótico se ha relacionado con datos de insuficiencia renal cuando las concentraciones necesarias para inhibir el crecimiento bacteriano son altas, o cuando se utiliza por más de 15 días.²⁷

Inhibidores de la vía del folato

También conocidos como inhibidores de la síntesis de metabolitos esenciales. Interfieren en el metabolismo del ácido fólico, por lo que combinadas producen un efecto sinérgico con las sulfamidas. Logran inhibir la síntesis de purinas, y consecuentemente de ADN. Las sulfamidas y las diaminopirimidinas (trimetoprima, pirimetamina y metotrexato) actúan a través de este mecanismo.²¹

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

Las quinolonas actúan inhibiendo la replicación del ADN. La rifampicina se fija en la subunidad B de la ARN-polimerasa, impidiendo la formación de esta enzima y del complejo que inicia la transcripción, y la actinomicina D bloquea también esta enzima. Los

nitroimidazoles y nitrofuranos actúan directamente sobre el ADN, dañándolo. En general son fármacos bactericidas rápidos e independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano. No son particularmente selectivos y poseen cierta toxicidad para las células eucariotas.²¹

Quinolonas

Inhibe de dos enzimas clave en la biosíntesis del ADN: la ADN girasa y la topoisomerasa IV, responsables del empaquetamiento del ADN en las bacterias.

Nitroimidazoles

Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y promueve la muerte celular, además de que genera compuestos que son tóxicos para la célula. Entre ellos se encuentran el metronidazol y el tinidazol. Son utilizados como fármaco antiparasitarios y tienen excelente actividad contra bacterias gran negativas anaerobias.

Nitrofuranos

Reacciona con las bacterias para generar toxinas que impiden la síntesis de ADN, ARN, proteínas y posiblemente de carbohidratos e interfieren con la formación de la pared celular. Su actividad antimicrobiana solo ocurre en la orina, pero no es recomendado para pielonefritis.

Inhibidores de la síntesis proteica

Forman parte de este grupo los aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas, tigeciclina, macrólidos, ketólicos, lincosamidas, isoxazolidinas, estreptograminas y otros (ácido fusídico, nitrofurantoína y mupirocina).

¡RECUERDA!

Por lo general, estos antimicrobianos tienen un efecto bacteriostático, con la excepción de los aminoglucósidos, que son bactericidas. En general la síntesis proteica puede ser inhibida selectivamente en las bacterias gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y los eucariotas.

Aminoglucósidos

El mecanismo de acción de los aminoglucósidos consiste en su fijación irreversible a la subunidad 30S de los ribosomas de una o dos proteínas diana, lo que inhibe el inicio de la síntesis y, al mismo tiempo, interfiere en la fijación del ARNt y distorsiona el codón del ARNm. De esta manera se detiene la síntesis proteica y se producen proteínas no funcionales.

Gentamicina

Posee su menor costo y actividad confiable contra todos los aerobios Gram negativos menos resistentes. También puede ser considerado en pacientes alérgicos a la penicilina, incluso como profilaxis antibiótica preoperatoria.²⁴

Tetraciclinas

Las tetraciclinas bloquean la unión del aminoacilo del ARNt con el sitio aceptor (locus A) en el complejo formado por el ARNm y la subunidad 30s del ribosoma bacteriano. Algunos ejemplos son: tetraciclina, doxiciclina.

Fenicoles

El cloranfenicol y las lincosamidas se fijan en el ribosoma 50S, inhibiendo la enzima peptidiltransferasa en la fase de transferencia y bloqueando la reacción de transpeptidación de manera reversible.

Macrólidos

Inhiben la síntesis proteica al inhibir la unidad 50s. Suelen ser alternativas en pacientes alérgicos a los B-lactámicos. Sus principales integrantes son: Eritromicina, Azitromicina y Claritromicina.²¹

Lincosamidas

Inhiben la síntesis proteica al inhibir la unidad 50s. Su principal integrante es la clindamicina.

EFECTOS ADVERSOS COMUNES

Penicilinas

Las reacciones de hipersensibilidad son, con mucho, los efectos adversos más frecuentes de las

penicilinas; y estos agentes se encuentran entre las causas más comunes de alergia a los medicamentos.²⁹ La piperacilina y el tazobactam, cuando se combina con vancomicina, se han asociado con una mayor incidencia de lesión renal aguda en comparación con agentes betalactámicos alternativos.³⁰

Cefalosporinas

Al igual que las penicilinas, las cefalosporinas pueden desencadenar una variedad de reacciones de hipersensibilidad, estas pueden incluir lo siguiente: choque por anafilaxia, fiebre, erupciones cutáneas, nefritis, granulocitopenia y anemia hemolítica.²⁹

Carbapenémicos

Los niveles excesivos de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden provocar convulsiones.³⁰

Aminoglucósidos

Pueden provocar proteinuria, cilindruria, hematuria, hipostenuria, incremento de la urea y creatinina sérica, lesión renal aguda dependiente de las concentraciones plasmáticas. Hipoacusia para sonidos de alta frecuencia, acusia completa y bilateral que pueden resultar irreversibles. Cefalea, vértigo muy intenso, ataxia que puede ser reversibles aunque la recuperación es muy lenta.³¹

Cloranfenicol

Leucopenia y agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia y aplasia medular. En recién nacidos y prematuros, así como en el último período del embarazo, puede producir el "síndrome gris."³¹

Macrólidos

Un estudio de cohorte grande encontró un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, en el riesgo de muerte súbita cardiaca con azitromicina, en comparación con un tratamiento no antibiótico o con amoxicilina.²⁹

Lincosamidas

La inyección intravenosa rápida produce hipotensión, arritmias y paro cardíaco.³¹

Glucopéptidos

La infusión intravenosa rápida de vancomicina puede causar reacciones eritematosas o urticariales, enrojecimiento, taquicardia e hipotensión (síndrome del “hombre rojo” o del “cuello rojo”). Existe un cierto grado de nefrotoxicidad relacionada con la dosis de vancomicina.²⁹

¿SABÍAS QUÉ...

El enrojecimiento extremo que puede ocurrir no es una reacción alérgica, sino un efecto directo de la vancomicina en los mastocitos, que hace que liberen histamina. Lo normal es que esta reacción mejore administrando vancomicina de modo más lento, algunas veces con premedicación mediante antihistamínicos.

Sulfonamidas

Erupciones morbiliformes, escarlatinicas, urticariales, erisipeloides, penfigoides, purpúricas y petequiales, así como eritema nodosum, eritema multiforme del tipo Stevens-Johnson, síndrome de Behcet, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad.²⁹

Trimetoprim-sulfametoxazol

El margen entre la toxicidad para las bacterias y para los humanos puede ser relativamente estrecho cuando el paciente tiene deficiencia de folato.²⁹

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

Neumonía

La neumonía es un proceso inflamatorio en el parénquima pulmonar causado por microorganismos que afectan la porción distal de las vías respiratorias. La respuesta inflamatoria genera un infiltrado celular en los espacios alveolares produciendo así consolidaciones que alteran el proceso del intercambio gaseoso.^{33, 34}

Neumonía adquirida en la comunidad

Aquella que representa las etiologías prevalentes en la comunidad, lo que excluye a pacientes que han estado internados recientemente, en un período, arbitrariamente definido, inferior a 60 días.³⁵

Neumonía asociada a los servicios de salud

Aquella que presenta los síntomas entre 48-72 horas después de estar hospitalizado.³⁴

Infección del tracto urinario

Por la elección del tratamiento conviene más clasificar la ITU en complicada y no complicada.^{36, 37} Los microorganismos más frecuentes son bacilos Gram negativos como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Acinetobacter*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

Conceptos:

- Bacteriuria asintomática: Presencia de mayor o igual de 105 UFC en orina sin síntomas asociados.
- Reinfeción: ITU causada por un microorganismo diferente.
- Recaída: ITU causada por el mismo microorganismo.
- ITU recurrente: Historia de ITU al menos 2 veces en los últimos 6 meses o 3 veces en 1 año.

Meningitis

La Meningitis Bacteriana Aguda (MBA) corresponde a la inflamación de las meninges por bacterias piógenas. Es una patología prevalente en todo el mundo, que siempre constituye una emergencia médica por su alta morbilidad. Los principales agentes descritos corresponden a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*³⁸

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA¹⁸

Dos factores principales se asocian con la aparición de la resistencia a los antibióticos: la evolución y las prácticas clínicas/ambientales. Cuando una especie microbiana está sujeta a una amenaza existencial, química o de otro tipo, esa presión seleccionará mutaciones aleatorias en el genoma de la especie que permitan la supervivencia. Los patógenos evolucionaron para desarrollar resistencia a la guerra química a la que los sometemos. Esta evolución es ampliamente asistida por las malas prácticas terapéuticas de los trabajadores de la salud.¹⁸

TABLA 12-2 ESPECTRO DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS DIVERSOS ANTIBIÓTICOS

		Antibiótico MRSA Staphylococcus	Gram positivos					Gram negativos						
			Staphylococcus	MRSa	Clostridium	Bacteroides	Haemophilus	Neisseria	Moraxella	Escherichia	Klebsiella	Proteus	Legionella	Pseudomonas
B-Lactámicos	Penicilina	Naturales		X	X	X		X						
		Piperacilina—Tazobactam		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Amoxicilina—Ácido clavulánico		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Cefalosporinas	Cefazolina		X		X			X	X		X	X	X
		Cefuroxima		X		X	X		X	X	X	X	X	X
		Ceftriaxona		X		X	X		X	X	X	X	X	X
		Ceftazidima							X	X	X	X	X	X
	Carbapenémicos	Cefepime		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Meropenem		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Ertapenem		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Otros	Glucopéptidos	Imipinem		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Vancomicina	X	X	X	X	X	X						
	Lincosamidas	Clindamicina	X		X	X	X	X						
		Ciprofloxacina							X	X	X	X	X	X
	Quinolonas	Moxifloxacina		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
		Nitroimidazoles						X	X					
	Diaminopirimidinas	Metronidazol												
		Trimetropín			X						X	X		X
	Macrólidos	Eritromicina												X
		Azitromicina												X
	Aminoglucósidos	Gentamicina	X		X	X					X	X	X	X
		Amikacina												

La resistencia a los antimicrobianos puede desarrollarse en uno o más pasos en los procesos por los cuales un medicamento alcanza y se combina con su objetivo. Por tanto, el desarrollo de la resistencia puede deberse a:¹⁸

1. Entrada reducida del antibiótico en el patógeno.
2. Aumento de la expulsión de antibióticos por bombas de eflujo.
3. Liberación de enzimas microbianas que alteran o destruyen el antibiótico.
4. Alteración de las proteínas blanco.

Desarrollo de vías alternativas a las inhibidas por el antibiótico.

Incorporación de medicamentos

Una situación poco común ocurre cuando un organismo no solo se vuelve resistente a un agente antimicrobiano, sino que posteriormente comienza a necesitarlo para crecer. El enterococo, que desarrolla fácilmente resistencia a la vancomicina, puede, después de una exposición prolongada al antibiótico, desarrollar cepas que requieran vancomicina.¹⁸

IDEAS CLAVE

- La sepsis es la disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta inflamatoria sistémica desregulada del hospedador a una infección.
- El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) consiste en una respuesta sistémica desregulada del huésped a un grupo de agresiones caracterizada por la presencia de al menos dos de las siguientes características: temperatura mayor de 38.3°C o menor de 36°C, frecuencia cardíaca (FC) mayor de 90 latidos por minuto, taquipnea mayor de 20 o PaCO₂ menor 32 mmHg, leucocitos mayor de 12,000/mm³ o menor de 4,000/mm³ o más del 10% inmaduros en banda.
- Las bacterias Gram positivas son las causantes más frecuentes de sepsis.
- El diagnóstico de sepsis se puede apoyar con diferentes estudios como Proteína C reactiva, Procalcitonina, Hemograma, Gasometría arterial, Lactato sérico, Iones, estudios de coagulación.
- El foco de Infección se establece mediante hemocultivos, Cultivos de fluidos, análisis microscópico de fluidos, técnica de PCR.
- El tratamiento de la infección se basa en la eliminación del foco infeccioso y la terapia empírica con antibióticos de amplio espectro, según el tipo de microorganismo causante.
- Las soluciones de primera elección para reposición del líquido intravascular son las cristaloides (isotónicas).
- En el manejo del shock séptico la noradrenalina es el vasopresor de elección cuando el paciente continúa hipotensor tras la expansión volémica.
- Una bacteria es un microorganismo unicelular. Son células procariotas con una estructura que no presentan núcleo ni orgánulos membranosos internos. Suelen tener pared celular compuesta por peptidoglicano y algunas también presentan flagelos que les permiten moverse.
- Una Bacteria está compuesta por elementos obligados o esenciales (Pared celular, Membrana citoplasmática, Citoplasma, Ribosomas) y elementos facultativos (Cápsula, Glucocálix, Flagelo, Fimbria)
- Las bacterias se pueden clasificar según la tinción de Gram de bacterias Gram positivas y Bacteria Gram negativas.
- Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los antibióticos mediante diferentes mecanismos como entrada reducida del antibiótico en el patógeno, aumento de la expulsión de anti-bióticos por bombas de flujo, liberación de enzimas microbianas que alteran o destruyen el antibiótico, alteración de las proteínas blandas por el antibiótico.
- Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos que impiden el crecimiento de ciertos microorganismos sensibles
- Según su espectro de acción los antibióticos se clasifican en antibióticos de amplio espectro, de espectro intermedio y de espectro reducido.
- Los antibióticos también se pueden clasificar de acuerdo al efecto sobre la bacteria en bacteriostáticos que detienen el crecimiento bacteriano y en bactericidas que provocan la muerte de la bacteria.
- De acuerdo a su mecanismo de acción los antibióticos se clasifican en inhibidores de la síntesis de la pared celular, disruptores de la integridad de la membrana celular, inhibidores de la vía del folato, inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos e inhibidores de la síntesis proteica
- La FDA establece 5 categorías para el uso de antibióticos durante el embarazo. A: Estudios controlados no han demostrado riesgos, B: No hay riesgos descritos para el feto humano, C: No puede descartarse riesgo fetal, D: Hay indicios de riesgo fetal y X: Contraindicados en el embarazo.
- Las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* son bacterias de gran importancia clínica debido a sus altos índices de resistencia bacteriana.
- La Neumonía, Infecciones de tracto urinario y la meningitis son entidades clínicas de origen infeccioso de mayor prevalencia y motivo de consulta que tienen manejos antibioterápicos.

Autoevaluación del Conocimiento

1. Son los criterios clínicos y/o laboratoriales para determinar que estamos ante sepsis.
2. Enumera y explica los 2 pilares del choque séptico.
3. Explica el papel de la procalcitonina en la sepsis.
4. Cuál es el manejo de un choque séptico refractario.
5. Enumera y explica al menos 3 elementos que apoyen el diagnóstico clínico de sepsis y valorar la repercusión sistémica, la gravedad y el pronóstico
6. Explica la progresión desde una infección hasta una falla multiorgánica y muerte.
7. Representa más de la mitad de los casos de sepsis, esta causa puede ser adquirida en la comunidad o intrahospitalariamente.
8. Son elementos constitutivos bacterianos que predisponen una respuesta inmunogénica del hospedador
9. Son consideraciones importantes para elegir un antibiótico
10. Cuál es la diferencia entre bacteriostático y bactericida, dé ejemplos.
11. Son los elementos formes sanguíneos inmunitarios que se elevan en una infección bacteriana y ¿qué porcentaje o grupo de ellos?
12. Son las reacciones adversas más comunes de los betalactámicos por mucho.
13. Mencionar las contraindicaciones del cloranfenicol, tetraciclina y aminoglucósidos en el embarazo
14. Dentro de la familia de inhibidores de la síntesis proteica, cuáles se consideran bacteriostáticos y cuáles bactericidas.
15. Menciona al menos 3 fármacos activos frente a *P.aeruginosa*
16. Menciona al menos 3 fármacos activos contra MRSA.
17. Es un esquema de elección para una neumonía bacteriana, en la que el paciente ha recibido antibioticoterapia hace 30 días.
18. Es un esquema antibiótico para tratar una ITU complicada (ITU alta)

Casos Clínicos

CASO CLÍNICO 1

Femenina de 32 años acude al servicio de emergencias del hospital más cercano en su ciudad, alegando sentirse muy mal, y con dolor lumbar localizado en T10-T12 aproximadamente, mareada con fiebre no cuantificada, pero según ella, alta que es de inicio súbito, continua sin atenuantes o exacerbantes, anorexia, vómitos de contenido alimentario en número de 2 episodios y malestar general, la paciente no padece ninguna enfermedad y niega cualquier hábito tóxico. Refiere haber tenido dolor al orinar hace una semana, a la cual no le guardó importancia, ya que la atribuyó al no tomar mucha agua. A la revisión física presenta signos vitales: FC 120Lx', FR 22Rx', T 39°C, PA 90/70 mmHg, SaO2 92%, Glicemia 65mg/dl. La paciente luce deshidratada y con un aspecto de enfermedad aguda, al momento de la examinación tiene glasgow de 13 puntos, puño percusión positiva y palidez de las mucosas. El resto del examen es normal.

1. ¿Por qué debería de ser importante el antecedente de disuria en ésta paciente?

Debido a su impresión diagnóstica usted indica los siguientes exámenes y éstos son sus resultados:

- Hemograma: Leu 15.2k, Mono 1.8k, Linfocitos 8k, Gra% 88%, Glóbulos rojos, 3.4M, Hemoglobina 11.3g/dl
- General de heces: Sin alteraciones
- EGO, Cristales ++, GR: 25xC, Leucocitos por campo: 15xC, Glucosa:++, Células epiteliales 2xC, Bacterias por campo: incontables. Proteínas: NHR
- Química Sanguínea: Bun: 50mg/dl, CrS: 2mg/dl, Na+ 132, K+ 3, PCR: 43mg/dl

2. ¿Cuál es su impresión diagnóstica hasta el momento?

3. ¿Qué situaciones llevaron a ésta mujer a presentar esta evolución y cuáles son sus características fisiopatológicas?

4. Enumera los criterios diagnósticos que te llevaron a pensar en éste diagnóstico.

5. ¿Cuál sería tu terapia antibiótica indicada y por cuánto tiempo?

6. ¿Qué otros parámetros hemodinámicos habrá que controlar en esta paciente y cómo?

ACTIVIDAD GENERAL

Investigue cuáles son los principales entes etiológicos de las neumonías, meningitis, celulitis y gastroenteritis. En la segunda columna, cuáles son los fármacos de primera, segunda, y tercera línea respectivamente.

Patología	Principales entes causales	Fármacos de 1º, 2º y 3º línea

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud. Definición de Infección [Internet]. 2010. [Citado: 24/Diciembre/2021].
- Pérez R., González G., López S., Basulto M. Shock séptico: un reto terapéutico de siempre [Internet]. 2004. [Citado: 24/Diciembre/2021]; 8(4): 140-150.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et all. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). [Internet]. Jama Network. 2021 [Citado: 24/ Diciembre/2021]. 2016; 315(8): 801–810.
- Jameson J, Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Harrison Principios de medicina interna. Tomo 2. 20th ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2018. p. 2044-2048.
- Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2017 Jun [citado 2021 Dic 15]; 33 (3): 381-391.
- The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [Internet]. Jama Network. 2021 [cited 29 October 2021].
- Porth C, Gaspard K. Fundamentos de fisiopatología. 4th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
- Cristobo-Bravo T, Quirós-Viqueira O, Rodríguez-Bencomo D. Actualización en la detección y manejo de la sepsis en el menor de un año. AMC [Internet]. 2015 Oct [citado 2021 Dic 19];19 (5): 512-527.
- Elguea Echavarría PA, González Sánchez K, Hernández Arrio-la QI, Gutiérrez Salgado G, Flores Ángeles O. Código sepsis: sistemas de respuesta rápida. Med. crít. (Col. Mex. Med. Crít.) [revista en la Internet]. 2019 Jun. 33 (3): 145-149.
- Pérez Catalán I, Roig Martí C, Cubides Montenegro A, Cardenal Álvarez A, Guerrero Jiménez F, Albiol Viñals P. et al. Utilidad pronóstica de la escala qSOFA en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna por enfermedades infecciosas. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2021 Feb. 38 (1): 31-36.
- Gómez Cortés B. Sepsis. Protocolo diagnóstico terapéutico pediatr. 2020;1:153-166. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_sepsis.pdf
- M. Avilés García, J.C. Figueira Iglesias, A. Agrifoglio Rotaeché, M. Sánchez Sánchez. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2018. 12 (52):3066-3075, ISSN 0304-5412, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.012>.
- Aubry A, Vieillard-Baron A. Sepsis, shock séptico en el adulto. EMC-Tratado de medicina 2016;20(3):1-6
- A. Rhodes, L. Evans, W. Alhazzani, Mitchell y otros. Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico Actualización de las recomendaciones para el manejo de la sepsis y shock séptico de la “Campaña para la Supervivencia de la Sepsis” Care Med 2017; 45: Número 3. Pag. 486–552
- Manual del CTO de Enfermedades infecciosas, 10ma ed. Madrid: CTO Editorial, D. L. 2014: 1-3.
- Morejón, M, Cue, M. Aspectos a tener en cuenta antes de aplicar una antibioticoterapia [Internet]. Rev Cubana Med Gen Integr; 2005 [actualizado 15 Sep 2011; citado 25 Dic 2021].
- Carrasco, O. Normas y estrategias para el uso racional de antibióticos [Internet]. Rev. Méd. La paz; 2012 [actualizado 14 Oct 2012; citado 25 Dic 2021].
- Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13th ed. Laurence L. Brunton PhD, editor. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2019. Pág. 965-966.
- P. Lorenzo, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19th ed. Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V., editor. Miguel de Cervantes Saavedra No. 233, Piso 8, Ofna. 801, Col. Grana-da, Delegación Miguel Hidalgo, C.P. 11520 Ciudad de México, México; 2018

20. Cué Brugueras M, Morejón García M. Antibacterianos de acción sistémica: Parte I. Antibióticos betalactámicos. Rev cuba med gen integral [Internet]. 1998 [citado el 16 de diciembre de 2021];14(4):347–61.

21. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Portolés A, Leza C, Moro A, et al. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19th ed. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2018. p. 717–723.

22. Harrison, Randolph T. Harrison Principios de Medicina Interna. Ed 20. Nueva York: McGraw-Hill; 2018. p.1046-1047

23. Sandoval Paredes José, Sandoval Paz Cindy. Consumo de drogas durante el embarazo. Horiz. Medicina.[Internet]. Abril de 2018 [citado 07 de noviembre de 2021]; 18 (2): 71-79.

24. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13th ed. Laurence L. Brunton PhD, editor. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2019. P. 1024-1045

25. Alós J-I. Quinolones. Enferm Infect Microbiol Clin [Internet]. 2009 [citado el 16 de diciembre de 2021];27(5):290–7.

26. Camarena JJ, Sánchez R. INFECCIÓN POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA [Internet]. Seimc.org. [citado el 16 de diciembre de 2021].

27. J. Mensa, J. Barberán, P. Llinares, J. J. Picazo, E. Bouza, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [Internet]. Seq.es. [citado el 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/21/4/mensa.pdf>

28. Daptomicina [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 16 de diciembre de 2021].

29. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13th ed. Laurence L. Brunton PhD, editor. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2019. p. 1011-1064.

30. Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. 14th ed. McGraw-Hill; 2019. p. 801-807.

31. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Portolés A, Leza C, Moro A, et al. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19th ed. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2018. p. 760–787.

32. Le T, Bhushan V. USMLE Step 1 FIRST AID. McGraw-Hill; 2021. p. 187–195.

33. Mandell LA, Wunderink RG. Neumonía. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 20a ed. México: McGRAW-HILL EDUCATION; 2018. p. 908-918.

34. Martínez-Vernaza S, Mckinley S, Soto MJ, Gualtero S. Neumonía adquirida en la comunidad: una revisión narrativa. Unirevistas médicas [Internet]. Diciembre 2018 [citado el 23 de diciembre de 2021];

35. Cofré J, Pavez D, Pérez R, Rodríguez J. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en pediatría. Revista chilena de infectología [Internet]. Agosto 2019. [citado el 23 de diciembre de 2021]

36. Yuste Ara R, del Pozo JL, Carmona-Torre F. Infecciones del tracto urinario. Medicine–Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 12, Issue 51, 2018, Pages 3020-3030, ISSN 0304-5412. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.004>.

37. Gupta K, Trautner BW. Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 20a ed. México: McGRAW-HILL EDUCATION; 2018. p. 968-978.

38. Rodrigo Blamey. Meningitis bacteriana aguda. Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 25, Issue 3, 2014, Pages 534-540, ISSN 0716-8640. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700677>

39. Lobo Castro JE. Meningitis bacteriana y viral. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2016 Mar [Citado el 22 de diciembre de 2021] ; 33(1): 234-245. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140900152016000100234&lng=en.

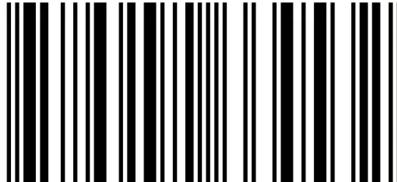


Religación
Press
Ideas desde el Sur Global



Religación
Press

ISBN: 978-9942-664-53-2



9 789942 664532